



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de fin de grado

Estudio de cohortes retrospectivo del tiempo de positividad en hemocultivos asociado con la escala DENOVA como predictor de endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*

Estudo de cohortes retrospectivo do tempo de positividade en hemocultivos asociado coa escala DENOVA como predictor de endocardite infecciosa por *Enterococcus faecalis*

Retrospective cohort study of time to blood culture positivity associated to DENOVA score to predict *Enterococcus faecalis* infective endocarditis

Autora: Antía Amoedo Bastos

Tutor: Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles

Cotutora: María Teresa Pérez Rodríguez

Departamento: Medicina Interna

Junio de 2023

Trabajo de Fin de Grao presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres y hermano por su plena confianza en mí siempre, sin ellos esto nunca hubiera sido posible. Gracias también a mi novio Brais por ser mi gran apoyo moral y darme ánimos siempre.

Me gustaría agradecer a los compañeros de microbiología: Anniris Rincón, Lucía Martínez-Lamas, Francisco Jose Vasallo... por su gran aportación a este trabajo y especialmente a mi cotutora la doctora María Teresa Pérez Rodríguez por su cariño, comprensión, paciencia y por transmitirme su pasión por la investigación. También dar las gracias al doctor Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles por haberme acogido como tutorizada.

¡Gracias a todos!
Antía Amoedo Bastos

ÍNDICE

RESUMEN	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Endocarditis infecciosa	9
1.2 <i>Enterococcus faecalis</i>	23
1.3 Tiempo de positividad del hemocultivo.....	25
2. OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo principal	26
2.2 Objetivos secundarios	26
3. MATERIAL Y MÉTODO	27
3.1 Diseño y ámbito de estudio.....	27
3.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	27
3.3 Variables y definiciones.....	27
3.4 Microbiología.....	28
3.5 Aspectos éticos	28
3.6 Análisis estadístico	28
4. RESULTADOS	29
4.1 Cohorte global.....	29
4.2 Bacteriemias por <i>E. faecalis</i> comunitarias.....	31
5. DISCUSIÓN	35
6. CONCLUSIONES	37
7. REFERENCIAS	38
8. ANEXOS	44
8.1 Dictamen favorable del comité de ética.....	44
8.2 Certificado de participación en el 33º Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.....	45

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva
Ag: Antígeno
CMI: Concentración mínima inhibitoria
DT: Desviación estándar
ECG: Electrocardiograma
EI: Endocarditis infecciosa
ETE: Ecocardiografía transesofágica
ETT: Ecocardiografía transtorácica
EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HACEK: *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*
IC: Intervalo de confianza
IFA: Test de inmunofluorescencia indirecta
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
PET: Tomografía por emisión de positrones
PYR: L-pirrolidonil- β -naftilamida
RIQ: Rango intercuartílico
RMN: Resonancia magnética nuclear
RR: Riesgo relativo
SPECT-TC: Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TAVI: Implantación de la válvula aórtica transcatóter
TC: Tomografía computarizada
TDP: Tiempo de positividad
VSG: Volumen de sedimentación globular

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Retrato de Lazare Revière	9
Ilustración 2. Portada de <i>Opera medica universa</i>	9
Ilustración 3. Algoritmo para el diagnóstico de la EI adaptado de la Sociedad Europea de Cardiología 2015	11
Ilustración 4. Curva ROC de la capacidad de DENOVA ± TDP para predecir EI en los pacientes con bacteriemia por <i>E. faecalis</i>	31
Ilustración 5. Curva ROC de la capacidad de DENOVA ± TDP para predecir EI en los pacientes con bacteriemia comunitaria por <i>E. faecalis</i>	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación entre criterios de Duke y criterios de Duke modificados.....	12
Tabla 2. Comparación entre criterios clínicos mayores y menores de criterios de Duke y criterios de Duke modificados	13
Tabla 3. Definiciones anatómicas y ecocardiográficas. Adaptado de guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa.....	18
Tabla 4. Tratamiento antibiótico dirigido para las endocarditis producidas por estafilococos	19
Tabla 5. Tratamiento antibiótico dirigido para las endocarditis producidas por estreptococos	20
Tabla 6. Tratamiento antibiótico dirigido para las endocarditis producidas por enterococos ..	21
Tabla 7. Tratamiento antibiótico empírico inicial en pacientes críticos agudos con endocarditis infecciosa	22
Tabla 8. Comparación entre índice NOVA y DENOVA	25
Tabla 9. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de la cohorte global con bacteriemia por <i>E. faecalis</i>	29
Tabla 10. TDP y mala evolución en bacteriemia por <i>E. faecalis</i>	30
Tabla 11. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con bacteriemia comunitaria por <i>E. faecalis</i>	32
Tabla 12. TDP y mala evolución en bacteriemia comunitaria por <i>E. faecalis</i>	33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: *Enterococcus faecalis* produce con frecuencia bacteriemias, tanto a nivel comunitario como nosocomial. Puede producir infección a distintos niveles, como urinario o biliar, pero una de las complicaciones más temidas es la endocarditis infecciosa (EI). Para identificar los pacientes con mayor riesgo de EI por *E. faecalis* se ha diseñado el índice DENOVA. Por otro lado, un trabajo reciente ha mostrado que el tiempo de positividad (TDP) de hemocultivos por *E. faecalis* podría estar relacionado con una mayor probabilidad de EI. El objetivo del estudio fue evaluar si la adición del TDP a la escala DENOVA aumentaba su especificidad para el diagnóstico de EI.

MATERIALES / MÉTODOS: Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes adultos con bacteriemia por *Enterococcus faecalis* en el Área Sanitaria de Vigo entre agosto de 2015 y diciembre de 2022. Los pacientes se dividieron en dos grupos: EI definida o no EI. Mediante curvas ROC se evaluó la exactitud diagnóstica de la escala DENOVA +/- diferentes TDP.

RESULTADOS: Se incluyeron 121 pacientes, 39 con EI y 82 sin EI. La adición del TDP al índice DENOVA no mostró mejoría en el área bajo la curva (ABC) en la curva ROC. Sin embargo, al analizar sólo las bacteriemias comunitarias, al asociar un TDP ≤ 10 al índice DENOVA el ABC mejoró (DENOVA ABC 0.899 vs. DENOVA-TDP10 ABC 0.905).

CONCLUSIONES: La escala DENOVA continúa siendo una potente herramienta para determinar el riesgo de EI en las bacteriemias por *E. faecalis*. Un TDP ≤ 10 asociado al índice DENOVA en pacientes con bacteriemia comunitaria, mostró una mejora en la especificidad de este índice.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia, *Enterococcus faecalis*, endocarditis infecciosa, DENOVA, tiempo de positividad.

RESUMO

INTRODUCCIÓN: *Enterococcus faecalis* produce con frecuencia bacteriemias, tanto a nivel comunitario como nosocomial. Pode producir infección a distintos niveis, como urinario ou biliar, pero unha das complicacións máis temidas é a endocardite infecciosa (EI). Para identificar aos pacientes con maior risco de EI por *E. faecalis* deseñouse o índice DENOVA. Por outro lado, un traballo recente amosou que o tempo de positividade (TDP) de hemocultivos por *E. faecalis* podería estar relacionado cunha maior probabilidade de EI. O obxectivo do estudo foi avaliar se a adición do TDP á escala DENOVA aumentaba a súa especificidade para o diagnóstico de EI.

MATERIAIS / MÉTODOS: Estudo de cohortes retrospectivo de pacientes adultos con bacteriemia por *Enterococcus faecalis* na Área Sanitaria de Vigo entre agosto de 2015 e decembro de 2022. Os pacientes dividíronse en dous grupos: EI definida ou non EI. Mediante curvas ROC avalíouse a exactitude diagnóstica da escala DENOVA +/- diferentes TDP.

RESULTADOS: Incluíronse 121 pacientes, 39 con EI e 82 sen EI. A adición do TDP ao índice DENOVA non amosou melloría na área baixo a curva (ABC) na curva ROC. Sen embargo, ao analizar só as bacteriemias comunitarias, ao asociar un TDP ≤ 10 ao índice DENOVA a ABC mellorou (DENOVA ABC 0.899 vs. DENOVA-TDP10 ABC 0.905).

CONCLUSIÓN: A escala DENOVA continúa sendo unha potente ferramenta para determinar o risco de EI nas bacteriemias por *E. faecalis*. Un TDP ≤ 10 asociado ao índice DENOVA en pacientes con bacteriemia comunitaria, amosou unha mellora na especificidade deste índice.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia, *Enterococcus faecalis*, endocardite infecciosa, DENOVA, tempo de positividade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Enterococcus faecalis* frequently causes bacteremia, both at the community and nosocomial level. It can cause infection at different levels, such as urinary or biliary, but one of the most feared complications is infective endocarditis (IE). The DENOVA index has been designed to identify patients with the highest risk of IE due to *E. faecalis*. On the other hand, a recent work has shown that the time to positivity (TTP) of blood cultures for *E. faecalis* could be related to a higher probability of IE. The aim of the study was to assess whether the addition of the TTP to the DENOVA score increased its specificity for the diagnosis of IE.

MATERIALS / METHODS: Retrospective cohort study of adult patients with *Enterococcus faecalis* bacteremia in the Vigo Health Area between August 2015 and December 2022. Patients were divided into two groups: defined IE or non-IE. Using ROC curves, the diagnostic accuracy of the DENOVA score +/- different TTP was evaluated.

RESULTS: 121 patients were included, 39 with IE and 82 without IE. The addition of the TTP to the DENOVA index did not show improvement in the area under the curve (AUC) in the ROC curve. However, analyzing community bacteraemias, the association of TTP ≤ 10 to the DENOVA index, improved the AUC (DENOVA AUC 0.899 vs. DENOVA-TTP10 AUC 0.905).

CONCLUSIONS: The DENOVA score continues to be a powerful tool to determine the risk of IE in *E. faecalis* bacteremia. A TTP ≤ 10 associated with the DENOVA index in patients with community acquired bacteremia showed an improvement in the specificity of this index.

KEYWORDS: Bacteremia, *Enterococcus faecalis*, infective endocarditis, DENOVA, time to positivity.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENDOCARDITIS INFECCIOSA

1.1.1 Principales hitos en la historia de la endocarditis infecciosa

La primera descripción de un caso de inflamación cardíaca vascular/endotelial compatible con endocarditis infecciosa (EI) de la que hay constancia data de 1646. Fue publicada en 1674 por Lazare Rivière (1), anatomista francés, recogida en su obra *Opera medica universa* (2). Se relata el caso de un paciente que presentaba palpitations y pulso irregular con rápido deterioro progresivo y que acabó falleciendo tras un corto periodo de tiempo. En la autopsia en el ventrículo izquierdo se encontraron “abscesos redondos” parecidos a un “grupo de avellanas” llenando “la apertura de la aorta”. Su descripción también sugirió que la válvula aórtica estaba “endurecida”.



Ilustración 1. Retrato de Lazare Rivière



Ilustración 2. Portada de *Opera medica universa*

Posteriormente en 1819, Laennec, inventor del fonendoscopio, en su tratado *Auscultación mediada* (3) dio crédito a Rivière por documentar el primer caso de enfermedad de la válvula aórtica con vegetaciones compatible con endocarditis aórtica.

En el tratamiento, diagnóstico y técnicas de imagen en la EI podemos destacar algunos hitos.

Hitos en el tratamiento:

El primer paciente tratado con penicilina fue en 1940 y en 1944 se introdujeron los antibióticos como parte fundamental del tratamiento de la endocarditis (4). Este hecho redujo drásticamente la mortalidad de la EI.

Durante el curso de la EI puede alterarse el correcto funcionamiento de las diferentes válvulas cardíacas y originar insuficiencia cardíaca. La primera cirugía con circulación extracorpórea para tratar una EI data de 1961 y fue realizada por Kay (5). En 1965 se publicó un caso de escisión de válvula nativa infectada y consecuente sustitución por una prótesis en un paciente de 45 años con EI que fue seguido durante quince meses (6). Este artículo sugería que esta cirugía además de corregir la insuficiencia valvular solucionaba el foco infeccioso, por lo que en casos seleccionados la escisión valvular con reemplazamiento bajo cobertura antibiótica era una buena opción para casos difíciles de EI.

Hitos en criterios diagnósticos:

La primera clasificación para identificar casos de EI (definitiva, probable, posible o rechazada) fue la de **Von Reyn** et al de 1981 (7). Para establecer el diagnóstico de EI probable o posible tenía en cuenta los hemocultivos y los datos clínicos del paciente (cardiopatía predisponente y hallazgos clínicos como fiebre, fenómenos embólicos o vasculares y nuevos soplos). Sin embargo, solo se podía establecer EI definitiva basándose en una evidencia directa de EI en la histología de la cirugía o de la autopsia, o bien en la bacteriología (tinción de Gram o cultivo) de vegetaciones valvulares o de émbolos periféricos. Con el paso del tiempo se fueron haciendo patentes las limitaciones de estos criterios; por un lado: el diagnóstico de certeza solo podía establecerse en un pequeño porcentaje de pacientes, por otro, no tenía en cuenta la aparición de nuevos factores predisponentes (como la adicción a drogas por vía parenteral). Además, no valoraba los hallazgos ecocardiográficos. Por todos estos motivos, la clasificación de Von Reyn tenía una baja sensibilidad.

Con la introducción de la ecocardiografía en 1994 en la Universidad de Duke, el grupo de Durack et al (8) realizó una nueva clasificación estableciendo los **criterios de Duke** (endocarditis definitiva, posible o rechazada) en la que para establecer el diagnóstico de EI definitiva los hemocultivos y los hallazgos ecocardiográficos eran fundamentales. Las ventajas de esta clasificación eran la inclusión, entre los criterios diagnósticos, de la adicción a drogas por vía parenteral y los hallazgos del ecocardiograma, además de los clínicos y microbiológicos clásicos de Von Reyn. De esta forma, la sensibilidad de los criterios de Duke era mayor, sin haber perdido especificidad. Además, se podría llegar a un diagnóstico de certeza en un porcentaje mayor de casos.

Años más tarde, tras analizar diversas bases de datos y tras tiempo de experiencia empleando los criterios de Duke, se establecen en el 2000 los **criterios de Duke modificados** (9). Las principales novedades fueron el definir con criterios concretos la categoría de “EI posible” y la eliminación de los criterios menores ecocardiográficos debido al extendido uso de la ecocardiografía transesofágica. En las Tablas 1 y 2 se recogen las variables tenidas en cuenta en los criterios de Duke y en los criterios de Duke modificados.

Las **guías europeas del 2015** (10), establecieron como criterios diagnósticos los criterios de Duke modificados. Sin embargo, añadieron como criterio mayor de imagen, la captación perivalvular patológica sobre válvula protésica en PET-TC (cuya implantación > 3 meses) o en SPECT-TC con leucocitos marcados con radiotrazador; lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca. Además, se incluyen como criterio menor los fenómenos vasculares asintomáticos detectados por imagen.



Ilustración 3. Algoritmo para el diagnóstico de la EI adaptado de la Sociedad Europea de Cardiología 2015

En la actualidad, en mayo de 2023, se ha realizado una **actualización de los criterios de Duke modificados** (11) que incluyen las modificaciones de las guías europeas de 2015. La revisión incluyendo los nuevos criterios se añade en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Comparación entre criterios de Duke y criterios de Duke modificados

	Criterios de Duke	Criterios de Duke modificados 2000	Criterios de Duke modificados 2023
Criterio patológico	Identificación de microorganismos en cultivo o estudio histológico de una vegetación, émbolo séptico de una vegetación o absceso intracardiaco		Identificación de microorganismos en cultivo, tinción, técnicas inmunológicas, PCR, amplicón o secuenciación metagenómica o hibridación in situ en el contexto de signos clínicos de endocarditis activa en una vegetación
	o		o
	Vegetación o absceso intracardiaco presente en el que se demuestra mediante anatomía patológica endocarditis activa		Endocarditis activa (puede ser aguda o subaguda/crónica) identificada en o sobre una vegetación
Diagnóstico definitivo		<ul style="list-style-type: none"> - 1 criterio patológico o - 2 criterios clínicos mayores o - 1 criterio clínico mayor + 3 criterios clínicos menores o - 5 criterios clínicos menores 	
Diagnóstico posible	Hallazgos compatibles con EI que no cumplen criterios definitivos, pero tampoco criterios rechazados		<ul style="list-style-type: none"> - 1 criterio clínico mayor + 1 criterio clínico menor o - 3 criterios clínicos menores
Diagnóstico rechazado	Diagnóstico alternativo firme para las manifestaciones de endocarditis		
	Resolución de las manifestaciones de endocarditis con terapia antibiótica de ≤ 4 días		
	No evidencia patológica de EI en la cirugía o en la autopsia, con una terapia antibiótica de ≤ 4 días		
		No cumple criterios para endocarditis posible	

Tabla 2. Comparación entre criterios clínicos mayores y menores de criterios de Duke y criterios de Duke modificados

	Criterios de Duke	Criterios de Duke modificados 2000	Criterios de Duke modificados 2023
CRITERIOS CLÍNICOS MAYORES	Hemocultivos positivos		Criterios mayores microbiológicos
	<p>Hemocultivos positivos para <i>S. viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i>, HACEK</p> <p>Hemocultivos positivos para <i>S. aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad, sin evidencia de foco primario</p> <p>Microorganismos posibles para EI en 2 hemocultivos separados por >12h, o en 3 hemocultivos de un total de \geq 4 separados > 1h</p>	<p>Hemocultivos positivos para <i>S. aureus</i>, <i>S. viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i>, HACEK</p> <p>Hemocultivos positivos para enterococos adquiridos en la comunidad, sin evidencia de foco primario</p> <p>Microorganismos posibles para EI en 2 hemocultivos separados por >12h, o en 3 hemocultivos de un total de \geq 4 separados > 1h</p> <p>1 hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o IgG para Ag de fase I de fiebre Q >1:800</p>	<p><u>Hemocultivos positivos:</u></p> <p>Microorganismos que frecuentemente causan EI aislados en \geq 2 hemocultivos separados: <i>S. aureus</i>, <i>S. lugdunensis</i>, <i>E. faecalis</i>, todas las especies de estreptococos (excepto <i>S. pneumoniae</i> y <i>S. pyogenes</i>), <i>Granulicatella</i> spp., <i>Abiotrophia</i> spp., <i>Gemella</i> spp. y HACEK</p> <p>En material protésico intracardiaco, las siguientes bacterias adicionales son consideradas “típicas”: estafilococo coagulasa negativo, <i>Corynebacterium striatum</i> y <i>C. jeikeium</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Cutibacterium acnes</i>, micobacteria no tuberculosa (especialmente <i>M. chimaerae</i>) y <i>Candida</i> spp.</p> <p>Microorganismos que ocasional o raramente causan EI aislados en \geq 3 hemocultivos separados</p> <p><u>Test de laboratorio positivos:</u></p> <p>PCR o amplicón/secuencia metagenómica positiva para <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Bartonella</i> spp o <i>Tropheryma whipplei</i> en sangre</p> <p>1 hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o IgG para Ag de fase I de fiebre Q >1:800</p> <p>Test de inmunofluorescencia indirecta (IFA) con IgG \geq 1:800 para <i>Bartonella henselae</i> o <i>B. quintana</i></p>

Evidencia de compromiso endocárdico		Criterios mayores de imagen
<p>Ecocardiograma positivo para EI: vegetación, absceso o nueva dehiscencia de válvula protésica</p>	<p>Ecocardiograma positivo para EI: vegetación, absceso o nueva dehiscencia parcial de válvula protésica. Ecocardiografía transesofágica recomendada en pacientes con válvulas protésicas, en clasificados como mínimo como “El posible” por criterios clínicos o en EI complicada (absceso paravalvular); ecocardiografía transtorácica como primera prueba en el resto de pacientes</p>	<p>Imagen de ecocardiograma y TC cardiaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ecocardiograma y/o TC cardiaco con vegetación, perforación valvular/de la valva, aneurisma valvular/de la valva, absceso, pseudoaneurisma o fístula intracardiaca - Nueva regurgitación valvular significativa en el ecocardiograma comparado con una imagen previa. Empeoramiento o cambio de una regurgitación preexistente no es suficiente. - Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica comparado con imagen previa <p>Imagen de [18F] FDG PET-TC: Actividad metabólica anormal en válvula nativa o protésica, injerto de aorta ascendente (con evidencia concomitante de compromiso valvular), derivaciones de dispositivos intracardiacos u otro material protésico > 3 meses después de una cirugía cardiaca es equivalente a ecocardiograma</p>
		Criterios mayores quirúrgicos
		<p>Evidencia de EI documentada por inspección directa durante cirugía cardiaca sin Criterios Mayores de Imagen ni confirmación histológica subsiguiente o microbiológica</p>

<p>CRITERIOS CLÍNICOS MENORES</p>	<p><u>Predisposición:</u> cardiopatías con riesgo de EI, uso de drogas intravenosas</p> <p><u>Fiebre</u> > 38 °C</p> <p><u>Fenómenos vasculares:</u> embolismos sistémicos, infartos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, manchas de Janeway</p> <p><u>Fenómenos inmunológicos:</u> glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide +</p> <p><u>Evidencia microbiológica:</u> hemocultivos que no cumplen condiciones de criterio mayor o serología positiva para un microorganismo compatible</p>	<p><u>Predisposición:</u> historia previa de EI, válvulas protésicas, reparación valvular previa, cardiopatías congénitas, regurgitación mayor a leve o estenosis de cualquier etiología, dispositivos intracardiacos, cardiopatía hipertrófica obstructiva, uso de drogas intravenosas</p> <p><u>Fiebre</u> > 38 °C</p> <p><u>Fenómenos vasculares:</u> evidencia clínica o radiológica de embolismo arterial, infartos sépticos pulmonares, abscesos cerebrales o esplénicos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, manchas de Janeway, púrpura purulenta</p> <p><u>Fenómenos inmunológicos:</u> glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide +</p> <p><u>Evidencia microbiológica:</u> hemocultivos para microorganismos coherentes con EI pero que no cumplen condiciones de criterio mayor. Hemocultivo positivo, PCR, amplicón/secuencia metagenómica para un microorganismo coherente con EI de un sitio corporal estéril que no sea de tejido cardiaco, prótesis cardiaca o émbolos; o un único hallazgo de una bacteria de la piel mediante PCR en una válvula o cable sin evidencia adicional de apoyo clínico o microbiológico</p>
	<p>Ecocardiograma compatible con EI pero no reúne los criterios mayores mencionados</p>	<p>Ecocardiograma: criterios menores eliminados</p> <p><u>Criterio de imagen:</u> actividad metabólica anormal detectada por [18F] FDG PET/TC dentro de 3 meses de la implantación de válvula protésica, injerto de aorta ascendente, derivaciones de dispositivos intracardiacos u otro material protésico</p> <p><u>Examen físico:</u> nueva regurgitación valvular identificada en la auscultación, si el ecocardiograma no está disponible</p>

Hitos en diagnóstico por imagen:

En la EI las técnicas de imagen son fundamentales. Son muy útiles para el diagnóstico, pero también para el seguimiento, el manejo terapéutico, así como para la detección precoz de complicaciones.

Los primeros casos documentados de empleo de una técnica de imagen en el contexto de EI datan de 1973 por Dillon (12). En este estudio, se incluía a ocho pacientes con vegetaciones observadas en la autopsia o en quirófano, que se les había realizado una ecocardiografía. En todos ellos los hallazgos ecocardiográficos encontrados se correlacionaban con los descritos en anatomía patológica o en la cirugía. Desde este momento fueron surgiendo diversos estudios que avalaban el empleo de la ecocardiografía transtorácica como método diagnóstico fundamental de la EI.

1.1.2 Fisiopatología y etiología de la endocarditis infecciosa

La EI es una enfermedad infecto-inflamatoria, exudativa y proliferativa del endocardio que afecta a las válvulas cardíacas (13). La infección del endocardio se produce tras una bacteriemia en la que se dan circunstancias óptimas que permiten colonizar el endocardio o el endotelio vascular. Es el prototipo de infección endovascular.

Debido a alteraciones anatómicas de las válvulas cardíacas (congénitas, degenerativas o existencia de prótesis) es frecuente que se produzcan alteraciones hemodinámicas. Estas alteraciones ocasionan un flujo turbulento de alta velocidad que incide sobre el endocardio ocasionando pequeñas lesiones dañando el tejido. Esto supone un estímulo trombogénico que desencadenará una reacción inflamatoria, con depósitos de fibrina y plaquetas, que ocasionará la formación de vegetaciones que con el paso del tiempo se acabarán infectando (4). No obstante, en ocasiones determinados microorganismos son tan virulentos que pueden afectar válvulas previamente sanas.

Los microorganismos más frecuentemente asociados con EI son los cocos Gram positivos, como *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*. En la actualidad, la causa más frecuente de EI es *S. aureus*, seguido de los estreptococos del grupo *viridans* y en tercer lugar los enterococos, fundamentalmente *E. faecalis* (14). Sin embargo, en los pacientes portadores de TAVI (válvulas aórticas percutáneas) los enterococos podrían ser la primera causa de endocarditis.

1.1.3 Manifestaciones clínicas

En muchas ocasiones, el abordaje de un paciente con EI es un verdadero reto diagnóstico. La EI puede debutar como sepsis o shock séptico sin foco, meningitis, ictus, insuficiencia renal aguda, cuadro constitucional... La forma de presentación es muy diferente en función del microorganismo implicado, la historia previa de cardiopatía, así como la presencia de válvulas protésicas o dispositivos intracardiacos (10).

De manera clásica, se divide en **endocarditis agudas y subagudas**. Los microorganismos más agresivos, como *S. aureus*, ocasionan con frecuencia una clínica aguda con insuficiencia cardíaca y eventos embólicos porque suelen provocar destrucción valvular y vegetaciones. Los microorganismos menos agresivos, como *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Enterococcus* sp y los bacilos Gram negativos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) suelen debutar con una clínica más larvada, presentando fiebre de bajo grado, pérdida de peso, y, con mayor frecuencia, fenómenos inmunológicos. De esta forma, se debe sospechar EI no solamente en el caso de infección aguda de rápida progresión, sino también en aquellos pacientes que presenten una enfermedad subaguda o crónica con febrícula y síntomas inespecíficos.

En lo referente a los **síntomas generales**, la fiebre es el signo más frecuente apareciendo hasta en un 90% de los pacientes (10). En un paciente febril, la elevación de determinados parámetros de laboratorio como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la leucocitosis, así como anemia y la hematuria microscópica, sugieren el diagnóstico de EI, pero como son muy inespecíficos no se incluyen en los criterios diagnósticos (10). Es de enorme importancia tener en cuenta que, en los pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos es frecuente que la EI se presente de forma atípica, apareciendo la fiebre con menor frecuencia que en los sujetos jóvenes (15).

En cuanto a los **síntomas cardíacos**, en la exploración física el principal hallazgo es la presencia de soplos de insuficiencia valvular, que están presentes en un 85% de los pacientes con EI (10). La válvula que más se afecta es la mitral, seguida por la aórtica. Además, la presencia de insuficiencia cardíaca, que se relaciona con la disfunción valvular, es más frecuente en los pacientes con EI aórtica. El electrocardiograma (ECG) puede revelar trastornos de conducción, sobre todo bloqueo aurículo-ventricular de diferente grado. Este hallazgo se asocia con abscesos paravalvulares y son más frecuentes en las EI protésicas aórticas.

Con relación a la **afectación sistémica** los signos clásicos de endocarditis son infrecuentes en la actualidad. Las lesiones inmunológicas, como la hematuria, la esplenomegalia, las manchas de Janeway en las palmas o plantas, los nódulos de Osler (aparecen en palmas y plantas y en el pulpejo de los dedos) y las manchas de Roth retinianas y las hemorragias conjuntivales, eran más frecuentes cuando el diagnóstico de EI se realizaba de un modo tardío. Así mismo, hemorragias ungueales en astilla, son también infrecuentes.

Una de las **complicaciones** más frecuentes de la EI son los embolismos que aparecen en hasta un 25-30% de los pacientes en el momento del diagnóstico (10,16). La presencia de vegetaciones grandes (>10 mm), móviles, localizadas en mitral y en los pacientes con infección por *S. aureus* son factores de riesgo de embolismo. En las EI izquierdas los embolismos más frecuentes son los del SNC, renales o esplénicos. En las EI derechas suelen producirse embolismos pulmonares. En algunas ocasiones, estos embolismos pueden ser silentes, pero su detección es útil para establecer un diagnóstico de sospecha.

1.1.4 Técnicas de imagen para el diagnóstico

En lo relativo a las técnicas de imagen la ecocardiografía tiene un papel principal. Existen dos tipos de **ecocardiografías**: la **transtorácica (ETT)** y la **transesofágica (ETE)**. La ETT sigue siendo la prueba inicial por su bajo coste, alta disponibilidad y carácter no invasivo.

La ETT y ETE tienen una especificidad elevada y muy similar, en torno al 90% para el diagnóstico de vegetaciones y superior al 90% para el de abscesos (17,18). Sin embargo, en lo relativo a la sensibilidad existen importantes diferencias. La ETE presenta una sensibilidad muy superior a la ETT para el diagnóstico de vegetaciones en válvulas nativas (ETT 70% vs. ETE 96%) y protésicas (ETT 50% vs. ETE 92%), así como para el diagnóstico de abscesos (ETT 50% vs. ETE 90%) (17,18).

Ante la sospecha de EI se recomienda realizar una ETT como primera prueba de imagen (17,18). Debido a su baja sensibilidad se recomienda una ETE para todo paciente con alta sospecha clínica de EI y ETT negativa o no diagnóstica (17,19–22) y para pacientes con sospecha clínica de EI portadores de válvula protésica o dispositivo intracardiaco (17,22). Además, la ETE debe realizarse en pacientes con ETT positiva para descartar complicaciones locales. De esta forma, la ETT es de gran utilidad para descartar casos con baja sospecha clínica sobre válvula nativa siempre y cuando la exploración haya sido satisfactoria.

En el caso de pruebas iniciales negativas y alta sospecha clínica de EI, se debe repetir la ETT y/o la ETE en los siguientes 5-7 días. También debe repetirse la ecografía en el seguimiento de los pacientes con EI en cuanto se sospeche una complicación nueva. Esta complicación debe descartarse cuando cambia la tonalidad o intensidad del soplo, aparecen nuevos embolismos, la fiebre es persistente, aparecen datos de insuficiencia cardiaca no atribuibles a sobrecarga hídrica por fármacos, absceso o bloqueo auriculoventricular (17,23).

Existen tres hallazgos ecocardiográficos que se consideran criterios principales diagnósticos de EI: vegetación, absceso o pseudoaneurisma y nueva dehiscencia de una prótesis valvular (17,18,24). En la Tabla 3 se recogen las definiciones de estas complicaciones según la guía europea de endocarditis (10).

Tabla 3. Definiciones anatómicas y ecocardiográficas. Adaptado de guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa

	Cirugía/necropsia	Ecocardiografía
Vegetación	Masa infectada adherida a una estructura endocárdica o material intracardiaco implantado	Masa intracardiaca oscilante o no oscilante en una válvula u otras estructuras endocárdicas o material intracardiaco implantado
Absceso	Cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular	Área perivalvular no homogénea y engrosada de aspecto ecodenso o luminoso
Pseudoaneurisma	Cavidad perivalvular que se comunica con la luz cardiovascular	Espacio perivalvular pulsátil y libre de eco, con detección por Doppler color
Dehiscencia de válvula protésica	Dehiscencia de prótesis	Insuficiencia paravalvular por ETT/ETE, con o sin oscilación de la prótesis

Según un estudio reciente, el **TC cardíaco** podría ser equivalente o incluso superior a la ecografía en la evaluación de EI en el contexto de válvulas protésicas para valorar vegetaciones, abscesos, pseudoaneurismas y dehiscencias (25). Por otro lado, el **PET-TC cardíaco** es muy útil para diagnosticar EI en válvulas protésicas, así como en dispositivos de electroestimulación cardíaca (26).

En lo relativo a la **neuroimagen**, la **resonancia magnética** tiene mayor sensibilidad que el TC para detectar lesiones cerebrales por lo que emplear esta técnica aumenta la probabilidad de detectar las complicaciones cerebrales de la EI. Se ha comprobado en diversos estudios que realizar resonancia magnética sistemática durante la EI aguda detecta lesiones hasta en un 60-80% de los pacientes (27), por lo que fue incluido como criterio menor de Duke.

La realización sistemática de TC o RMN abdominales detecta lesiones embólicas en un tercio de los pacientes con EI, siendo la lesión más frecuentemente encontrada el embolismo esplénico (28).

1.1.5 Tratamiento

Se basa en la administración de antibióticos bactericidas a dosis altas por vía intravenosa y durante un tiempo prolongado para erradicar el microorganismo responsable de las vegetaciones endocárdicas. La pauta antibiótica empleada en la actualidad se basa en la guía ESC 2015 (10), que recoge la evidencia en el tratamiento de los principales microorganismos responsables de endocarditis.

En las EI por **estafilococos** sobre válvulas nativas la duración del tratamiento es más corta (4-6 semanas) que en las protésicas (≥ 6 semanas). Además, en estas últimas es necesario asociar rifampicina (para inhibir el crecimiento de las bacterias que forman biofilms) y se debe añadir gentamicina durante quince días (ya que este aminoglucósido actúa en sinergia con los inhibidores de la pared celular). En las endocarditis sobre válvulas nativas ya no está recomendado añadir gentamicina porque aumenta la toxicidad renal (29). El tratamiento para endocarditis estafilocócicas se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Tratamiento antibiótico dirigido para las endocarditis producidas por estafilococos

Tipo de endocarditis	Antibioterapia dirigida	Duración antibioterapia
Válvula nativa		
<i>Staphylococcus</i> sensibles a metilina	Cloxacilina	4-6 semanas
<i>Staphylococcus</i> resistentes a metilina	Vancomicina o daptomicina	4-6 semanas
Válvula protésica		
<i>Staphylococcus</i> sensibles a metilina	Cloxacilina + Rifampicina Gentamicina	≥ 6 semanas Gentamicina 2 semanas
<i>Staphylococcus</i> resistentes a metilina	Vancomicina o daptomicina + Rifampicina Gentamicina	≥ 6 semanas Gentamicina 2 semanas

En el tratamiento dirigido en **estreptococos** se emplean betalactámicos. En caso de querer reducir la duración del tratamiento, en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa no complicada con función renal normal, se puede combinar un betalactámico con gentamicina durante dos semanas. En caso contrario, el tratamiento se realiza con un betalactámico durante cuatro semanas. Es importante tener en cuenta la concentración mínima inhibitoria (CMI) para los betalactámicos, si esta es elevada debe realizarse un tratamiento combinado de betalactámico a dosis alta con gentamicina, para asegurar el éxito terapéutico. El tratamiento antibiótico para las endocarditis estreptocócicas se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Tratamiento antibiótico dirigido para las endocarditis producidas por estreptococos

Tipo de endocarditis	Antibioterapia dirigida	Duración antibioterapia
Válvula nativa: Cepas de estreptococos orales y digestivos sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0,125$ mg/l)	Penicilina G o amoxicilina o ceftriaxona	4 semanas
	Penicilina G o amoxicilina o ceftriaxona + Gentamicina	2 semanas
	Penicilina G o amoxicilina o ceftriaxona + Gentamicina	4 semanas Gentamicina 2 semanas
Válvula protésica: Cepas de estreptococos orales y digestivos sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0,125$ mg/l)	Penicilina G o amoxicilina o ceftriaxona	6 semanas
	Penicilina G o amoxicilina o ceftriaxona + Gentamicina	6 semanas Gentamicina 2 semanas
	Penicilina G o amoxicilina o ceftriaxona + Gentamicina	6 semanas Gentamicina 2 semanas

La endocarditis por **enterococos** está causada en el 90% de los casos por *E. faecalis*, en el 5% por *E. faecium* y en el porcentaje restante por otras especies (14). Los enterococos son especialmente resistentes a la acción bactericida de los antibióticos, por lo que para lograr su erradicación es necesario realizar combinaciones sinérgicas de antibióticos bactericidas durante un tiempo prolongado, al menos cuatro semanas. Además, estas bacterias suelen ser intrínsecamente resistentes a múltiples antibióticos.

En las endocarditis por enterococo la combinación de ampicilina + ceftriaxona tiene la misma efectividad que la clásica de ampicilina + gentamicina con la ventaja de tener menor toxicidad renal. En la Tabla 6 se muestra la terapia antibiótica adecuada para las endocarditis enterocócicas.

Tabla 6. Tratamiento antibiótico dirigido para las endocarditis producidas por enterococos

Tipo de endocarditis	Antibioterapia dirigida	Duración antibioterapia	
Cepas sensibles a betalactámicos y gentamicina	Ampicilina o amoxicilina + Gentamicina	4 semanas 6 semanas para pacientes con síntomas > 3 meses o endocarditis sobre válvula protésica	
	Ampicilina o amoxicilina + Ceftriaxona	6 semanas	
Cepas resistentes a betalactámicos:	Resistencia por producción de betalactamasas	Ampicilina-sulbactam o amoxicilina-clavulánico + Gentamicina	4 semanas 6 semanas para pacientes con síntomas > 3 meses o endocarditis sobre válvula protésica
		Ampicilina-sulbactam o amoxicilina-clavulánico + Ceftriaxona	6 semanas
	Resistencia por alteración de la proteína fijadora de penicilina	Vancomicina + Gentamicina	6 semanas
Multirresistencia a aminoglucósidos, betalactámicos y vancomicina	Daptomicina + Ampicilina	4-6 dosis	
	Linezolid	≥ 8 semanas	
	Quinupristina-dalfopristina (no activo frente a <i>E. faecalis</i>)	≥ 8 semanas	
	Daptomicina + Ertapenem o Ceftarolina		
	Tigeciclina		

En pacientes graves, tras haber recogido hemocultivos, se debe establecer un tratamiento empírico de inmediato que cubra los microorganismos más probables. Una vez identificado el microorganismo responsable (habitualmente en menos de 48 h), el tratamiento debe realizarse según el patrón de sensibilidad microbiana. En la Tabla 7 se recoge el tratamiento empírico para las endocarditis en pacientes críticos agudos.

Tabla 7. Tratamiento antibiótico empírico inicial en pacientes críticos agudos con endocarditis infecciosa

Tipo de endocarditis	Propuesta de régimen antibiótico empírico
El nativa o endocarditis tardía en válvula protésica (≥ 12 meses tras la cirugía) adquirida en la comunidad	Cloxacilina + Ampicilina + Gentamicina
El protésica temprana (< 12 meses tras la cirugía) o endocarditis nosocomial y no nosocomial asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos	Vancomicina + Rifampicina + Gentamicina

En algunos casos la antibioterapia no es suficiente y es preciso realizar control del foco infeccioso o reparación de los daños valvulares mediante cirugía cardíaca. Las indicaciones más habituales para la cirugía son insuficiencia cardíaca, infección incontrolada y para prevención de embolias (30).

En el caso de insuficiencia cardíaca, el paciente se debe intervenir ante la presencia de endocarditis sobre válvula izquierda con estenosis, fístula o regurgitación grave que provoca insuficiencia cardíaca persistente, shock cardiogénico o edema agudo de pulmón. En estos dos últimos casos la cirugía debe ser emergente.

Se considera infección no controlada y por tanto indicación de intervención, la infección local no controlada (abscesos, fístulas, pseudoaneurismas...), la persistencia de hemocultivos positivos tras siete días de tratamiento antibiótico adecuado, infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes y EI protésica causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK.

1.1.6 Importancia de la endocarditis infecciosa

La EI es una enfermedad con una incidencia baja: entre 3,1 y 3,7 episodios cada 100.00 habitantes y año, siendo mayor en hombres con edad comprendida entre los 75 y 79 años (31). Recientemente se ha observado un progresivo aumento de la media de edad de los pacientes con EI. Esto podría explicarse por la disminución en la incidencia de la cardiopatía reumática, que clásicamente ha sido uno de los principales factores de riesgo para EI. Por otro lado, el envejecimiento de la población se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad valvular degenerativa y de dispositivos intracardiacos (como marcapasos y válvulas protésicas). Además, en esta población, la patología neoplásica, así como los procedimientos invasivos, podrían relacionarse con un aumento de endocarditis enterocócicas (32,33).

A pesar de las mejoras en el diagnóstico y tratamiento, la EI sigue teniendo una elevada morbi-mortalidad. Se estima que la mortalidad hospitalaria oscila entre el 15 y el 30%, ocasionando importantes costes en salud (34–36). Además, los pacientes que superan un primer episodio de EI, comparados con la población general, apareada por edad y sexo, ven mermada significativamente su supervivencia (37). Este exceso de mortalidad es especialmente elevado en los primeros años después del alta. Esto podría explicarse por la aparición de complicaciones tardías, tales como insuficiencia cardíaca, las recurrencias y la mayor vulnerabilidad o fragilidad de los pacientes (37,38).

El pronóstico de la EI está influido básicamente por cuatro factores: las características del paciente, la presencia de complicaciones cardíacas y extracardíacas, la virulencia del agente causal y los hallazgos ecocardiográficos. Un factor independiente de riesgo de muerte hospitalaria es la persistencia de hemocultivos positivos 48-72 h después de iniciar el tratamiento antibiótico ya que indica ausencia de control de la infección (39).

Por todo esto, es necesario tener un elevado índice de sospecha para detectar de forma temprana a los pacientes de mayor riesgo y poder realizar un diagnóstico y tratamiento antibiótico precoz. Por este motivo, se recomienda la formación de equipos multidisciplinares (Endocarditis Team) para evaluar los pacientes con diagnóstico o sospecha de EI (10).

1.2 ENTEROCOCCUS FAECALIS

1.2.1 Aspectos microbiológicos

Los enterococos son cocos Gram positivos catalasa negativos que se agrupan formando cadenas o tétradas. Dentro del género se distinguen diversas especies entre las que destacan: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. avium* y *E. casseliflavus* entre otros. Alrededor del 80-90% de enterococos aislados corresponden a *E. faecalis* y entre un 5-10% a *E. faecium*, aumentando esta última, particularmente las cepas multirresistentes, en los últimos años en el ámbito hospitalario (40).

Los enterococos son anaerobios facultativos que pueden proliferar en condiciones extremas: pueden crecer en 6,5% de NaCl, con pH de 9,6 y con temperaturas entre 10 y 45°C. Gran parte de ellos pueden resistir a 60°C un tiempo de 30 minutos. Proliferan en sales biliares al 40% y son capaces de hidrolizar la L-pirrolidionil- β -naftilamida (PYR) y la esculina (40).

Debido a su capacidad de reproducirse en muy diversas condiciones aparecen en diferentes ambientes: en el suelo, alimentos, agua, así como en diferentes animales vivos. Su hábitat fundamental lo constituye el tracto gastrointestinal del ser humano y de otros mamíferos, formando parte de la flora comensal. La mayor parte de enterococos aislados en las heces de los humanos son *E. faecalis* (*E. faecium* también se detecta con frecuencia en el intestino humano). Pueden detectarse en pequeña cantidad enterococos en secreciones orofaríngeas y vaginales, también en la piel (frecuentemente en el área perianal).

Los enterococos no tienen una virulencia intrínseca tan elevada como *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*. No producen exotoxinas ni superantígenos. Su peculiaridad radica en ser capaces de producir sobreinfecciones en pacientes que reciben múltiples fármacos antimicrobianos de espectro extendido. Los enterococos son intrínsecamente resistentes a cefalosporinas; el tratamiento de elección para *E. faecalis* es la ampicilina.

1.2.2 Bacteriemia por *Enterococcus faecalis*

Uno de los principales microorganismos causantes de bacteriemias, especialmente en ámbito hospitalario, es el enterococo (41). La bacteriemia por enterococos está causada en primer lugar en frecuencia por *E. faecalis* y en segundo por *E. faecium*, presentándose en

muchas ocasiones como polimicrobiana (42). Frecuentemente afecta a personas de edad avanzada, frágiles e inmunodeprimidas. Como se ha comentado previamente, en la actualidad los enterococos constituyen la tercera causa más habitual de EI (41).

La bacteriemia por enterococos se asocia con una mortalidad de hasta el 20% , estando muy influenciada por la idoneidad de la terapia antibiótica empleada (43). Otros factores asociados con una mayor mortalidad son la condición basal del paciente, la bacteriemia complicada o EI, resistencia a tratamiento antibiótico e ingreso en una unidad de cuidados intensivos (43,44).

La bacteriemia enterocócica se asocia con infección urinaria, especialmente en pacientes con anomalías genitourinarias, portadores de sonda vesical o tratamientos antibióticos previos (41,43–45). También puede producir bacteriemia asociada a catéter vascular o bacteriemia asociada a infección de herida quirúrgica o intraabdominal. Sin embargo, la complicación más temida de la bacteriemia por *Enterococcus* es la EI. Un estudio reciente encontró que los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* presentaron la mayor prevalencia de EI, seguido por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus coagulasa* negativos (46).

1.2.3 Escalas de riesgo de endocarditis infecciosa en pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*

Debido al aumento progresivo de la frecuencia de pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*, así como de pacientes con factores de riesgo de EI, uno de los retos actuales es identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de EI. Con este objetivo se han desarrollado diferentes escalas.

La primera que se elaboró fue el **índice NOVA** (47). Utilizando cuatro datos fáciles de obtener al detectarse la bacteriemia por *Enterococcus*, el índice tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 29% para el diagnóstico de EI (Tabla 8). Así los pacientes con un índice menor de 4, la probabilidad de EI sería baja y no sería necesario realizar una ETE.

La validación externa de este Índice arrojó varias limitaciones (48). Por un lado, en la elaboración del índice se incluyeron pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* y *E. faecium*. Sin embargo, es conocido que *E. faecalis* está mucho más relacionado con el desarrollo de EI. Además, el índice NOVA presenta dos parámetros, la valvulopatía que computa dos puntos y el soplo que suma un punto, que no pueden afectar a la recomendación de la escala de realizar una ETE ya que el punto de corte se sitúa en cuatro o más puntos.

Con el objetivo de mejorar este índice, aumentando la especificidad, Berge et al. diseñaron el **índice DENOVA** (49). Para crearlo se empleó una base de datos de pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* y se añadieron dos nuevos parámetros, la duración de los síntomas y la presencia de embolias (Tabla 8). La duración de los síntomas se definió como el número de días antes de la toma del primer hemocultivo positivo con algún síntoma compatible con EI. La embolización se definió por signos sugestivos de embolismo séptico en el examen clínico o por hallazgos mediante técnicas de imagen. Estableciendo el punto de corte en 3 puntos, este índice presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83% para EI.

Tabla 8. Comparación entre índice NOVA y DENOVA

	ÍNDICE NOVA	ÍNDICE DENOVA
Variables y puntuación	<p>N: ≥ 3 hemocultivos positivos (5 puntos)</p> <p>O: Infección de origen desconocido (4 puntos)</p> <p>V: Valvulopatía (2 puntos)</p> <p>A: Auscultación de soplo (1 punto)</p>	<p>D: ≥ 7 días de duración de los síntomas</p> <p>E: Embolización (SNC, infarto en víscera abdominal, periférico)</p> <p>N: ≥ 2 hemocultivos positivos</p> <p>O: Infección de origen desconocido</p> <p>V: Valvulopatía (endocarditis infecciosa previa, problemas en válvulas nativas, dispositivos intracardiacos y prótesis valvulares)</p> <p>A: Auscultación de soplo</p> <p>(Cada variable suma 1 punto)</p>
Punto de corte	≥ 4	≥ 3
Sensibilidad	100%	100%
Especificidad	29%	83%

1.3 TIEMPO DE POSITIVIDAD DEL HEMOCULTIVO

Ante un paciente con datos de infección, los hemocultivos son una prueba diagnóstica básica para su adecuado diagnóstico y tratamiento antimicrobiano. El tiempo de positividad (TDP) es el tiempo desde que el hemocultivo es introducido en la estufa y se detecta crecimiento bacteriano. Es un parámetro que se relaciona inversamente con la carga bacteriana (50). Así, el TDP se utiliza en el diagnóstico de la bacteriemia asociada a catéter (51).

Se ha encontrado asociación entre el TDP y una peor evolución clínica en pacientes con bacteriemia por determinados microorganismos, como *Staphylococcus aureus* (52–54), *Streptococcus pneumoniae* (55), *Pseudomonas aeruginosa* (56) y *Salmonella no tifoidea* (57).

Existe una sólida evidencia acerca de la correlación entre un corto TDP de los hemocultivos por *Staphylococcus aureus* y la probabilidad de EI. En un estudio reciente (58) se sugiere que solamente teniendo en cuenta el tiempo de positividad de los hemocultivos, estableciendo el punto de corte por debajo de las 13 horas, tiene una sensibilidad del 100% para detectar EI. Aunque los resultados de este estudio necesitan validación externa, sugieren que se puede obviar realizar la ecocardiografía transesofágica en los pacientes con un punto de corte superior al citado, siempre y cuando no haya sospecha clínica evidente de EI.

Respecto a la bacteriemia por *Enterococcus faecalis* un trabajo reciente ha mostrado que el tiempo de positividad de hemocultivos podría estar relacionado con una mayor probabilidad de EI (59).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo primario del estudio fue evaluar si la adición del TDP a la escala DENOVA aumenta su especificidad para el diagnóstico de EI por *Enterococcus faecalis*.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios del estudio fueron:

- Establecer un punto de corte en el TDP de hemocultivos para *E. faecalis* y su asociación con EI.
- Valorar si un TDP corto se asoció con una peor evolución clínica durante los 90 días siguientes.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes adultos con bacteriemia por *Enterococcus faecalis* en el Área Sanitaria de Vigo entre agosto de 2015 y diciembre de 2022.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con bacteriemia monomicrobiana por *E. faecalis*. Se establecieron dos grupos: por una parte, pacientes con EI definida o probable según los Criterios de Duke modificados (9) y por otra parte pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* sin evidencia ni sospecha de endocarditis.

Fueron excluidos los pacientes en los que no se pudo determinar el TDP, los pacientes con bacteriemia polimicrobiana y aquellos en los que no se pudiese descartar o confirmar el diagnóstico de EI.

3.3 VARIABLES Y DEFINICIONES

La variable principal del estudio fue la especificidad del índice DENOVA asociada al TDP de los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* para el diagnóstico de EI. Se eligió el TDP más corto de todos los frascos de hemocultivos extraídos en el primer episodio de bacteriemia.

Para la valoración de la mala evolución se estableció una variable compuesta de mortalidad a los 30 días y recurrencia a los 90 días de la bacteriemia. La recurrencia se definió como el aislamiento en hemocultivos de *E. faecalis* en los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento antibiótico. La bacteriemia persistente, fue definida como hemocultivos positivos ≥ 3 días después de iniciar tratamiento antibiótico adecuado.

Se recogieron las variables epidemiológicas de los pacientes, así como el foco de la infección, el índice de comorbilidad de Charlson (60) y el tipo de adquisición de la bacteriemia según los criterios de Friedman (61). Los datos de sepsis, en el momento de la bacteriemia, se establecieron según los criterios de SEPSIS-3 (62). En ambos grupos se realizó la medición del índice DENOVA (49). Se registraron los estudios de imagen realizados: ETT, ETE, TC, PET-TC. Se recogió la duración del tratamiento antibiótico adecuado, que fue definido como el tratamiento antibiótico activo in vitro frente al microorganismo identificado en el hemocultivo.

3.4 MICROBIOLOGÍA

Tras la llegada de los hemocultivos al laboratorio de microbiología en primer lugar se comprobó la correcta identificación de los frascos e inmediatamente se introdujeron en los sistemas de incubación automatizados. Estos incubadores para favorecer la multiplicación de los microorganismos efectuaban una agitación continua de los frascos, manteniendo la temperatura a $36^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (63). En nuestro caso el sistema de incubación automatizado fue BD BACTEC™ FX que posee en el vial de cada hemocultivo un sensor fluorimétrico de gases capaz de detectar la cantidad de CO₂ producida por cada microorganismo y así poder detectar el crecimiento bacteriano (63). Este sistema evalúa la detección de frascos positivos pudiendo determinar con exactitud el tiempo de positividad.

Tras la identificación de frascos positivos en la incubadora se extraían para poder procesarlos y poder filiar el microorganismo responsable. Se realizaba una tinción de Gram y una identificación mediante MALDI-TOF tras crecimiento de 3 horas. Posteriormente, se realizó el antibiograma completo, mediante el sistema automatizado MicroScan®. Los estudios de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron siguiendo los criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (64).

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Durante el desarrollo del estudio se cumplieron los tres principios fundamentales de la ética de investigación: respecto por las personas, beneficencia y justicia. Así mismo, se respetó la confidencialidad de los datos de los pacientes en todo momento. Este estudio cuenta con el dictamen favorable del día 22/11/2022 del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense con código de registro 2022/440 que se adjunta en los anexos.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se expresaron con media y desviación estándar (DT); las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se expresaron con mediana y rango intercuartílico (RIQ).

Para el análisis univariante entre variables cualitativas se empleó la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiese. Para el análisis univariante entre variables cuantitativas se empleó la prueba de T de Student si las variables tenían una distribución normal y en caso contrario se empleó la U de Mann-Wihtney. El nivel de significación estadística se estableció en un p valor < 0.05 .

El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.2$. Los diferentes análisis estadísticos se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

4. RESULTADOS

4.1 COHORTE GLOBAL

En el estudio se incluyen 121 pacientes con bacteriemia por *Enterococcus faecalis* de los cuales 39 (32%) presentan EI definida o probable. Las características clínicas de los dos grupos se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de la cohorte global con bacteriemia por *E. faecalis*

	No EI (n = 82)	EI (n = 39)	p
Edad, años (RIQ)	75 (63-85)	78 (73-84)	0.094
Sexo masculino, n (%)	60 (73)	29 (74)	0.999
Índice de Charlson, (RIQ)	2 (1-4)	2 (1-3)	0.419
Adquisición nosocomial, n (%)	40 (49)	12 (31)	0.078
Comorbilidades, n (%)			
Insuficiencia cardiaca congestiva	15 (18)	15 (39)	0.024
Cardiopatía isquémica	16 (20)	12 (31)	0.176
Hepatopatía	5 (10)	4 (11)	0.999
Diabetes mellitus	22 (27)	12 (31)	0.670
Insuficiencia renal crónica	13 (16)	1 (3)	0.035
Tumor	26 (32)	9 (23)	0.394
Procedimientos invasivos previos, n (%)			
Urinarios	17 (21)	2 (5)	0.032
Digestivos	2 (2)	1 (3)	0.999
Otros	7 (9)	7 (18)	0.141
Dispositivos intracardiacos, n (%)			
Prótesis valvular	13 (16)	24 (62)	<0.001
Marpasos	2 (2)	8 (21)	0.002
DENOVA, (RIQ)	1 (1-2)	3 (3-5)	<0.001
Duración del tratamiento, días (RIQ)	13 (10-15)	46 (42-50)	<0.001
TDP, horas (RIQ)	11 (8.6-13.7)	10 (8.0-13.0)	0.175
TDP ≤ 11 horas, n (%)	39 (48)	26 (67)	0.054
Evolución, n (%)			
Curación clínica	72 (88)	31 (80)	0.230
Recurrencia a los 90 días	6 (7)	2 (5)	0.999
Mortalidad a los 30 días	10 (12)	2 (5)	0.334

Nota: EI: Endocarditis infecciosa, RIQ: Rango intercuartílico, TDP: tiempo de positividad

Los pacientes con EI presentaban una edad superior que aquellos con otro foco infeccioso (no EI 75 años [RIQ 63-85] vs. EI 78 años [RIQ 73-84], $p = 0.094$). En ambos grupos predominaba el sexo masculino (no EI 73% vs. EI 74%, $p = 0.999$) y la mediana del índice de Charlson fue de 2 en ambos grupos (no EI 2 [RIQ 1-4] vs. EI 2 [RIQ 1-3], $p = 0.419$). En los dos grupos destacaba una elevada proporción de pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* de adquisición nosocomial (no EI 49% vs. EI 31%, $p = 0.078$).

En lo relativo a las comorbilidades de los pacientes, aquellos con EI tenían con mayor frecuencia insuficiencia cardiaca congestiva con un p valor significativo (no EI 18% vs. EI 39%, $p = 0.024$). Del mismo modo, los que padecían EI presentaban más cardiopatía isquémica (no EI 20% vs. EI 31%, $p = 0.176$), hepatopatía (no EI 10% vs. EI 11%, $p = 0.999$) y diabetes mellitus (no EI 27% vs. EI 31%, $p = 0.670$). Por el contrario, los que tenían EI presentaban con menor frecuencia insuficiencia renal crónica (no EI 16% vs. EI 3%, $p = 0.035$) o alguna neoplasia (no EI 32% vs. EI 23%, $p = 0.394$).

Los procedimientos urinarios fueron más frecuentes en los pacientes sin EI (no EI 21% vs. EI 5%, $p = 0.032$). En los pacientes con EI se observó un mayor porcentaje de procedimientos no urinarios, ni digestivos (no EI 9% vs. EI 18%, $p = 0.141$). Los pacientes con EI presentaban con mayor frecuencia dispositivos intracardiacos, como prótesis valvular (no EI 16% vs. EI 62%, $p < 0.001$) y marcapasos (no EI 2% vs. EI 21%, $p = 0.002$).

La mediana de la escala DENOVA (no EI 1 [RIQ 1-2] vs. EI 3 [RIQ 3-5], $p < 0.001$), así como la duración de la antibioterapia (no EI 13 días [RIQ 10-15] vs. EI 46 días [RIQ 42-50], $p < 0.001$) fue superior en los pacientes con EI. El TDP fue menor en los pacientes con EI (no EI 11 horas [RIQ 8.6-13.7] vs. EI 10 horas [RIQ 8-13], $p = 0.175$).

4.1.1 Evolución clínica

No se observaron diferencias entre ambos grupos en la curación clínica (no EI 88% vs. EI 80%, $p = 0.230$), la recurrencia a los 90 días (no EI 7% vs. EI 5%, $p = 0.999$) o la mortalidad a los 30 días (no EI 12% vs. EI 5%, $p = 0.334$). No se encontró asociación entre un menor TDP y una peor evolución, como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. TDP y mala evolución en bacteriemia por *E. faecalis*

	Mala evolución (n = 20)	RR (IC 95%)	p
TDP ≤ 12			
Si	13 (16)	1.0 (0.41-2.20)	0.999
No	7 (17)		
TDP ≤ 10			
Si	4 (9)	0.4 (0.15-1.18)	0.127
No	16 (21)		
TDP ≤ 8			
Si	2 (8)	0.4 (0.10-1.64)	0.238
No	18 (19)		

Nota: RR: riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, TDP: tiempo de positividad.

4.1.2 Análisis de sensibilidad de escala DENOVA incluyendo TDP

Mediante curvas ROC se calculó el área bajo la curva de la escala DENOVA y de esta escala combinada con diferentes puntos de corte de TDP ($TDP \leq 12$ horas, $TDP \leq 10$ horas y $TDP \leq 8$ horas). Como se puede observar en la Ilustración 4, el mejor valor lo obtuvo la escala DENOVA, con un área bajo la curva de **0.883**.

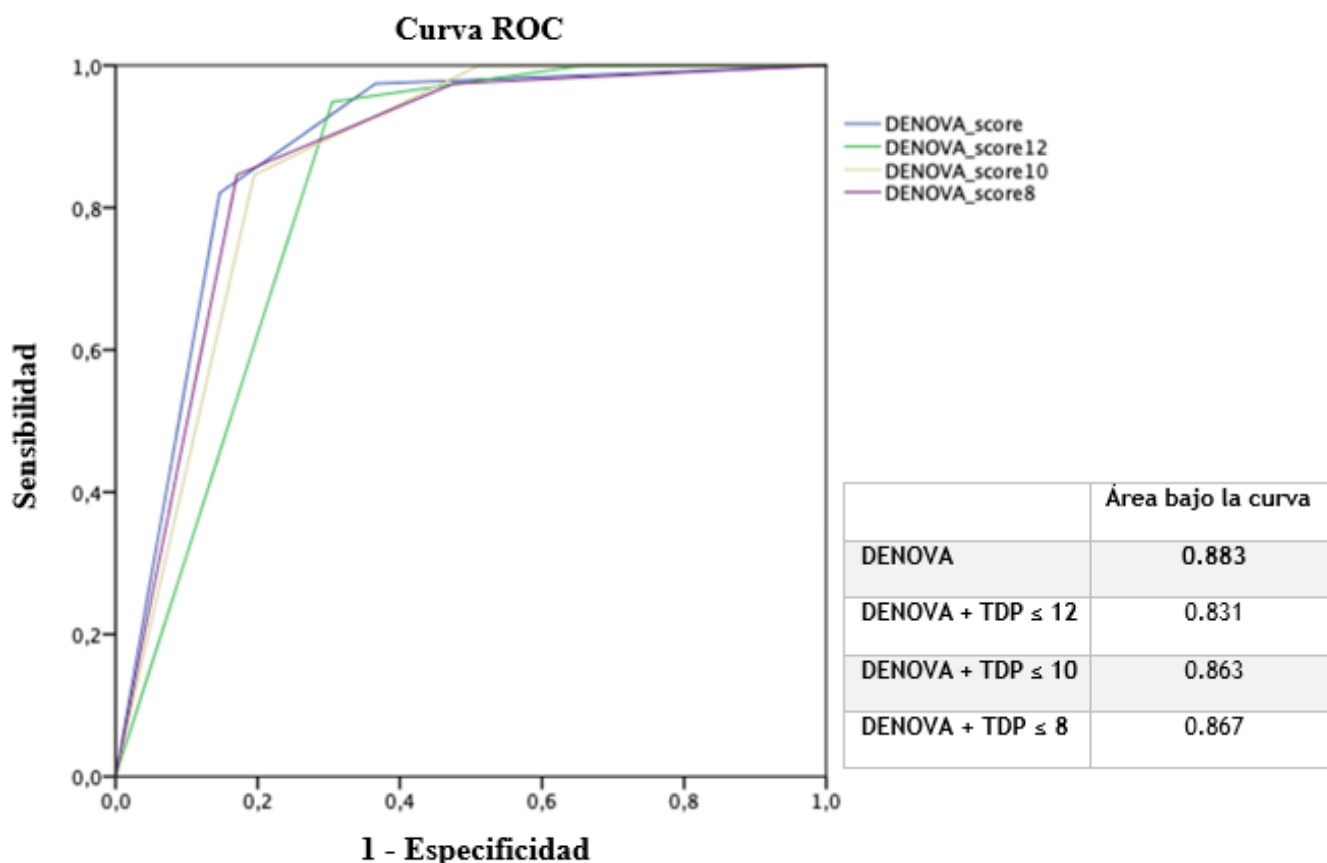


Ilustración 4. Curva ROC de la capacidad de DENOVA \pm TDP para predecir EI en los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*

4.2 BACTERIEMIAS POR *E. FAECALIS* COMUNITARIAS

Teniendo en cuenta solamente las bacteriemias comunitarias los datos de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se muestran en la Tabla 11. En ambos grupos la mediana de edad fue similar (no EI 77 años [RIQ 65-86] vs. EI 77 años [RIQ 71-80], $p = 0.810$), con predominio del sexo masculino (no EI 76% vs. EI 74%, $p = 0.999$). La mediana del índice de Charlson fue menor en los pacientes con EI (no EI 3 [RIQ 1-6] vs. EI 2 [RIQ 1-3], $p = 0.198$).

Tabla 11. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con bacteriemia comunitaria por *E. faecalis*

	No EI (n = 42)	EI (n = 27)	p
Edad, años (RIQ)	77 (65-86)	77 (71-80)	0.810
Sexo masculino, n (%)	32 (76)	20 (74)	0.999
Índice de Charlson, (RIQ)	3 (1-6)	2 (1-3)	0.198
Comorbilidades, n (%)			
Insuficiencia cardiaca congestiva	5 (17)	9 (33)	0.146
Cardiopatía isquémica	9 (22)	6 (22)	0.999
Hepatopatía	3 (7)	4 (15)	0.420
Diabetes mellitus	14 (33)	9 (33)	0.999
Insuficiencia renal crónica	9 (21)	0	0.010
Tumor	16 (38)	7 (24)	0.433
Procedimientos invasivos previos, n (%)			
Urinarios	11 (26)	1 (4)	0.021
Digestivos	0 (0)	1 (4)	0.391
Otros	2 (5)	3 (11)	0.373
Dispositivos intracardiacos, n (%)			
Prótesis valvular	5 (12)	13 (52)	0.001
Marcapasos	2 (2)	5 (19)	0.002
DENOVA, (RIQ)	1 (1-2)	3 (3-5)	<0.001
TDP, horas (RIQ)	12 (10-14)	10 (8-13)	0.061
TDP ≤ 11 horas, n (%)	14 (33)	17 (63)	0.025
Evolución, n (%)			
Curación clínica	39 (93)	22 (82)	0.253
Reurrencia a los 90 días	5 (12)	1 (4)	0.392
Mortalidad a los 30 días	4 (10)	2 (7)	0.999

Nota: EI: Endocarditis infecciosa, RIQ: Rango intercuartílico, TDP: Tiempo de positividad.

Los pacientes con EI presentaban con mayor frecuencia insuficiencia cardiaca congestiva (no EI 17% vs. EI 33%, $p = 0.146$) y hepatopatía (no EI 7% vs. EI 15%, $p = 0.420$). Siendo menos habitual la insuficiencia renal crónica (no EI 21% vs. EI 0, $p = 0.010$) o los tumores (no EI 38% vs. EI 24%, $p = 0.433$).

Los procedimientos urinarios fueron más frecuentes en los pacientes sin EI (no EI 26% vs. EI 4%, $p = 0.021$). Nuevamente, se observó que los pacientes con EI presentaban con más frecuencia dispositivos intracardiacos, como prótesis valvulares (no EI 12% vs. EI 52%, $p = 0.001$) y marcapasos (no EI 2% vs. EI 19%, $p = 0.002$).

La mediana de la escala DENOVA fue mayor en los pacientes con EI (no EI 1 [RIQ 1-2] vs. EI 3 [RIQ 3-5], $p = <0.001$) y se observó un menor TDP (no EI 12 horas [RIQ 10-14] vs. EI 10 horas [RIQ 8-13], $p = 0.061$). De esta forma, la mayoría de los pacientes con EI presentaban un TDP ≤ 11 horas (no EI 33% vs. EI 63%, $p = 0.025$).

4.2.1 Evolución clínica

No se detectaron diferencias en la evolución clínica de ambos grupos, siendo la curación clínica (no EI 93% vs. EI 82%, $p = 0.253$), la tasa de recurrencia a los 90 días (no EI 9% vs. EI 4%, $p = 0.392$) y la mortalidad a los 30 días (no EI 10% vs. EI 7%, $p = 0.999$), similar en ambos grupos de pacientes.

Como se muestra en la Tabla 12, no se observó asociación entre un corto TDP y una peor evolución.

Tabla 12. TDP y mala evolución en bacteriemia comunitaria por *E. faecalis*

	Mala evolución (n = 12)	RR (IC 95%)	p
TDP 11			
Si	5 (16)	0.9 (0.31-2.49)	0.999
No	7 (18)		
TDP 10			
Si	2 (9)	0.4 (0.10-1.79)	0.313
No	10 (21)		
TDP 8			
Si	0 (0)		0.191
No	12 (20)		

Nota: RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza, TDP: tiempo de positividad.

4.2.2 Análisis de sensibilidad de escala DENOVA incluyendo TDP

Al igual que con la corte global, se calculó el área bajo la curva de DENOVA para predecir EI, así como la escala DENOVA combinada con los diferentes puntos de corte del TDP. Como se muestra en la Ilustración 5, el mejor valor se obtuvo al combinar DENOVA con un TDP menor a 10 horas: área bajo la curva de DENOVA + TDP ≤ 10 horas: **0.905**.

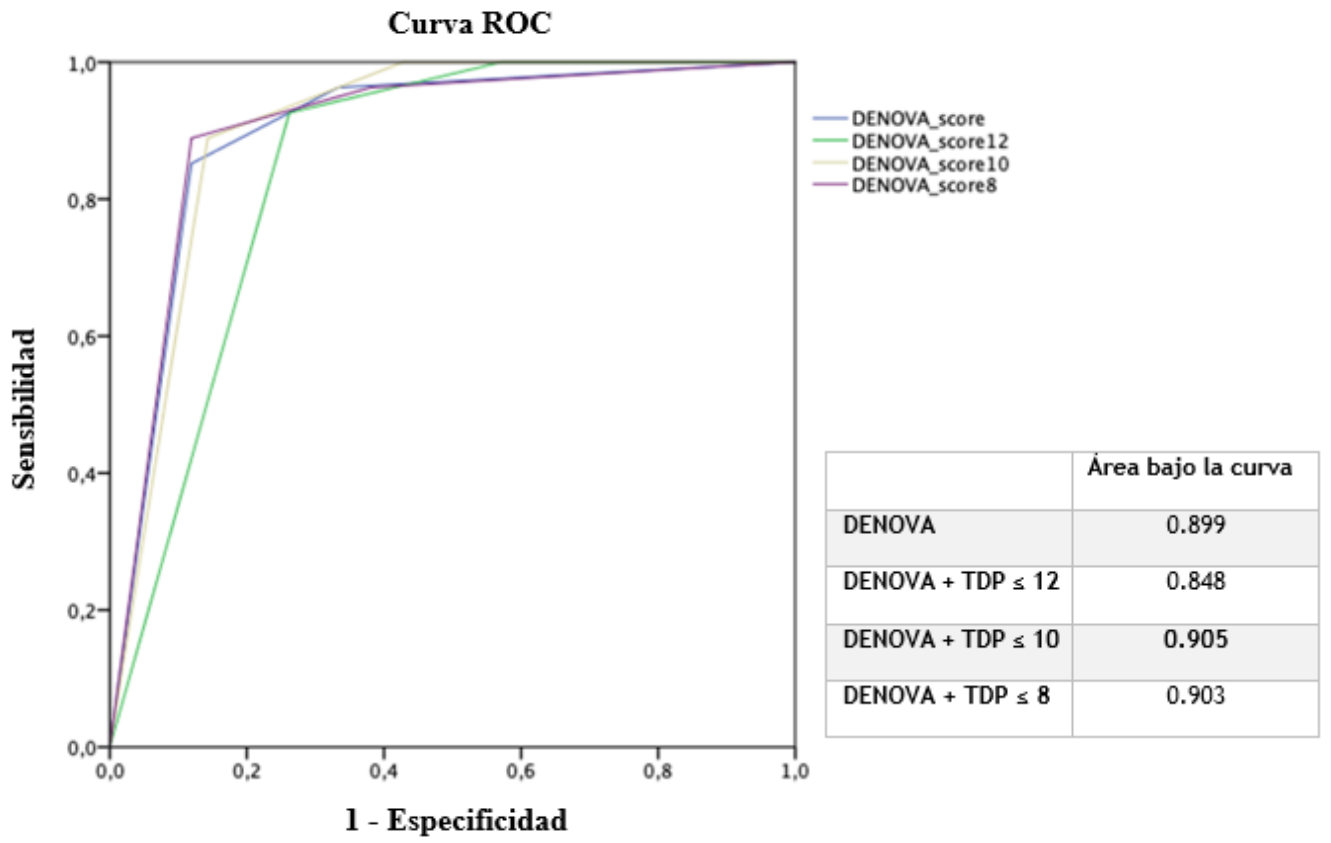


Ilustración 5. Curva ROC de la capacidad de DENOVA \pm TDP para predecir EI en los pacientes con bacteriemia comunitaria por *E. faecalis*

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, observamos que la adición del TDP al índice DENOVA en las bacteriemias comunitarias por *E. faecalis* aportaba un aumento en la especificidad de esta escala en la identificación de pacientes con EI.

En la actualidad, para evaluar el riesgo de EI en un paciente con bacteriemia por *E. faecalis*, se emplea el índice DENOVA (49). Este índice cuenta con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83%. Otra ventaja de esta escala es que incluye unas variables sencillas de recoger al ingreso de los pacientes. El mismo grupo de autores que desarrollaron este índice publicaron un estudio en el que se proponían que en las bacteriemias por *E. faecalis* un TDP ≤ 12 horas podría relacionarse con una mayor probabilidad de EI, con una sensibilidad del 93% y con una especificidad del 51% (59). Tanto el índice DENOVA, como el TDP ≤ 12 horas muestran una elevada sensibilidad, pero una especificidad baja.

Comparando nuestro estudio con el de Oldberg (59), este tenía un tamaño muestral elevado, incluyendo 367 episodios en 323 pacientes. Sin embargo, el número de pacientes con EI incluidos fue bajo, 55 pacientes (15%). Por el contrario, en nuestro estudio, se incluyó un mayor número de pacientes con EI (39 pacientes, 32%). Las características demográficas de los pacientes fueron similares en ambos estudios, siendo la mediana de edad algo inferior en el estudio sueco frente a nuestro estudio (74 años [RIQ 69-83] vs. 76 años [RIQ 65-84]), con predominio del sexo masculino (72% de hombres en la cohorte de Oldberg frente a 74% en nuestro estudio) y la mediana del índice de Charlson fue en ambos de 2 (RIQ 1-4). En nuestro estudio, al evaluar el TDP de la cohorte global en los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*, no se encontró relación entre el TDP y una mayor probabilidad de EI ($p = 0.175$) lo que contrasta con los resultados obtenidos en el estudio de Oldberg (59) ya que obtuvieron un p valor < 0.001 para TDP y EI.

Estas discordancias en los resultados entre ambos estudios podrían explicarse por dos diferencias principales que encontramos. Por un lado, un hecho que podría haber influido en el TDP es que en el trabajo de Oldberg (59) se excluyeron los pacientes que habían recibido antibiótico siete días antes del primer hemocultivo y en el nuestro no, lo que pudo haber contribuido a aumentar el TDP en las EI en nuestro estudio. Sin embargo, consideramos que el motivo principal que podría explicar las diferencias es el elevado porcentaje de pacientes con bacteriemia de adquisición nosocomial detectada en nuestro trabajo (estudio sueco 16% vs. nuestro estudio 43%) lo que pudo ocasionar un sesgo al incluir mayor número de pacientes con bacteriemia de catéter, que podrían tener un TDP inferior a otros focos. Al encontrar esta diferencia, por eso se analizó el subgrupo de pacientes con bacteriemia comunitaria, encontrando asociación entre un menor TDP y un mayor riesgo de EI, obteniendo un p valor de 0.025 para EI con un TDP ≤ 11 horas. De este modo, se puede considerar que ambos trabajos apuntan en la misma línea: un corto TDP se relaciona con una mayor probabilidad de EI.

En diversos estudios se observaba relación entre un corto TDP y una peor evolución clínica en bacteriemias por microorganismos como *Staphylococcus aureus* (52–54) y *Streptococcus pneumoniae* (55) entre otros. Sin embargo, en nuestro estudio, coincidiendo con el de Oldberg (59) no se ha encontrado dicha asociación. En ambos trabajos, la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* fue inferior al 12%. Esto contrasta con otros trabajos en los que la mortalidad podría ser de hasta el 20% (42). Esto se podría explicar porque en el Área Sanitaria de Vigo se dispone de un programa de bacteriemia que realiza un diagnóstico y tratamiento precoz adecuado de los pacientes con bacteriemia. Este tipo de programa se ha asociado con un mejor manejo de pacientes con bacteriemia y una reducción en la mortalidad, estancia hospitalaria y costes (65–68).

Como limitaciones del estudio, la principal sería que se trata de un estudio retrospectivo en un único centro y con un número limitado de pacientes. Un factor que podría haber influido en el TDP, que por el diseño retrospectivo no se pudo analizar, fue el volumen de sangre de los viales. Según la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) el volumen de los viales es el parámetro que tiene mayor peso en el aislamiento de un microorganismo, siendo especialmente importante en el contexto de endocarditis por tratarse de una bacteriemia con poca carga bacteriana en sangre por lo que el volumen recomendado es no inferior a 10 ml por frasco en adultos (63). En caso de obtener un menor volumen el rendimiento de los hemocultivos será menor; el índice de positividad se incrementa en un 3-5% por cada mililitro extra de sangre en los hemocultivos (63). Por otro lado, en nuestro trabajo se incluyó un elevado número de bacteriemias de origen nosocomial. No obstante, los resultados de nuestro estudio son bastante similares a los de Oldberg (59) lo que refuerza la validez externa del TDP para valorar el riesgo de EI en pacientes con bacteriemia comunitaria por *E. faecalis*. Serían necesarios más estudios en esta línea en otros centros y con mayor tamaño muestral.

6. CONCLUSIONES

La escala DENOVA continúa siendo una potente herramienta para determinar el riesgo de EI en pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*. La adición de un TDP ≤ 10 en las bacteriemias comunitarias por *E. faecalis* podría incrementar la especificidad de esta escala en la detección de EI. Estos resultados serían de gran importancia ya que podrían conducir a un mejor uso de la ecocardiografía transesofágica. Se necesitan estudios con mayor número de participantes que confirmen estos resultados preliminares.

No se ha encontrado asociación significativa entre un corto TDP y una peor evolución clínica a los 90 días. Esto podría deberse a que la mortalidad de los episodios con EI y sin EI fue baja y muy similar, debido al tratamiento precoz y adecuado.

7. REFERENCIAS

1. Geller SA. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding. *Autopsy Case Rep.* 2013;3(4):5-12.
2. Rivière L. *Opera medica universa*. 1.^a ed. Frankfurt: J.P. Zuberdt; 1674.
3. Laennec RTH. *De l'auscultation médiate: ou, Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration*. 1.^a ed. Paris: Brosson et Chaudé; 1819.
4. Conde-Mercado JM, Camacho-Limas CP, Quintana-Cuellar M. Endocarditis infecciosa. *Rev Hosp Jua Mex.* 2017;84(3):143-66.
5. Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M. Surgical Cure of *Candida albicans* Endocarditis with Open-Heart Surgery. *N Engl J Med.* 1961;264(18):907-10.
6. Wallace AG, Young WG, Osterhout S. Treatment of Acute Bacterial Endocarditis by Valve Excision and Replacement. *Circulation.* 1965;31(3):450-3.
7. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* 1981;94(4):505-18.
8. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med.* 1994;96(3):200-9.
9. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.
10. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2015;69(1):1-49.
11. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis.* 2023;1-22.
12. Dillon JC, Feigenbaum H, Konecke LL, Davis RH, Chang S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J.* 1973;86(5):698-704.
13. Vallés F, Anguita M, Escribano MP, Pérez Casar F, Pousibet H, Tornos P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(10):1384-96.

14. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2013;19(12):1140-7.
15. Pérez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology*. 2007;53(5):245-9.
16. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112(1):69-75.
17. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2010;11(2):202-19.
18. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):631-8.
19. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 1991;324(12):795-800.
20. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(1):216-21.
21. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJ, Applegate PM, Jutzy KR, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation*. 1992;86(2):353-62.
22. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest*. 1991;100(2):351-6.
23. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1489-95.
24. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413.
25. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. 2012;22(11):2407-14.

26. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1616-25.
27. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):23-30.
28. Iung B, Klein I, Mourvillier B, Olivot JM, Détaint D, Longuet P, et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(8):703-10.
29. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):713-21.
30. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA.* 2011;306(20):2239-47.
31. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1230-9.
32. Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Larrosa MN, Fernandez-Galera R, Almirante B. Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral center (2007–2018). *Clin Infect Dis.* 2021;40(6):1137-48.
33. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodríguez Pérez JA, Hall J, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation.* 2020;141(25):2067-77.
34. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection.* 2012;40(5):527-35.
35. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463-73.
36. 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(23):2272-84.
37. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J.* 2012;164(1):94-101.

38. Ternhag A, Cederström A, Törner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PloS One*. 2013;8(7):1-7.
39. López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34(23):1749-54.
40. Moellering RC. Capítulo 198 Género *Enterococcus*, *Streptococcus bovis* y género *Leuconostoc*. En: Mandell, Doouglas y Benett Enfermedades infecciosas Principios y práctica. 6.^a ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 2411-21.
41. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266-78.
42. Turco ERD, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):364-71.
43. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen JUS. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(7):1078-83.
44. Billington EO, Phang SH, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Church DL, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes for *Enterococcus* spp. Blood Stream Infections: A Population-Based Study. *Int J Infect Dis*. 2014;26:76-82.
45. Pinholt M, Østergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schønheyder HC, Gradel KO, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):145-51.
46. Østergaard L, Bruun NE, Voldstedlund M, Arpi M, Andersen CØ, Schønheyder HC, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with positive blood cultures: a Danish nationwide study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3237-44.
47. Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Créixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):528-35.
48. Dahl A, Lauridsen TK, Arpi M, Sørensen LL, Østergaard C, Sogaard P, et al. Risk Factors of Endocarditis in Patients With *Enterococcus faecalis* Bacteremia: External Validation of the NOVA Score. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):771-5.
49. Berge A, Krantz A, Östlund H, Naucleur P, Rasmussen M. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection*. 2019;47(1):45-50.
50. Haimi-Cohen Y, Vellozzi EM, Rubin LG. Initial concentration of *Staphylococcus epidermidis* in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol*. 2002;40(3):898-901.

51. García X, Sabatier C, Ferrer R, Fontanals D, Duarte M, Colomina M, et al. Differential time to positivity of blood cultures: A valid method for diagnosing catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Med Intensiva Engl Ed.* 2012;36(3):169-76.
52. Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GML. Time to Blood Culture Positivity as a Predictor of Clinical Outcome of *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1342-6.
53. Siméon S, Moing VL, Tubiana S, Duval X, Fournier D, Lavigne JP, et al. Time to blood culture positivity: An independent predictor of infective endocarditis and mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(4):481-8.
54. Li Y, Li Q, Zhang G, Ma H, Wu Y, Yi Q, et al. Time to positivity of blood culture is a risk factor for clinical outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia children: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):437.
55. Cillóniz C, Ceccato A, de la Calle C, Gabarrús A, Garcia-Vidal C, Almela M, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcomes and severity in adults with bacteremic pneumococcal pneumonia. *PloS One.* 2017;12(8):1-18.
56. Willmann M, Kuebart I, Vogel W, Flesch I, Markert U, Marschal M, et al. Time to positivity as prognostic tool in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *J Infect.* 2013;67(5):416-23.
57. Chen SY, Weng TH, Tseng WP, Fu CM, Lin HW, Liao CH, et al. Value of blood culture time to positivity in identifying complicated nontyphoidal *Salmonella* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;91(3):210-6.
58. Kahn F, Resman F, Bergmark S, Filiptsev P, Nilson B, Gilje P, et al. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteraemia to determine risk of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2021;27(9):7-12.
59. Oldberg K, Thorén R, Nilson B, Gilje P, Inghammar M, Rasmussen M. Short time to blood culture positivity in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2021;40(8):1657-64.
60. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
61. 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(10):791-7.
62. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.

63. Rodríguez JC, Guna MR, Larrosa N, Marín M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017;2(62).
64. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.
65. Weis S, Hagel S, Palm J, Scherag A, Kolanos S, Bahrs C, et al. Effect of Automated Telephone Infectious Disease Consultations to Nonacademic Hospitals on 30-Day Mortality Among Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia: The SUPPORT Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022;5(6):1-14.
66. Cattaneo C, Rieg S, Schwarzer G, Müller MC, Blümel B, Kern WV. Enterococcus faecalis bloodstream infection: does infectious disease specialist consultation make a difference? Infection. 2021;49(6):1289-97.
67. Lee RA, Vo DT, Zurko JC, Griffin RL, Rodriguez JM, Camins BC. Infectious Diseases Consultation Is Associated With Decreased Mortality in Enterococcal Bloodstream Infections. Open Forum Infect Dis. 2020;7(3):1-7.
68. Calderón-Parra J, Herraiz-Jiménez J, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Callejas-Díaz A, Díaz de Santiago A, et al. A retrospective validation of different scores of guideline adherence and infectious diseases consultation on candidaemia: The higher, the better. Mycoses. 2021;64(7):742-7.

8. ANEXOS

8.1 DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 22/11/2022 el estudio:

Título: Asociación del tiempo de positivización de hemocultivos al scorer DE-NOVA. Análisis del aumento de especificidad en las endocarditis por *Enterococcus faecalis*

Versión: v1.0

Promotor: M^a Teresa Pérez Rodríguez

Investigadora: M^a Teresa Pérez Rodríguez

Código de Registro: 2022/440

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

8.2 CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN EN EL 33º CONGRESO EUROPEO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS



Pérez-Rodríguez María Teresa ESCMID Executive Office
 Gerbergasse 14
 4001 Basel
 Switzerland
info@escmid.org
www.escmid.org
 Phone +41 61 508 01 56

Basel, 28th April 2023

ECCMID 2023 Paper Poster presentation certificate

To whom it may concern:

We hereby confirm that the below abstract was submitted, accepted, and presented at the 33rd ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), which took place in Copenhagen, Denmark, from 15 – 18 April 2023.

Poster Title: Time to blood culture positivity associated to DENOVA-score to predict *Enterococcus faecalis* infective endocarditis

Presenting Author: Pérez-Rodríguez María Teresa

Authors and Affiliation: María Teresa PÉREZ-RODRÍGUEZ (1, 2), Martín GARRIDO (1), Anniris RINCÓN (1), Cristóbal TABOADA (1), Clara PORTELA (1), Adrián SOUSA (1, 3), Rebeca LONGUEIRA (1, 3), Antía AMOEDO (1), Lucía MARTÍNEZ-LAMAS (1, 3), Alexandre PÉREZ-GONZÁLEZ (1, 4), Alejandro ARAUJO (3), Xurxo CABRERA (1, 5), Francisco VASALLO (1), Martín RUBIANES (1) - (1) University Hospital Complex of Vigo, Spain, (2) Galicia Sur Health Research Institute, Spain, (3) Galicia Sur Health Research Institute, Spain, (4) Galicia Sur Health Research Institute, Spain, (5) Galicia Sur Health Research, Spain (1) University Hospital Complex of Vigo, Spain, (2) Galicia Sur Health Research Institute, Spain, (3) Galicia Sur Health Research Institute, Spain, (4) Galicia Sur Health Research Institute, Spain, (5) Galicia Sur Health Research, Spain

Session Title: 2b. Severe sepsis, bacteraemia & endocarditis (incl. epidemiology, diagnosis, host biomarkers, treatment and outcome prediction)

Abstract/ePoster Number: 5732/P1191