

Características microbiológicas, de laboratorio y ecográficas de la endocarditis infecciosa

Microbiological, Laboratory and Ultrasound
Characteristics of Infective Endocarditis

Gabriela Xiomara Velásquez Arteaga

Médico general, Hospital de
Especialidades Abel Gilbert Pontón,
gxva25@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9152-1087>

Roberto Jairo Tuesca Armijos

Especialista en Medicina y Salud
Ocupacional, Hospital Básico Huaquillas,
mustangstrife@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9681-9800>

Tania Vanessa Sánchez Sellán

Médico general, Hospital de Infectología
Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña,
vaness1992@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-8467-1607>

Christian Andrés Baus García

Médico general, Hospital General Monte
Sinaí, christian.baus2422@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-6595-8613>

Guayaquil - Ecuador

[http://www.jah-](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)

[journal.com/index.php/jah](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)

Journal of American health

Julio - Diciembre vol. 5. Num. 2 – 2022

Esta obra está bajo una Licencia Creative
Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual
4.0 Internacional.

RECIBIDO: 10 DE ENERO 2022

ACEPTADO: 15 DE ABRIL 2022

PUBLICADO: 31 DE JULIO 2022



Scan this QR
code with your
smart phone or
mobile device to
read more papers

RESUMEN

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad grave con una patología compleja y una mortalidad importante. La epidemiología cambiante, los avances en las técnicas de cultivo de sangre y los nuevos diagnósticos guían la aplicación de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de endocarditis. Los hemocultivos siguen siendo la prueba estándar para el diagnóstico microbiano, con pruebas serológicas dirigidas en casos con cultivo negativo. Se pueden aplicar diagnósticos histopatológicos y moleculares (PCR/secuenciación del gen 16S rRNA, Tropheryma whipplei PCR) a las válvulas resecadas para ayudar en el diagnóstico. En esta investigación se resume los conocimientos recientes en esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Endocarditis infecciosa, antibióticos, profilaxis, cirugía Cardiovascular

ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is a serious disease with a complex pathology and significant mortality. Changing epidemiology, advances in blood culture techniques, and new diagnostics guide the application of laboratory tests for the diagnosis of endocarditis. Blood cultures remain the standard test for microbial diagnosis, with serologic testing directed at culture-negative cases. Histopathologic and molecular diagnostics (PCR/16S rRNA gene sequencing, Tropheryma whipplei PCR) can be applied to resected valves to aid in diagnosis. This research summarizes recent knowledge on this disease.

KEYWORDS: infective endocarditis, antibiotics, prophylaxis, cardiovascular surgery.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) sigue siendo una enfermedad potencialmente letal con presentaciones clínicas variadas y una epidemiología que cambia significativamente. Puede clasificarse como aguda, subaguda o crónica según el curso de la infección (1,2); sin embargo, se clasifica más comúnmente según el tipo de válvula involucrada en endocarditis de válvula nativa o protésica que influye en los patógenos causantes. Informes recientes de países desarrollados se han centrado en los cambios en la epidemiología, la microbiología y las características clínicas de la enfermedad, así como en los importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad clínica. La incidencia se estima en 0,16-5,4 casos por 1.000 ingresos hospitalarios. La mayoría de los pacientes tienen entre 30 y 60 años de edad con predominio masculino (3).

Desde la primera descripción de Osler en 1885, las características clínicas han cambiado debido a la disminución de la cardiopatía reumática, porcentaje creciente de personas mayores, comorbilidades, exposiciones nosocomiales, válvulas protésicas, dispositivos intracardiacos, uso de drogas intravenosas y hemodiálisis (3). Un cambio microbiológico de *estreptococos* spp. a *estafilococos* spp. como el patógeno causal más frecuente se ha observado significativamente con el aumento de las tasas de organismos resistentes a múltiples fármacos, incluido el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Debido a la complejidad de la enfermedad, el diagnóstico de EI está estandarizado por la clasificación de Duke-Li, que combina dos criterios principales relacionados con la microbiología y las imágenes con cinco criterios menores (4).

En los casos de EI de válvula protésica, el uso de gammagrafía con leucocitos radiomarcados o tomografía por emisión de positrones (PET) puede mejorar aún más el diagnóstico, además del uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para EI con hemocultivos negativos (5). A pesar de las características clínicas bien descritas de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento aún pueden ser desafiantes con una mortalidad general que alcanza hasta el 20%, ya que la EI es una enfermedad compleja que puede variar según el primer órgano afectado, enfermedad cardíaca subyacente, microorganismo causante, presencia o ausencia de complicaciones y las características subyacentes del paciente (6).

La endocarditis infecciosa ha evolucionado continuamente desde su primera descripción clínica por parte de William Osler a fines del siglo XIX. El perfil epidemiológico y microbiológico de la enfermedad ha cambiado como resultado del avance de la atención médica y la mutación demográfica en los países industrializados (6). Además, los avances en la terapia antiinfecciosa y en la cirugía cardiovascular han contribuido a mejorar el manejo y el pronóstico de esta grave enfermedad infecciosa. Durante la última década, las recomendaciones sobre la profilaxis antibiótica contra la endocarditis infecciosa han cambiado drásticamente. Recientemente se han publicado directrices sobre el manejo de la endocarditis infecciosa y artículos de última generación y este trabajo tiene como objetivo esbozar las principales características microbiológicas, de laboratorio y ecocardiográficas de la enfermedad, además de recomendaciones actuales sobre esta enfermedad en evolución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda avanzada de información científica sobre la utilidad de biomarcadores en coagulación intravascular diseminada utilizando repositorios y base de datos internacionales, como Pubmed, Latindex, Elsevier y Scielo para seleccionar artículos publicados desde el 1 de enero del 2010 al 31 de mayo del 2021. Se incluyó artículos sin restricción de idioma. Se utilizó estrategias de búsqueda con los siguientes términos del vocabulario MeSH: biomarkers, disseminated intravascular coagulation; haemorrhage; neoplasms; sepsis; thrombosis; vocabulario DeCS: coagulación intravascular diseminada, sepsis, biomarcadores. Se empleó el criterio de exclusión de aquellos con contenido sobre reportes de caso, memorias de congreso y cartas al editor.

RESULTADOS

Microbiología

Los cocos grampositivos de las especies de estafilococos, estreptococos y enterococos representan 80 a 90% de las endocarditis infecciosas. El *S. aureus* es el microorganismo más frecuentemente aislado asociado con endocarditis infecciosa en países de altos ingresos y se informa hasta en el 30% de los casos (1). La endocarditis infecciosa estafilocócica se extiende más allá de los grupos de riesgo tradicionales, como los pacientes en hemodiálisis y los consumidores de drogas por vía intravenosa, y puede afectar tanto a las válvulas nativas como a las protésicas (3). Además, tiene una notoria propensión a adquirir resistencia a los antibióticos, y se han detectado cepas resistentes a la meticilina.

surgido a nivel mundial.

Los estafilococos coagulasa negativos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus capitis*) son comensales ubicuos de la piel. Colonizan líneas y dispositivos permanentes y son el aislamiento más común en la endocarditis de válvula protésica temprana (1,2). Los estafilococos coagulasa negativos también causan con frecuencia endocarditis de válvula nativa adquirida en el hospital. La producción de biopelículas, las altas tasas de formación de abscesos y la resistencia a múltiples antibióticos son rasgos característicos de estos comensales (3). La endocarditis infecciosa estreptocócica causada por el grupo oral viridans sigue siendo más común en los países de bajos ingresos. Del término latino viridis, que significa verde (refiriéndose a la decoloración característica del medio de agar sangre), este grupo incluye *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis* y *Streptococcus sanguinis* (4).

Estos organismos son comensales del tracto oral, gastrointestinal y urogenital. Los estreptococos del grupo D (*Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus bovis*) son notables por causar endocarditis infecciosa asociada con un tumor de colon subyacente, que proporciona la puerta de entrada. Los enterococos representan el 10% de los casos en general (1,3,4,5). La mayoría de los aislamientos son *Enterococcus faecalis*, que causan endocarditis de válvula nativa y endocarditis de válvula protésica en pacientes ancianos o con enfermedades crónicas. *Enterococcus faecium* tiene una resistencia creciente a la vancomicina, los aminoglucósidos y la ampicilina (6).

Los microorganismos restantes que pueden causar endocarditis infecciosa son una mezcla de bacterias zoonóticas y hongos. Las bacterias HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*), que causan alrededor del 3% de los casos, son organismos de crecimiento lento que colonizan la orofaringe. La endocarditis zoonótica es

causada por *Coxiella burnetii* y *Brucella* (del ganado), *Bartonella henselae* (de los gatos) y *Chlamydia psittaci* (de loros, palomas). Otras causas raras incluyen bacterias gramnegativas (*Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella* spp, *Mycoplasma* spp y *Tropheryma whippelii*. La endocarditis fúngica, por lo general *Candida* o *Aspergillus*, es rara, pero a menudo fatal y surge en pacientes inmunodeprimidos o después de una cirugía cardíaca, principalmente en válvulas protésicas (1,3,5,6).

Hemocultivos

La endocarditis es una infección endovascular asociada a la presencia persistente de microorganismos infecciosos en la sangre. Por esta razón, los cultivos de sangre son la prueba estándar para determinar la etiología microbiológica de la endocarditis infecciosa. Los hemocultivos de rutina incubados en modernos sistemas automatizados de hemocultivos de monitorización continua permiten la recuperación de casi todos los agentes de endocarditis fácilmente cultivables sin pruebas especializadas adicionales, como una incubación prolongada o un subcultivo terminal (2,5).

Las recomendaciones sobre el número y el momento de los hemocultivos difieren según el conjunto de directrices. La American Heart Association y la European Society of Cardiology recomiendan al menos tres hemocultivos recolectados de diferentes sitios de venopunción, con al menos 1 hora entre la primera y la última extracción (1). La Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC, por sus siglas en inglés) recomienda la recolección de dos hemocultivos con una diferencia de 1 h entre sí en pacientes con sospecha de endocarditis y sepsis aguda y tres hemocultivos con una separación de ≥ 6 h en casos de sospecha de endocarditis subaguda o crónica (4). Convencionalmente, se recolectan tres juegos de hemocultivos, cada uno de los cuales incluye una botella para aerobios y una para anaerobios. Alternativamente, se pueden recolectar dos muestras, con dos botellas aeróbicas y una anaeróbica, es decir, un total de seis botellas de hemocultivo. El rendimiento de los hemocultivos está directamente relacionado con el volumen de hemocultivo, siendo esenciales los frascos de hemocultivo correctamente llenados (10 ml de sangre por frasco) (4,5,6). La mayoría, si no todos, los hemocultivos de pacientes con endocarditis causada por microorganismos capaces de crecer en los sistemas de hemocultivo deben ser positivos, siempre que los hemocultivos se recolecten y extraigan adecuadamente antes de la administración de la terapia antimicrobiana; un único hemocultivo positivo no suele representar un patógeno de endocarditis (7). Aunque el concepto de espaciar las extracciones de hemocultivos para detectar la bacteriemia continua se promulga en las directrices antes mencionadas, la separación de las extracciones de hemocultivos a lo largo del tiempo no es la norma para las extracciones de hemocultivos de rutina. No hay evidencia que apoye el valor de las extracciones de hemocultivos espaciados para el diagnóstico etiológico de la endocarditis; por estas razones, no se recomienda espaciar rutinariamente las extracciones de hemocultivos en casos de sospecha de endocarditis.

Los tiempos estándar de incubación de hemocultivos de 5 días son adecuados para la recuperación de casi todas las causas cultivables de endocarditis, incluidas las especies de *Candida*. Los organismos HACEK se consideraban clásicamente difíciles de detectar en hemocultivos debido a su naturaleza fastidiosa; en consecuencia, en el pasado, se aconsejaban tiempos de incubación prolongados (1,5,6,7). Con los sistemas de cultivo de sangre actuales, la

incubación prolongada es innecesaria para la recuperación de estos organismos, ya que se cultivan y detectan fácilmente dentro del período estándar de incubación de 5 días (8).

Los sistemas de cultivo de sangre actuales también contienen suplementos suficientes para apoyar el crecimiento de *Abiotrophia* y *Granulicatella*. Las especies de *Brucella* son causas poco frecuentes de endocarditis en los Estados Unidos, y la detección en hemocultivos de rutina generalmente se logra dentro del período estándar de incubación de 5 días (5); en particular, las pruebas serológicas pueden ser útiles si las exposiciones sugieren endocarditis por *Brucella*. Sin embargo, *Cutibacterium* (anteriormente *Propionibacterium acnés*) merece una consideración especial, ya que algunas cepas de esta especie pueden requerir una incubación prolongada de hemocultivos (14 días) (8,9).

Las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomiendan el subcultivo terminal en agar chocolate si los hemocultivos son negativos a los 5 días y se está considerando un diagnóstico de endocarditis (3). Sin embargo, la evidencia actual no respalda la utilidad del subcultivo ciego, y esta práctica no se recomienda en las pautas de BSAC. La endocarditis fúngica es causada con mayor frecuencia por especies de *Candida*, que deben crecer en hemocultivos de rutina. Causas fúngicas de endocarditis no candidiásicas (*Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* *species*) son poco frecuentes, requieren pruebas especializadas (detección de antígenos, hemocultivos especializados para hongos) y solo deben considerarse en pacientes con riesgos específicos de estos tipos de endocarditis (malignidad, uso de drogas inyectables, exposición prolongada a la atención de la salud, presencia de una válvula cardíaca protésica) después de que se hayan excluido las etiologías más comunes (7,9).

Histopatología.

La intervención quirúrgica se realiza en el 25% al 53% de los casos de endocarditis. Si no se ha establecido un diagnóstico microbiano en el momento de la cirugía, el tejido valvular extirpado debe enviarse para una evaluación histopatológica y microbiológica. Si ya se ha establecido un diagnóstico microbiológico, normalmente no es necesario realizar pruebas microbiológicas adicionales, aunque a menudo todavía se realiza una evaluación histopatológica (1,8,9).

En un examen macroscópico, las vegetaciones pueden ser blandas, friables o firmes y varían en tamaño según el organismo infectante; sin embargo, las vegetaciones discretas no siempre están presentes. Deben procesarse secciones representativas del material valvular para histopatología (5). En el examen histológico del tejido valvular extirpado, los patrones y grados de inflamación variarán según el organismo infectante. La endocarditis causada por organismos muy virulentos, como *S. aureus*, a menudo se asocia con una inflamación aguda caracterizada por una extensa infiltración de neutrófilos, así como por grandes colonias de microorganismos con áreas asociadas de destrucción tisular (8).

En casos de endocarditis subaguda causada por organismos menos virulentos, como los estreptococos del grupo viridans, además de colonias focales e inflamación neutrofílica, puede haber evidencia de curación, que incluye depósito de fibrina y células inflamatorias mononucleares (7,9). En casos de endocarditis causada por especies de *Bartonella*, *C. burnetii* o *T. whipplei*, las válvulas muestran principalmente inflamación crónica y pueden tener una apariencia muy normal. Predomina la infiltración mononuclear más que la neutrofílica y los macrófagos son los más frecuentes. Los abundantes macrófagos espumosos son el hallazgo principal en la endocarditis por *T. (10). whipplei*. También pueden encontrarse

macrófagos en la endocarditis por *C. burnetii*, aunque la infiltración suele ser menos pronunciada que en la infección por *T. whipplei* y la respuesta inflamatoria puede confundirse con cambios degenerativos. Histopatológicamente, la endocarditis por *Bartonella* típicamente muestra fibrosis marcada con formación mínima de vegetación, además de infiltración de macrófagos y linfocitos (11).

Las bacterias son a menudo evidentes como colonias basófilas o eosinófilas en tejido teñido con hematoxilina y eosina (H&E). Sin embargo, no todas las bacterias son fácilmente detectables en el tejido teñido con H&E, y es una práctica común evaluar un panel de tinciones cuando se sospecha endocarditis, incluidas Gram y Grocott-Gomori methenamine silver (GMS) (9,10,11). La tinción de Gram tisular (Twort, Brown y Brenn, Brown y Hopps) se usa comúnmente para identificar y caracterizar las bacterias en las válvulas cardíacas, pero es posible que no resalte algunos organismos, particularmente en el contexto de la administración previa de antibióticos. La tinción GMS, si bien se usa clásicamente para la identificación de hongos, puede ofrecer una mayor sensibilidad para la identificación de bacterias en el tejido de la válvula.

Las tinciones adicionales que son útiles en algunos entornos incluyen Warthin-Starry, Ziehl-Neelson, ácido peryódico de Schiff (PAS) y tinciones inmunohistoquímicas específicas del organismo. Al igual que GMS, PAS resaltará la mayoría de las bacterias y puede ofrecer una mayor sensibilidad sobre la tinción de Gram del tejido. PAS con diastasa también es la tinción de elección para visualizar *T. whipplei* dentro de macrófagos espumosos en casos de endocarditis de Whipple. La tinción de Ziehl-Neelson se puede usar para la detección de bacterias acidorresistentes, como las micobacterias, pero estas son causas raras de endocarditis (1,5,9-12).

Las técnicas inmunohistoquímicas que utilizan anticuerpos específicos del organismo aumentan la sensibilidad de la detección histológica de organismos difíciles de identificar en el tejido, pero es posible que estos métodos solo estén disponibles en laboratorios de referencia especializados y los anticuerpos comerciales no están disponibles para muchos organismos (10,11). Es importante destacar que el análisis histopatológico puede facilitar el diagnóstico de causas no infecciosas de endocarditis, como las causas neoplásicas y autoinmunes, que representan hasta el 3% de los casos de endocarditis con cultivo negativo. La detección de autoanticuerpos en suero, como el factor reumatoideo, los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos anti-ADN, debe buscarse en pacientes en los que no se aprecie una etiología infecciosa.

Cultivo

La identificación de microorganismos por cultivo de vegetaciones cardíacas se considera un criterio patológico, cumpliendo la definición de endocarditis definitiva por los criterios de Duke modificados; por lo tanto, las válvulas extirpadas a menudo se envían al laboratorio de microbiología para su cultivo y tinción de Gram (8). Las recomendaciones actuales para el diagnóstico de endocarditis también recomiendan el cultivo de tejido valvular y los resultados del cultivo se utilizan para determinar la duración de la terapia antimicrobiana posoperatoria.

La tinción de Gram de tejido procesado en el laboratorio de microbiología puede ser más sensible que la tinción de Gram histopatológica de secciones de tejido, 81 % frente a 67 % en

un estudio; sin embargo, en 10% de los casos, la tinción de Gram histopatológica detectó organismos, mientras que la tinción de Gram microbiológica fue negativa (10). Desafortunadamente, varios estudios han demostrado que el cultivo de tejido valvular tiene baja sensibilidad y especificidad, con cultivos positivos en solo el 6% al 26% de los casos de endocarditis (11).

En un estudio, se detectó un microorganismo diferente al identificado por hemocultivo o PCR de válvula en el 36 % (10/28) de los cultivos de válvula positivos, lo que sugiere una alta tasa de falsos positivos del cultivo de válvula. Asimismo, los cultivos de válvulas de pacientes sin evidencia de endocarditis fueron falsos positivos en el 28% (293/1.030) de los casos, hallazgo atribuido a contaminación durante el procesamiento (12). Debido a la baja especificidad de los cultivos de válvulas, no se recomienda el cultivo de rutina del tejido valvular extirpado por razones distintas a una posible endocarditis. En los casos de endocarditis con hemocultivos positivos, los resultados de los cultivos de válvulas pueden causar una confusión innecesaria si los cultivos de válvulas generan resultados discrepantes (es decir, falsos positivos).

En los casos de endocarditis con cultivos de sangre negativos, el cultivo de tejido valvular todavía tiene baja sensibilidad y especificidad, aunque el crecimiento de un organismo permite la prueba de susceptibilidad antimicrobiana. Cuando el tejido disponible es insuficiente para todas las pruebas de interés, en nuestra opinión, el cultivo no debe priorizarse sobre ensayos más sensibles, como las pruebas moleculares.

Técnicas moleculares.

Los métodos moleculares se utilizan cada vez más para ayudar en el diagnóstico de endocarditis con cultivo negativo y se han aplicado tanto a la sangre como al tejido valvular extirpado. Los métodos moleculares utilizados en el diagnóstico de endocarditis incluyen la PCR específica de organismo y la PCR bacteriana de amplio espectro seguida de secuenciación (1,4,8,10). Actualmente, estas técnicas no están ampliamente disponibles en los laboratorios de microbiología clínica, pero están disponibles las pruebas desarrolladas en laboratorio (LDT) realizadas en laboratorios de referencia especializados y grandes laboratorios clínicos. Se han desarrollado LDT que utilizan cebadores específicos de organismos para *C. burnetii*, especies de *Bartonella*, *T. whipplei*, *C. acnes* y *M. hominis*, entre otros (12). Debido a la relativa abundancia de ADN bacteriano en el tejido de la válvula frente a la sangre, la prueba del tejido de la válvula cardíaca con ensayos de PCR específicos del organismo es más sensible que la prueba de sangre o suero. Por ejemplo, en un estudio, la sensibilidad de un ensayo PCR de *Bartonella* en tejido valvular fue del 92 % (48/52) en comparación con el 33 % (20/60) y el 36 % (25/70) de sensibilidad en sangre y suero, respectivamente. Sin embargo, un resultado de PCR en sangre puede ser útil cuando es positivo (13).

La PCR bacteriana de amplio rango, con cebadores de amplificación dirigidos al gen rRNA bacteriano 16S, es un método molecular para detectar bacterias en general. Después de la amplificación, la identificación bacteriana se determina secuenciando el ADN amplificado seguido de la comparación de la secuencia con las bases de datos establecidas (5). Aunque la PCR bacteriana de amplio rango se ha aplicado a fuentes de sangre, la sensibilidad es superior cuando se realiza en tejido valvular extirpado, con un organismo detectado en el 66 % (150/227) de los casos de endocarditis en un estudio en comparación con solo el 14 % (35/257) de casos cuando se realiza en sangre EDTA (6). La PCR bacteriana de amplio rango realizada en

tejido valvular tiene una sensibilidad informada del 33 % al 90 %, mientras que la sensibilidad del cultivo valvular en los mismos estudios fue del 8 % al 33 %. Las diferentes poblaciones de pacientes y diseños de ensayos probablemente explican las variaciones en las sensibilidades entre los estudios (12,13).

En los casos de endocarditis con cultivos de sangre negativos, se identificó un organismo mediante PCR bacteriana de rango amplio del tejido de la válvula en el 60 % al 100 % de los casos en cinco estudios. Los ensayos de PCR bacteriana de amplio rango han demostrado una alta especificidad (77% a 100%), siendo rara la detección de organismos contaminantes (1,10). Si bien la sensibilidad puede no ser ideal en pacientes con endocarditis infecciosa que se someten a una extirpación quirúrgica de la válvula afectada y para quienes aún no se ha identificado un agente etiológico, recomendamos analizar el tejido valvular mediante PCR bacteriana de amplio rango cuando el examen histopatológico del tejido extirpado muestra inflamación aguda (12,13).

La PCR fúngica de amplio rango es técnicamente posible, pero tiene un rendimiento bajo para el diagnóstico de endocarditis debido a la rareza de los hongos como causas de endocarditis. La especificidad también puede ser un problema; en un estudio, el 13 % (15/117) de las válvulas analizadas dieron positivo mediante PCR fúngica de rango amplio, y se determinó que el 53 % (8/15) de los resultados positivos eran contaminantes (14).

Al considerar las pruebas moleculares de las válvulas cardíacas, debe tenerse en cuenta que los ensayos de PCR específicos del organismo a menudo demuestran una sensibilidad superior en comparación con la PCR de amplio rango. En los casos en los que se realizaron tanto la PCR bacteriana de amplio rango como la PCR específica del organismo para el diagnóstico de endocarditis, el 62 % (76/123) de las muestras dieron positivo solo con la PCR dirigida, mientras que solo 2 muestras dieron positivo solo con la PCR de amplio rango (1,7,10,12). Para el diagnóstico de endocarditis por *Bartonella*, la PCR específica para *Bartonella* aplicada al tejido de la válvula cardíaca fue positiva en el 92 % (48/52) de los casos, mientras que la PCR de rango amplio del tejido de la válvula identificó *Bartonella* en solo el 60 % (21/35) de los casos. Por lo tanto, para el diagnóstico de endocarditis con cultivo negativo, no se debe realizar una PCR bacteriana de amplio rango en lugar de una PCR específica para el organismo (13,14,15).

Se debe tener precaución en la interpretación de los resultados de la prueba de amplificación de ácido nucleico de las válvulas extraídas después de completar la terapia con antibióticos. Se ha informado la persistencia a largo plazo del ADN bacteriano en pacientes que completaron un ciclo completo de terapia con antibióticos, en algunos casos varios años después del diagnóstico de endocarditis (4). En un estudio, era más probable que la PCR fuera positiva en válvulas con evidencia histológica de endocarditis, aunque la PCR fue positiva en el 23 % (7/30) de los pacientes con antecedentes de endocarditis pero sin hallazgos histológicos compatibles con endocarditis activa, lo que sugiere que el ADN puede persistir incluso después de la resolución de las lesiones tisulares (15). Por el contrario, los resultados pueden ser falsos negativos debido a la presencia de inhibidores de la PCR, la presencia de ácido nucleico microbiano por debajo del límite de detección del ensayo que se está utilizando o un error de muestreo, ya que los microorganismos a menudo no se distribuyen de manera homogénea en las válvulas resecadas.

Características ecográficas

La ecocardiografía es la técnica de elección para el diagnóstico de EI y debe realizarse tan pronto como se sospeche de EI. La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la modalidad de elección inicial recomendada para el diagnóstico. La ecocardiografía transesofágica (ETE) está indicada cuando la ETT es positiva o no diagnóstica en caso de sospecha de complicaciones y cuando hay cables de dispositivos intracardíacos (10). Cuando una ETE inicial es negativa, pero existe una alta sospecha de EI, se recomienda repetir la ETE. Para la sospecha de endocarditis de válvula nativa, la ETE tiene una sensibilidad de 90 a 100 % y una especificidad de 90 % para la detección de vegetaciones; es superior a la TTE para la detección de complicaciones y también debe considerarse en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (13).

Los principales criterios ecográficos para la EI son la vegetación, el absceso y la nueva dehiscencia de la válvula protésica. La ecocardiografía evalúa el número, tamaño, forma, ubicación, ecogenicidad y movilidad de las vegetaciones, por lo que también es útil para predecir el riesgo embólico. Por tanto, podemos considerar que la ETT puede ser de interés en este contexto (10,12,13,14): (a) EI valvular izquierda nativa con excelente ecogenicidad; (b) válvula tricúspide IE; y (c) detección de absceso aórtico anterior, especialmente en válvula protésica EI. En todos los demás casos, el ETE es el estándar de oro, especialmente para la detección de vegetación y la medición de su longitud, que tienen un gran impacto en el riesgo de embolia y la indicación de cirugía temprana, en caso de válvula cardíaca protésica y dispositivo intracardíaco. La especificidad de la ecocardiografía depende de distinguir una vegetación valvular de otras masas intracardíacas y de artefactos ecográficos. Los hallazgos ecocardiográficos que pueden confundirse con una vegetación incluyen:

- Fibroelastoma papilar
- Enfermedad mixomatosa de la válvula mitral
- Endocarditis trombótica no bacteriana
- trombo
- Variantes valvulares normales como una excrecencia de Lambl.

En el diagnóstico diferencial con la valvulopatía mitral mixomatosa en general, la comparación con estudios previos puede ayudar a diferenciar un proceso agudo de una valvulopatía subyacente crónica. El diagnóstico diferencial ecocardiográfico entre trombo y vegetación no siempre es posible (14). El trombo a menudo se asocia con la presencia de una cámara agrandada, fibrilación auricular, válvula mitral estenótica, estado de gasto cardíaco bajo, asinergias regionales ventriculares y ecos de contraste espontáneos, todo lo cual favorece la estasis sanguínea y la formación de trombos (15).

Ecocardiografía tridimensional

El papel de la ecocardiografía tridimensional (3D) está aumentando. 3D-TEE en tiempo real (RT3D-TEE) permite el análisis de volúmenes 3D de estructuras cardíacas en cualquier plano posible. TEE podría subestimar la vegetación en comparación con RT3D-TEE. La principal limitación del 2D-TEE está en la selección del diámetro real máximo de masas irregulares (es decir, vegetación) (7,9). Esta carencia se soluciona con RT3D-TEE, que permite obtener planos infinitos y una reconstrucción volumétrica de masas. Dado que actualmente el diámetro mayor es el punto de corte para indicar la cirugía en pacientes sin otras indicaciones quirúrgicas, además de orientar la respuesta al tratamiento médico establecido, las diferencias entre ambas técnicas pueden tener consecuencias terapéuticas (13). Por esta razón, el 3D-TEE permite una mejor evaluación del tamaño de la vegetación, la morfología y una mejor predicción de su

riesgo embólico. 3D-TEE también es útil en la evaluación de la extensión perivalvular de la infección, dehiscencia de válvula protésica.

La vegetación valvular aparece como una masa ecogénica anormal adherida a la valva de la válvula con un movimiento independiente. Las vegetaciones de la válvula aórtica generalmente aparecen como una masa ecogénica adherida al lado ventricular de la valva con un movimiento independiente y prolapsada hacia el tracto de salida en diástole. Las vegetaciones de la válvula mitral generalmente se adhieren al lado auricular de las valvas con un movimiento rápido e independiente y se prolapsan hacia la aurícula izquierda en la sístole (12). Es más probable que la endocarditis de la válvula tricúspide se relacione con una mayor incidencia de abuso de drogas por vía intravenosa, la presencia de vegetaciones más grandes y una mayor incidencia de tromboembolismo pulmonar. Las vegetaciones de la válvula tricúspide a menudo aparecen como una gran masa móvil adherida al lado auricular del velo con prolapso a la aurícula derecha en sístole.

El segundo criterio ecocardiográfico importante para la endocarditis es la presencia de un absceso perivalvular que, en el examen de ultrasonido, puede ser ecotransparente o ecodenso. Con mayor frecuencia, los abscesos ocurren en el anillo valvular adyacente al tejido de la valva infectado y con endocarditis de la válvula aórtica. Los hallazgos ecocardiográficos incluyen aumento de la ecogenicidad, un área ecolúcida en la base del tabique o aumento del grosor de la raíz aórtica posterior (12,13,14). Un absceso anular mitral aparece como un aumento del engrosamiento y la ecogenicidad en la cara posterior del anillo mitral. La endocarditis de la válvula tricúspide puede asociarse con un absceso en anillo, que nuevamente se manifiesta como aumento del engrosamiento y ecogenicidad en la región del anillo.

El diagnóstico de absceso paravalvular mediante imágenes ETT tiene una sensibilidad y especificidad más bajas en comparación con las imágenes ETE debido a la mala penetración del ultrasonido en el tejido. Las imágenes por sonar son especialmente importantes en pacientes con endocarditis de válvula protésica porque los abscesos paravalvulares son comunes y las sombras y las reverberaciones de la prótesis de válvula comprometen el examen (15). En los casos en que se sospecha un absceso paravalvular con resultados equívocos en la ETE, la TAC cardíaca puede ser una herramienta útil en el diagnóstico.

La endocarditis infecciosa todavía se asocia con una alta mortalidad y complicaciones. Se han informado cambios en el perfil epidemiológico y microbiológico de la EI en los últimos 30 años. La EI se observa con mayor frecuencia en grupos de mayor edad con predominio de pacientes masculinos y una mayor incidencia de EI aguda causada por organismos virulentos como *Staphylococcus aureus*, mientras que los organismos gramnegativos se observan en infecciones nosocomiales y relacionadas con dispositivos (15).

La ecocardiografía para el diagnóstico de EI se basa principalmente en la detección de vegetación, la evaluación del grado de daño vascular y las anomalías hemodinámicas resultantes y la observación de complicaciones. La vegetación es un indicador específico para el diagnóstico de la EI (11). La detección ecográfica de vegetación definitiva a menudo juega un papel muy importante en el diagnóstico de sospecha de EI. Según análisis estadísticos, la sensibilidad de detección de vegetación por ecocardiografía transtorácica es del 60% al 75%, y la sensibilidad de detección de vegetación por ecocardiografía transesofágica es >95% (13). La ecocardiografía transtorácica puede detectar vegetación de manera rápida y precisa y determinar con precisión el tamaño, el número y la ubicación de la vegetación.

La vegetación del ventrículo izquierdo fue más común en los 87 pacientes diagnosticados de EI por ecocardiografía transtorácica en el estudio de Yuan XC (se detectó compromiso de la válvula aórtica y mitral en 37 y 34 pacientes, respectivamente). Los estudios publicados han demostrado que la frecuencia de infección de la válvula es positivamente proporcional al riesgo de lesión de la válvula (14). Las válvulas bajo flujo sanguíneo de alta presión están sujetas a la tensión de cizallamiento más alta y, por lo tanto, se ha observado afectación de la válvula del corazón izquierdo en la mayoría de los pacientes con EI. Las válvulas mitral y aórtica reciben la mayor presión arterial y, por lo tanto, son las más susceptibles a la infección, lo que es consistente con los hallazgos obtenidos en este estudio (15).

Además de la formación de vegetación valvular, el curso de la enfermedad de la EI se acompaña de otras complicaciones, como rotura de cuerdas tendinosas, prolapso valvular, perforación valvular y absceso paravalvular. Dos pacientes en este estudio experimentaron desprendimiento de vegetación que causó embolia arterial periférica. Se ha informado que los ecos, el tamaño y la actividad de la vegetación pueden usarse como factores independientes en la predicción de embolia, particularmente para una vegetación de tamaño >10 mm, que se asocia con la mayor incidencia de embolia. Se pasó por alto el diagnóstico de perforación de válvula pequeña en 1 paciente en este estudio, lo que podría deberse a la dificultad asociada con el diagnóstico diferencial entre perforación pequeña, prolapso de válvula e insuficiencia valvular. La ecocardiografía tiene un valor importante para el diagnóstico de complicaciones.

La ecocardiografía transtorácica todavía tiene algunas limitaciones. La tasa de detección de vegetación en pacientes con endocarditis infecciosa es muy reducida y se ve afectada por la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la deformidad de la pared torácica y la sombra acústica de una válvula mecánica artificial. Por lo tanto, un médico puede sospechar que un paciente tiene EI, pero la ecocardiografía transtorácica puede no mostrar anomalías, y la ecocardiografía transesofágica debe usarse para un paciente que cumpla con estas condiciones.

DISCUSIÓN

Molloy SF, en el 2018 (23) describe un total de 721 pacientes fueron aleatorizados donde detalla regímenes terapéuticos estándar de 2 semanas de anfotericina B más flucitosina y la monoterapia con fluconazol. La mortalidad en los grupos de régimen oral, anfotericina B de 1 semana y anfotericina B de 2 semanas fue del 18,2%, respectivamente, a las 2 semanas y fue de 35.1%, a las 10 semanas. Como fármaco asociado con anfotericina B, la flucitosina fue superior al fluconazol (71 muertes [31,1%] frente a 101 muertes [45,0%]; Una semana de anfotericina B más flucitosina se asoció con la mortalidad más baja a las 10 semanas. Los efectos secundarios, como la anemia severa, fueron más frecuentes con 2 semanas que con 1 semana de anfotericina B o con el régimen oral. Sin embargo, Hamil 2010 ya ha descrito la anfotericina B liposómica proporciona una alternativa igualmente eficaz al desoxicolato de anfotericina B convencional asimismo la anfotericina B liposómica a una dosis de 3 mg/kg/día se acompaña de significativamente menos efectos adversos, no obstante, son razones de cambio en esquema terapéuticos debido a la toxicidad sistémica (24) (25).

En relación a las manifestaciones clínicas está establecido que el órgano primario afectado son los pulmones, pero también se observa infección del sistema nervioso central y otros sistemas de órganos (26). Sin embargo la enfermedad pulmonar criptocócica es una infección

importante y probablemente subregistrada, es imperioso generar nuevas investigaciones en los ámbitos epidemiológicos, métodos diagnósticos y el tratamiento para garantizar mejor evolución en los pacientes.

CONCLUSIONES

A pesar de haber sido descrita por primera vez hace más de un siglo, la endocarditis infecciosa sigue siendo hoy en día una patología de actualidad por su incidencia y la evolución de su perfil diagnóstico y su manejo. Las características epidemiológicas y microbiológicas de esta enfermedad infecciosa se han visto modificadas por los cambios demográficos observados en los países del norte y por la aparición de nuevos factores de riesgo. El manejo de esta patología, que siempre se asocia a una alta mortalidad, se ha beneficiado de los avances en imagen, las nuevas técnicas diagnósticas en microbiología y las innovaciones técnicas en cirugía cardíaca. La ecocardiografía transtorácica puede detectar con rapidez y precisión la vegetación de EI y sus complicaciones y tiene un valor clínico importante para guiar el tratamiento clínico y determinar el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barry M, Bari S, Akhtar M, Al Nahdi F, Erlandez R. Clinical and Microbiological Characteristics of Infective Endocarditis at a Cardiac Center in Saudi Arabia. *J Epidemiol Glob Health*. 2021 Dec;11(4):435-443. doi: 10.1007/s4.
2. Liesman R, Pritt B, Maleszewski J, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol*. Vol.55(9):2599-2608. doi:10.1128/JCM.00635-17. 2017
3. Yuan XC, Liu M, Hu J, Zeng X, Zhou AY, Chen L. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(38):e17141. doi: 10.1097/MD.00000000000017141. PMID: 31567953; PMCID: PMC6756706.
4. Sordelli C, Fele N, Mocerino R, Weisz SH, Ascione L, Caso P, Carrozza A, Tascini C, De Vivo S, Severino S. Infective Endocarditis: Echocardiographic Imaging and New Imaging Modalities. *J Cardiovasc Echogr*. 2019 Oct-Dec;29(4):149-155. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_53_19. PMID: 32089994; PMCID: PMC7011492.
5. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):882-93. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341945.
6. Kiefer TL, Bashore TM. Infective endocarditis: a comprehensive overview. *Rev Cardiovasc Med*. 2012;13(2-3):e105-20. doi: 10.3909/ricm0633. PMID: 23160159.
7. Parize P, Mainardi JL. Les actualités dans l'endocardite infectieuse [Update on infective endocarditis]. *Rev Med Interne*. 2011 Oct;32(10):612-21. French. doi: 10.1016/j.revmed.2010.10.007. Epub 2010 Nov 19. PMID: 21093967.

8. Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, Mocchegiani R. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Dec;11(12):869-83. doi: 10.2459/JCM.0b013e328336ec9a. PMID: 20154632.
9. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011 May;36(5):175-222. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2011.03.004. PMID: 21621720.
10. Baddour 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 Oct 13;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296. Epub 2015 Sep 15. Erratum in: *Circulation*. 2015 Oct 27;132(17):e215. Erratum in: *Circulation*. 2016 Aug 23;134(8):e113. Erratum in: *Circulation*. 2018 Jul 31;138(5):e78-e79. PMID: 26373316.
11. Delahaye F, De Gevigney G. Endocardites infectieuses : formes particulières (coeur droit, prothèse valvulaire, dispositif électronique intracardiaque) [Infective endocarditis and specific situations: Right heart, valve prosthesis, cardiac implantable electronic device]. *Presse Med*. 2019 May;48(5):549-555. French. doi: 10.1016/j.lpm.2019.04.006. Epub 2019 May 17. PMID: 31109767.
12. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):31-35. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1. PMID: 31941729; PMCID: PMC6964163.
13. Mills MT, Al-Mohammad A, Warriner DR. Changes and advances in the field of infective endocarditis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022 Mar 2;83(3):1-11. doi: 10.12968/hmed.2021.0510. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35377207.
14. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Aug 16;20(10):86. doi: 10.1007/s11886-018-1043-2. PMID: 30117004.
15. Hendriks MMC, van den Heuvel MCE, van Straten AHM, Verduin CM, Ammerlaan HA, Houthuizen P. Hoe herken je infectieuze endocarditis? [How to diagnose infective endocarditis?]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2022 Feb 2;166:D5889. Dutch. PMID: 35129893.