

Guías Europeas 2015 de endocarditis infecciosa. Nuevos desafíos, nuevas esperanzas

Dr. Fernando Kuster

Reseña clínica

La endocarditis infecciosa (EI) se ha convertido en una enfermedad heterogénea que ha cambiado su perfil clínico y epidemiológico. Posiblemente por esta razón en 2015 se han publicado actualizaciones de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA)^(1,2); nos referiremos a las primeras.

Si bien no ha cambiado su incidencia en las últimas décadas, permaneciendo en cuarto lugar dentro de los síndromes infecciosos que pueden comprometer la vida después de la sepsis, la neumonía y los procesos intraabdominales, la EI tiene una alta mortalidad hospitalaria, aproximada a 20%, y genera una importante morbilidad por sus secuelas⁽¹⁾. Tiene mayor prevalencia en los pacientes de mayor edad⁽³⁾ debido a la disminución de la fiebre reumática, al aumento de incidencia de la enfermedad valvular aórtica, y al mayor uso de prótesis valvulares y dispositivos intracardíacos como marcapasos y cardiodesfibrilador implantable.

El microorganismo más frecuentemente responsable es *Staphylococcus aureus*, en parte vinculado al cuidado sanitario. La EI asociada al cuidado sanitario representa más del 30% de los casos y tiene un pronóstico más severo que la no relacionada al mismo^(4,5). Es importante que todo el personal de salud sea consciente del riesgo que tienen los pacientes durante la asistencia tanto hospitalaria como extrahospitalaria. Para reducir su incidencia se recomiendan estrictas medidas de asepsia durante la inserción y manipulación de catéteres intravasculares y durante los procedimientos invasivos⁽⁶⁾.

El diagnóstico clínico de EI basado en la clásica tríada de síntomas y signos: 1) de infección, 2) embólicos, algunos de origen inmuno-alérgico, y 3) cardíacos, como la aparición o modificación de un soplo

y la presencia de falla cardíaca, se realiza en un número menor de pacientes.

La presentación clínica de la EI es variable, por lo que se requiere un alto nivel de sospecha para su diagnóstico. Se debe pensar en ella en especial cuando se trata de un paciente con enfermedad cardíaca conocida o nueva con fiebre inexplicable, o en aquel que no evoluciona bien. No es una sola enfermedad⁽¹⁾, ya que posee múltiples presentaciones dependiendo del órgano involucrado, de la cardiopatía preexistente, del microorganismo, de las complicaciones y de las características del paciente.

La EI de cavidades derechas no presenta signos embólicos arteriales sistémicos, pudiendo originar manifestaciones pulmonares por embolismo séptico. Debe sospecharse en portadores de dispositivos como marcapasos o desfibriladores. Confirmada la enfermedad se requiere la extracción de estos junto con la terapia antibacteriana para lograr su curación.

Sus principales síntomas pueden ser cardíacos, infecciosos, neurológicos, reumáticos u otros. Por lo tanto, se debe sospechar la presencia de EI en una gran variedad de situaciones clínicas. Como consecuencia, no es conveniente que sea manejada por un único médico, requiriéndose el trabajo conjunto de diferentes especialistas. Se recomienda la participación temprana de un cardiólogo dada la relevancia de la ecocardiografía precoz, incorporando a un profesional entrenado en esta técnica y de un infectólogo para guiar el manejo⁽¹⁾.

Buscar la puerta de entrada de la EI es importante. La primera publicación sobre este aspecto es reciente. En 318 pacientes incluidos se determinó la puerta de entrada en el 74% de estos, siendo la más frecuente la cutánea en el 40% de los casos; en relación con el uso terapéutico del abordaje venoso o a la adicción de drogas, el germen responsable más fre-

cuenta es *Staphylococco*⁽⁷⁾. En segundo lugar el foco odontológico con 29%, en que la infección bucal o dental predomina sobre los procedimientos, y el microorganismo responsable más frecuente es *Streptococci viridans* en el 69% de los casos. En tercer lugar la puerta de entrada es gastrointestinal en el 23%; los pólipos de colon son responsables en el 50%, mientras que el neoplasma colorrectal lo es en el 14%; los gérmenes responsables son *S. bovis* en el 50% y *E. faecalis* en el 29% de los casos.

En este trabajo se propone el estudio sistemático bucodental en la búsqueda de la puerta de entrada e investigar el origen intestinal por medio de la fibrocolonoscopia en los pacientes mayores de 50 años o con riesgo de cáncer colorrectal⁽⁷⁾.

1. Diagnóstico

Para el diagnóstico precoz de EI se recomienda:

- a) Realizar tres hemocultivos (HC) obtenidos de diferentes punciones venosas, separadas por lo menos una hora entre la primera y la última.
Indicación clase I, nivel de evidencia A.

- b) Ecocardiograma: debe realizarse en forma expedita ante la sospecha.
Indicación clase I, nivel de evidencia A.

El ecocardiograma transtóraco (ETT) es el recomendado en primera instancia.

Indicación clase I, nivel de evidencia B^(8,9).

El ecocardiograma transesofágico (ETE) se recomienda ante la sospecha de EI en pacientes con ETT negativo o no concluyente y en los portadores de prótesis valvulares o dispositivos intracardíacos
Indicación clase I, nivel evidencia B⁽⁸⁻¹¹⁾.

Se recomienda repetir el ETT/ETE en los siguientes cinco a siete días en los casos en que el estudio inicial sea negativo o no concluyente si existe alta sospecha clínica.

Indicación clase I, nivel de evidencia C.

Las Guías 2015 proponen la utilización de criterios diagnósticos con adecuada sensibilidad, incorporando nuevas técnicas de imágenes, jerarquizando la serología diagnóstica y sugiriendo no utilizar criterios de baja sensibilidad. Es así que los criterios modificados de Duke⁽¹²⁾ han sido incorporados por ambas guías. Estos recomiendan incluir a la bacteriemia a *Staphylococcus aureus* como un criterio mayor independiente de que sea una infección adquirida en medio hospitalario/comunitario⁽¹⁾, agregando una nueva recomendación: ante un paciente con bacteriemia a *Staphylococcus aureus* puede considerarse la realización de un ecocardiograma.

Indicación clase IIa, nivel de evidencia B^(13,14).

También se propone la incorporación de la serología positiva en HC negativos a *Brucella sp* y a *Co-*

Diagnóstico definitivo de EI:

2 criterios mayores; 1 mayor + 3 menores; o 5 menores.

Diagnóstico posible de EI:

1 mayor + 1 menor; 3 menores.

Diagnóstico rechazado:

cuando existe otra alternativa diagnóstica firme; resolución de los síntomas en cuatro días o menos

Algoritmo diagnóstico

xiella burnetti, agente de la fiebre Q, ya que estos microgérmenes son difíciles de hemocultivar^(1,2,12).

Se excluyen los criterios menores de escasa sensibilidad diagnóstica, como son la velocidad de eritrosedimentación (VES) elevada y la proteína C reactiva, habitualmente solicitados. Desde el punto de vista ecocardiográfico, se sugiere no tener en cuenta criterios menores, como el engrosamiento valvular inespecífico^(1,2,12).

Criterios de Duke modificados⁽¹²⁾

Criterios mayores:

- 1) HC positivo para EI
 - a) Microorganismo típico consistente con EI de 2 HC extraídos por separado: *Viridans streptococcus*, *Streptococcus gallolytes* (*Streptococcus bovis*), grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*; o enterococo adquirido comunitario en ausencia de foco primario.
 - b) Microorganismo consistente con EI de HC persistente; > 2 HC positivos de muestra de sangre > 12 horas; o 3 HC positivos en muestras separadas por más de 12 horas; o 3 HC positivos o la mayoría de 4 o más HC con más de una hora de separación entre la primera y la última muestra.
 - c) Único HC positivo a *Coxiella burnetti* o anticuerpo IgG titulada > 1: 800.
- 2) Imagen positiva de EI:
 - a) Ecocardiografía positiva por: vegetaciones, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca, perforación valvular, aneurisma o nueva dehiscencia de prótesis valvular.
 - b) Actividad anormal detectada por F-FDG, PET/CT con leucocitos radiactivos SPECT/CT.
 - c) Lesión paravalvular por tomografía axial computada (TAC).

Se incorpora el rol de nuevas técnicas de imagen, en especial en pacientes de alta sospecha de EI con ecocardiografía (TTE/TEE) negativa o no concluyente, como:

- a) TAC multicorte para abscesos, pseudoaneurismas, extensión perivalvular, fistulas y enfermedad pulmonar concomitante.
- b) SPECT/CT y PET/CT con leucocitos marcados con radio con anormal actividad alrededor de sitios de implante valvular después de tres meses de implantados.

Criterios menores

- 1) Predisponentes como enfermedad cardíaca previa o uso de drogas intravenosas.
- 2) Fiebre, definida como $> 38^{\circ}\text{C}$.
- 3) Fenómenos vasculares incluyendo los detectados por técnicas de imagen, embolia arterial mayor, infarto de pulmón séptico, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
- 4) Fenómenos inmunológicos.
- 5) Evidencia microbiológica o serológica que no cumpla con los criterios mayores.

Se incluyen los resultados de técnicas de imagen como resonancia / angiotomografía de cráneo en complicaciones neurológicas embólicas y en aneurisma micótico.

Los pilares diagnósticos son: clínico, microbiológico con HC y ecocardiográfico.

Cuando los HC son negativos se requieren más estudios microbiológicos.

Cuando ETT/ETE son negativos o dudosos, nuevas modalidades diagnósticas (resonancia nuclear magnética [RNM], TAC, tomografía por emisión de positrones [PET/CT]) pueden ayudar al diagnóstico. Si bien estos criterios son útiles, no pueden reemplazar el juicio del clínico.

2. Pronóstico

A pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, la EI tiene una alta mortalidad, variable entre 29% y 84% de acuerdo a las comorbilidades y compromiso multisistémico^(15,16).

Además, la recidiva de EI acontece en 5% a 10%⁽¹⁷⁾. Es un grupo que requiere una vigilancia especial. Un paciente con antecedentes de una EI previa debería ser incluido en la población de riesgo, de igual manera que los pacientes con valvulopatía aórtica tanto degenerativa como congénita, prolapso de la válvula mitral (PVM) con insuficiencia, cardiopatías congénitas, miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y prótesis valvulares de cualquier tipo o reparación de válvulas con material protésico.

“Para mejorar el pronóstico se requieren tres pilares precoces: diagnóstico precoz, terapia con antibióticos precoz y cirugía precoz”⁽¹⁾.

Se destaca que cerca del 50% de los pacientes requerirá cirugía cardíaca (CC) en algún momento de la evolución, por lo cual es imperativa la consulta precoz con el equipo quirúrgico^(17,18).

Cirugía precoz

Las modificaciones implementadas respecto a las guías anteriores son las siguientes^(1,2):

Infeción persistente

Se considera como la persistencia de hemocultivos positivos luego de 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

Indicación Clase IIb, nivel de evidencia B.

Prevención de complicación embólica

a) Vegetación mayor a 10 mm (aórtica o mitral) luego de un episodio embólico.

Indicación Clase I, nivel de evidencia B.

b) Vegetación mayor a 10 mm (aórtica o mitral) asociado a insuficiencia o estenosis severa y de bajo riesgo quirúrgico.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.

c) Vegetación mayor a 15 mm (Indicación Clase IIb, nivel de evidencia B) o 30 mm (Indicación Clase IIa, nivel de evidencia C) sin otra indicación de cirugía.

Vale decir que se introduce también el concepto de oportunidad quirúrgica teniendo, en todos los casos anteriores, carácter de *urgencia*, considerada la misma como menor a siete días del diagnóstico.

3. Equipo de endocarditis

Las Guías de la ESC proponen trabajar en equipo médico multidisciplinario, denominado equipo de endocarditis^(1,18).

En los pacientes con EI complicada por falla cardíaca, absceso, embolia o complicación neurológica, el paciente debería ser referido a un centro de referencia con posibilidad de cirugía inmediata.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.

Los pacientes con EI no complicada pueden ser inicialmente manejados en un centro de menor complejidad con consulta al equipo de endocarditis de un centro de referencia, y, si es necesario, disponer de una consulta externa con este.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.

Características de un centro de referencia: disponibilidad de acceso inmediato a los procedimientos diagnósticos y a cirugía cardíaca en etapas precoces por EI complicada: falla cardíaca, absceso, vegetación grande, complicaciones neurológicas y embólicas⁽¹⁾.

Tener disponibilidad del mencionado equipo de endocarditis compuesto por diferentes especialistas: cirujano cardíaco, cardiólogo, especialista en enfermedades infecciosas, microbiólogo, ecocardiografista, imagenólogo, neurólogo, especialista en extracción de sistemas de estimulación, en cardiopatías congénitas, y facilidad para neurocirugía e intervencionismo terapéutico⁽¹⁾.

Este equipo debe mantener reuniones periódicas para discutir los casos, tomar decisiones y efectuar el seguimiento (ideal cada 1, 3, 6 y 12 meses) posalta, dado que la mayoría de los eventos ocurren en este período^(19,20).

4. Prevención / Profilaxis

No se ha modificado en las recomendaciones actuales y debe ser planteada solo en los pacientes de alto riesgo: portadores de cualquier tipo de prótesis valvulares, incluidas las de inserción percutánea, o material protésico para reparar válvula, cardiopatías congénitas cianóticas o reparadas con material protésico y en quienes tuvieron una endocarditis previa.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia C.

Aspectos a destacar de las Guías Europeas 2015 de endocarditis infecciosa

- 1) Rol del equipo médico multidisciplinario: "equipo de endocarditis".
- 2) Incorporación de multimodalidad de técnicas de imagen para el diagnóstico.
- 3) Nuevo algoritmo diagnóstico.
- 4) Sin cambios en las indicaciones de profilaxis con antibióticos.
- 5) Énfasis en tres pilares de acción temprana para mejorar el pronóstico:
 - a) diagnóstico precoz;
 - b) antibioticoterapia precoz;
 - c) cirugía precoz.

Bibliografía

1. **Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al.** 2015 ESC guidelines for management of infective endocarditis: the task forces for the management of infective endocarditis for 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(44): 3075-123.
2. **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(15): 1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296. Epub 2015 Sep 15
3. **Perez de Isla L, Zamorano J, Lenine V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C.** Negative blood culture infective endocarditis in elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007; 53(5): 245-9.
4. **Fernandez-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(10):1287-97. doi: 10.1086/592576
5. **Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Leconte T, Chirouze C, Iung B, et al.** Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective: a 1 year population based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54(9): 1230-9. doi: 10.1093/cid/cis199
6. **Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al.** Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150(9): 586-94.
7. **Felahaye F, M'Hamrudi A, Guerpillon B, de Gevigney G, Boibieux A, et al.** Systematic search for Present and Potential Portals of Entry of Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(2):151-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.065
8. **Habib G, Badanol L, Tribouloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al.** Recommendations for the practice of echo-cardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(2):202-19. doi: 10.1093/ejehocard/jeq004
9. **Mugge 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.
10. **Daniel WG, Mugge 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.
11. **Pederson WR, Walter M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, et al.** Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluations of native and prosthetic valve. *Chest* 1991;100(2):351-6.
12. **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(4): 633-8.
13. **Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al.** Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(6):414-20
 14. **Incami A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, et al.** *Staphylococcus aureus* bacteraemia; evaluation of the role of transesophageal echocardiography in identifying clinical unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(8):1003-8.
doi: 10.1007/s10096-013-1838-4.
 15. **Mourvillier B, Truillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Régnier B, et al.** Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004; 30(11):2046-52.
 16. **Saydain G, Singh J Dalal B, Yoo W, Levine DP.** Outcome of patient with infection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care* 2010;25(2): 248-53.
doi: 10.1016/j.jcrc.2009.09.007
 17. **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.
 18. **Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, et al.** Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91(5): 571-5.
 19. **Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al.** Guidelines on the management of valvular heart disease (versión 2012). The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-96.
doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
 20. **Habib G.** Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92(1):124-30.