

Artículo original

## Revaluación de la endocarditis con hemocultivos negativos: su perfil es similar al de la endocarditis con hemocultivos positivos

Carlos Ferrera<sup>a,\*</sup>, Isidre Vilacosta<sup>a</sup>, Cristina Fernández<sup>a</sup>, Javier López<sup>b</sup>, Carmen Olmos<sup>a</sup>, Cristina Sarriá<sup>c</sup>, Ana Revilla<sup>b</sup>, David Vivas<sup>a</sup>, Carmen Sáez<sup>c</sup>, Enrique Rodríguez<sup>a</sup> y José Alberto San Román<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup>Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2012

Aceptado el 10 de abril de 2012

On-line el 7 de julio de 2012

Palabras clave:

Endocarditis

Hemocultivos negativos

Pronóstico

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La endocarditis con hemocultivos negativos se ha asociado a retraso en el diagnóstico, mayor número de complicaciones y necesidad de cirugía; en definitiva, a un peor pronóstico. Nuestro objetivo es revisar la situación actual de la endocarditis con hemocultivos negativos. **Métodos:** Analizamos 749 casos consecutivos de endocarditis izquierda recogidos en tres hospitales terciarios entre junio de 1996 y 2011, y los dividimos en dos grupos: grupo I (n = 106), episodios con hemocultivos negativos; grupo II (n = 643), episodios con hemocultivos positivos. El diagnóstico de endocarditis se realizó según los criterios de Duke hasta 2002 y utilizando la versión modificada por Li et al desde esa fecha.

**Resultados:** La edad, el sexo y la presencia de comorbilidades fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la proporción de sujetos que habían recibido tratamiento antibiótico antes de la extracción de los hemocultivos. El periodo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias significativas respecto a aparición de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o shock séptico. No se encontraron diferencias en la necesidad de cirugía (el 57,5 frente al 55,5%; p = 0,697) ni tampoco en la mortalidad (el 25,5 frente al 30,6%; p = 0,282).

**Conclusiones:** Actualmente, la administración previa de antibióticos no es más frecuente en la endocarditis con hemocultivos negativos. Tampoco supone un retraso en el diagnóstico ni en el inicio del tratamiento adecuado. La evolución clínica intrahospitalaria, la necesidad de cirugía y la mortalidad son similares a las de los pacientes con hemocultivos positivos.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Reassessment of Blood Culture-Negative Endocarditis: Its Profile Is Similar to That of Blood Culture-Positive Endocarditis

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Left-sided infective endocarditis with blood culture-negative has been associated with delayed diagnosis, a greater number of in-hospital complications and need for surgery, and consequently worse prognosis. The aim of our study was to review the current situation of culture-negative infective endocarditis.

**Methods:** We analyzed 749 consecutive cases of left-sided infective endocarditis, in 3 tertiary hospitals from June 1996 to 2011 and divided them into 2 groups: group I (n=106), blood culture-negative episodes, and group II (n=643) blood culture-positive episodes. We used Duke criteria for diagnosis until 2002, and its modified version by Li et al. thereafter.

**Results:** Age, sex, and comorbidity were similar in both groups. No differences were found in the proportion of patients who received antibiotic treatment before blood culture extraction between the 2 groups. The interval from symptom onset to diagnosis was similar in the 2 groups. The clinical course of both groups during hospitalization was similar. There were no differences in the development of heart failure, renal failure, or septic shock. The need for surgery (57.5% vs 55.5%; P=.697) and mortality (25.5% vs 30.6%; P=.282) were similar in the 2 groups.

**Conclusions:** Currently, previous antibiotic therapy is no longer more prevalent in patients with blood culture-negative endocarditis. This entity does not imply a delayed diagnosis and worse prognosis compared with blood culture-positive endocarditis. In-hospital clinical course, the need for surgery and mortality are similar to those in patients with blood culture-positive endocarditis.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Endocarditis

Blood Culture-Negative

Prognosis

\* Autor para correspondencia: Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: [carlosferrera@durand.com](mailto:carlosferrera@durand.com) (C. Ferrera).

## Abreviaturas

ECN: endocarditis con hemocultivos negativos  
 ECP: endocarditis con hemocultivos positivos  
 EI: endocarditis infecciosa  
 ETE: ecocardiograma transesofágico

## INTRODUCCIÓN

Los hemocultivos son una herramienta fundamental en el diagnóstico y el tratamiento de la endocarditis infecciosa (EI). La negatividad de los hemocultivos implica la pérdida de una referencia microbiológica que guíe el proceso diagnóstico-terapéutico de la enfermedad. La endocarditis con hemocultivos negativos (ECN) se ha asociado a retraso en el diagnóstico, mayor número de complicaciones intrahospitalarias, mayor necesidad de cirugía y, en definitiva, un peor pronóstico<sup>1-6</sup>. Según los datos publicados, la administración previa de antibióticos ha sido, clásicamente, la causa principal de la ECN<sup>5,7-12</sup>.

En la última década se han producido una serie de cambios en los factores epidemiológicos y los microorganismos causantes de la EI (mayor edad de los pacientes, predominio de *Staphylococcus aureus*, elevada incidencia de EI nosocomial, etc.)<sup>8,13-17</sup>. Además, en los últimos años, la utilización del ecocardiograma transesofágico (ETE) en los pacientes con sospecha de EI es cada vez más frecuente y precoz. Todo ello modifica algunos aspectos diagnósticos y pronósticos de la enfermedad. El objetivo de nuestro trabajo es revisar la situación actual de la ECN.

## MÉTODOS

Se han analizado todos los casos de EI recogidos consecutivamente en tres hospitales terciarios entre junio de 1996 y junio de 2011. Los episodios se registraron en una hoja de recogida de datos común y se incorporaron prospectiva y consecutivamente a una base de datos general, de manera ordenada, siguiendo unas mismas directrices definidas por el grupo de investigadores participantes y evaluadas en reuniones anuales. De 896 episodios de EI incluidos durante este periodo, se seleccionó sólo a los pacientes con endocarditis izquierda (n = 749), y ellos constituyen nuestro grupo de estudio. Se excluyeron los episodios de endocarditis derecha por tener un perfil epidemiológico, microbiológico, clínico y pronóstico distinto.

Atendiendo al resultado de los hemocultivos, los episodios de endocarditis izquierda se clasificaron en dos grupos: grupo I (n = 106), episodios con hemocultivos negativos; grupo II (n = 643), episodios con hemocultivos positivos (ECP). El diagnóstico de endocarditis se realizó según los criterios clásicos de la Universidad de Duke<sup>18</sup> hasta 2002. A partir de esa fecha, utilizamos la versión modificada por Li et al<sup>19</sup>. De los episodios del grupo I, el 74,5% (n = 79) alcanzó criterios de EI definitiva y el 25,5% (n = 27), los de EI posible. Dentro de este último grupo, la gran mayoría de los episodios (n = 24) presentaban un criterio mayor determinado por los hallazgos ecocardiográficos y dos criterios menores. Tan sólo tres episodios fueron diagnosticados de EI posible con tres criterios menores.

Se introdujo de manera prospectiva la información obtenida de cada paciente en nuestra base de datos siguiendo un protocolo estandarizado para los tres centros participantes, que incluía la realización de al menos tres hemocultivos en el momento del ingreso y 48 h tras el inicio del tratamiento antibiótico. En la

mayoría de los episodios, el tratamiento antibiótico se inició de forma empírica tras la extracción de hemocultivos y siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>20,21</sup>. Posteriormente, el tratamiento antibiótico se ajustó según el resultado de los hemocultivos. Se extrajeron tres pares de hemocultivos en cada una de las tomas y se incubaron hasta 4 semanas. El material obtenido durante la cirugía (tejido valvular, material protésico, abscesos, embolias periféricas, etc.) se remitió a microbiología en todos los casos. En los episodios de ECN, y también en muchos otros casos, parte de este material se remitió a anatomía patológica para estudio histológico con tinciones especiales (Gram, plata, etc.). En los episodios cuyos hemocultivos persistían negativos a las 72 h del ingreso, se solicitó sistemáticamente serología para *Brucella*, *Legionella*, *Coxiella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y, en los últimos años, *Bartonella*.

Para estudiar la evolución temporal de la EI dentro de nuestra serie y determinar el posible efecto del factor tiempo en el perfil microbiológico y su influencia en el comportamiento de la enfermedad, realizamos un subanálisis en el que dividimos el periodo de estudio en tres intervalos de duración similar (periodo 1: 1996-2001; periodo 2: 2002-2005; periodo 3: 2006-2011) y estudiamos el perfil microbiológico dentro de cada uno de los intervalos definidos.

Se consideró como posible puerta de entrada las situaciones o los procedimientos con riesgo de bacteriemia que tuvieron lugar dentro de los 2 meses previos al inicio de los síntomas. El tratamiento previo con antibióticos se consideró relevante en los casos en que tuvo lugar dentro de los 15 días previos a la extracción de hemocultivos.

Se realizó un ecocardiograma transtorácico y un ETE a todos los pacientes. Los criterios ecocardiográficos utilizados para definir la presencia de vegetaciones, abscesos, seudoaneurismas y fistulas se han descrito en otras publicaciones<sup>22,23</sup>. Se determinó el tamaño de la vegetación midiendo su diámetro mayor, y en los casos en que hubo más de una vegetación, se consideró la de mayor tamaño.

Las indicaciones de cirugía durante la fase activa de la enfermedad se establecieron al inicio del estudio mediante el consenso de los investigadores e incluyeron insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento médico, signos de infección persistente definido como persistencia de bacteriemia o fiebre más allá de siete días tras el inicio del tratamiento antibiótico adecuado y habiéndose descartado otros focos secundarios o metastásicos de la infección, infección por hongos y embolia recurrente a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado. En los casos en que existiendo una indicación de cirugía esta no se llevó a cabo, los motivos fueron el rechazo del paciente o el riesgo quirúrgico excesivo según la escala EuroSCORE a partir de 1999 y de acuerdo con las decisiones tomadas por un equipo multidisciplinario que incluía al menos un cardiólogo clínico y un cirujano cardiaco con anterioridad a esa fecha.

Se registró un total de 62 variables epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, radiológicas, ecocardiográficas, microbiológicas y pronósticas.

## Análisis estadístico

Los datos se expresan como frecuencias absolutas o porcentajes en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se describen mediante media  $\pm$  desviación estándar, y utilizando la mediana [intervalo intercuartílico] en caso de asimetría. Para comparar variables cualitativas, se utilizó el test de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher según fuera oportuno. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la t de Student y su equivalente no paramétrico U de Mann-Whitney. Para la significación estadística se

consideró como punto de corte un valor de  $p < 0,05$ . El paquete informático utilizado para el análisis fue el SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Epidemiología y presentación clínica

La media de edad de nuestra población ( $n = 749$ ) era  $61 \pm 16$  años. El 63,2% eran varones y el 38,5% procedía de otros centros. En el 40% de los casos la infección tuvo lugar en una prótesis valvular (El protésica precoz, 34%; El protésica tardía, 65,6%). En la [tabla 1](#) se comparan las variables demográficas. No hubo diferencias

estadísticamente significativas entre los dos grupos en lo que respecta a la comorbilidad y la cardiopatía predisponente. El periodo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la EI fue similar en ambos grupos. En el 48% de los casos la enfermedad se presentó de forma aguda ( $< 15$  días), mientras que en el 16% la presentación fue crónica ( $> 3$  meses). No se encontraron diferencias significativas en la proporción de sujetos que habían recibido tratamiento antibiótico dentro de los 15 días previos al ingreso entre los dos grupos ([tabla 1](#)).

En lo que respecta a la puerta de entrada de la infección, las infecciones locales, los catéteres intravenosos y la infección urinaria fueron más frecuentes en los episodios del grupo II ([tabla 1](#)). Fiebre, tiritona, esplenomegalia y *shock* séptico fueron más frecuentes en los episodios del grupo II. Por el contrario, la presentación cardiológica y concretamente la insuficiencia

**Tabla 1**

Variables demográficas, factores predisponentes, comorbilidades, puerta de entrada y periodo sintomático hasta el diagnóstico

Características epidemiológicas	Grupo I, HC negativos (n = 106)	Grupo II, HC positivos (n = 643)	OR (IC95%)	p
<b>Edad (años)</b>	61 ± 16	62 ± 14	1,01 (0,99-1,02)	0,283
<b>Síntomas hasta ingreso (días)</b>	34 ± 41	42 ± 83	1 (0,99-1,01)	0,544
<b>Origen referido</b>	40,6% (43)	37,8% (241)	1,12 (0,74-1,71)	0,584
<b>Sexo (varones)</b>	65,1% (69)	63,1% (406)	1,09 (0,71-1,67)	0,699
<b>Adquirida en la comunidad</b>	70,2% (73)	65,6% (417)	0,86 (0,54-1,36)	0,330
<b>Nosocomial</b>	24,8% (26)	27,1% (173)	0,26 (0,03-1,93)	0,664
<b>Cardiopatía previa</b>	68,9% (73)	66,1% (425)	1,12 (0,72-1,74)	0,658
<b>Periodo de síntomas hasta el diagnóstico</b>				
> 3 meses	17% (18)	15% (95)	Referencia	0,808
2-3 meses	8,5% (9)	6,6% (42)	0,92 (0,39-2,21)	0,858
1-2 meses	16% (17)	14% (89)	1,04 (0,51-2,12)	0,922
15 días-1 mes	14,2% (15)	15,6% (99)	1,29 (0,62-2,69)	0,492
< 15 días	44,3% (47)	48,7% (309)	1,30 (0,73-2,32)	0,374
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes	15,1% (16)	22,1% (142)	0,63 (0,36-1,10)	0,102
Alcohol	2,9% (3)	6,9% (44)	0,40 (0,12-1,30)	0,116
Tratamiento inmunosupresor	6,7% (7)	6,3% (40)	1,07 (0,47-2,46)	0,871
Anemia crónica	13,3% (14)	19,8% (127)	0,62 (0,34-1,13)	0,114
Insuficiencia renal crónica	11,4% (12)	10,5% (67)	1,10 (0,57-2,12)	0,767
Diálisis	4% (2)	2,1% (6)	1,99 (0,39-10,13)	0,331
Cáncer	6,7% (7)	9,7% (62)	0,67 (0,30-1,15)	0,322
EPOC	7,6% (8)	8,3% (53)	0,92 (0,42-1,98)	0,820
Colagenopatía	1,9% (2)	1,7% (11)	1,10 (0,24-5,02)	> 0,999
Inmunodepresión	5,7% (6)	7,7% (49)	0,73 (0,30-1,75)	0,481
Profilaxis antibiótica	16,2% (11)	16,5% (67)	0,98 (0,49-1,96)	0,947
Tratamiento antibiótico previo	40% (36)	35,2% (192)	1,23 (0,78-1,94)	0,375
<b>Puerta de entrada</b>				
Infección local	5,7% (6)	12% (77)	0,44 (0,19-1,04)	0,054
Cirugía previa	10,4% (11)	12,8% (82)	0,79 (0,4-1,54)	0,485
Manipulación dentaria	11,3% (12)	6,9% (44)	1,73 (0,88-3,40)	0,107
Tracto genitourinario	0%	3,7% (24)	0,85 (0,83-0,88)	<b>0,037</b>
Aparato digestivo	2,8% (3)	3,1% (20)	0,90 (0,26-3,09)	> 0,999
Catéter intravenoso	2,8% (3)	10,1% (65)	0,26 (0,08-0,84)	<b>0,016</b>
<b>Presentación clínica</b>				
Fiebre	67,9% (72)	82,6% (530)	0,45 (0,28-0,71)	< <b>0,001</b>
Cardiológica	53,8% (57)	40,1% (257)	1,74 (1,15-2,63)	<b>0,008</b>
Neurológica	16% (17)	17,5% (112)	0,90 (0,52-1,57)	0,717
Pulmonar	6,7% (7)	9% (58)	0,72 (0,32-1,62)	0,422
Reumatológica	8,5% (9)	12,8% (82)	0,63 (0,31-1,3)	0,210
Renal	5,7% (6)	6,9% (44)	0,81 (0,34-1,96)	0,646
Cutánea	3,8% (4)	7,3% (47)	0,50 (0,17-1,40)	0,178

**Tabla 1** (Continuación)

Variables demográficas, factores predisponentes, comorbilidades, puerta de entrada y periodo sintomático hasta el diagnóstico

Características epidemiológicas	Grupo I, HC negativos (n = 106)	Grupo II, HC positivos (n = 643)	OR (IC95%)	p
<i>Síndrome constitucional</i>	25,7% (27)	32,4% (208)	0,72 (0,45-1,15)	0,168
<i>Abdominal</i>	8,5% (9)	7,8% (50)	1,09 (0,52-2,30)	0,811
<b>Signos/síntomas al ingreso</b>				
<i>Nuevo soplo</i>	44,3% (47)	46,5% (298)	0,92 (0,61-1,39)	0,681
<i>Tiritona</i>	36,3% (33)	47,4% (270)	0,63 (0,40-0,99)	<b>0,048</b>
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	48,6% (51)	37,8% (242)	1,55 (1,03-2,35)	<b>0,036</b>
<i>Fiebre al ingreso</i>	57,5% (61)	73,4% (470)	0,49 (0,32-0,75)	<b>0,001</b>
<i>Fiebre previa al ingreso</i>	59,2% (58)	72,3% (431)	0,55 (0,36-0,86)	<b>0,008</b>
<i>Disnea</i>	50,5% (53)	43,2% (277)	1,34 (0,89-2,02)	0,165
<i>Insuficiencia renal</i>	16% (17)	15,3% (98)	1,06 (0,60-1,86)	0,838
<i>Shock séptico</i>	0,9% (1)	6,4% (41)	0,14 (0,02-1,03)	<b>0,024</b>
<i>Dolor torácico</i>	15,1% (16)	14,2% (91)	1,08 (0,60-1,91)	0,802
<i>Dolor abdominal</i>	9,4% (10)	10,9% (70)	0,85 (0,42-1,71)	0,650
<i>Abdomen agudo</i>	1,9% (2)	1,1% (7)	1,74 (0,36-8,51)	0,372
<i>Cefalea</i>	7,5% (8)	7,2% (46)	1,06 (0,48-2,31)	0,888
<i>Hemoptisis</i>	2,8% (3)	1,7% (11)	1,67 (0,46-6,08)	0,433
<i>Lumbalgia</i>	13,2% (14)	9,1% (58)	1,53 (0,82-2,85)	0,181
<i>Esplenomegalia</i>	3,8% (4)	10,3% (66)	0,34 (0,12-0,96)	<b>0,034</b>
<i>Mialgia</i>	17% (18)	13,7% (88)	1,29 (0,74-2,24)	0,371
<i>Artralgia</i>	15,1% (16)	16,2% (104)	0,92 (0,52-1,63)	0,769
<i>Confusión</i>	10,4% (11)	12,5% (80)	0,81 (0,42-1,58)	0,543
<i>Meningitis</i>	1% (1)	1,6% (10)	0,61 (0,08-4,80)	> 0,999
<b>ACV</b>				
<i>Hemorrágico</i>	1,9% (2)	3,4% (22)	1,82 (0,42-7,86)	0,528
<i>Isquémico</i>	14,2% (15)	11,4% (73)	0,80 (0,44-1,46)	0,528
<i>Coma</i>	1,9% (2)	2,8% (18)	0,67 (0,15-2,92)	> 0,999
<i>Número de hemocultivos extraídos (media)</i>	5,2 ± 3,89	5,5 ± 3,58	0,98 (0,93-1,03)	0,425

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HC: hemocultivo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Los números en negrita hacen referencia a los valores de p de las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

cardíaca fueron más frecuentes en los episodios con hemocultivos negativos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en otras formas de presentación clínica (tabla 1).

Con el objeto de estudiar el efecto que pudiera ocasionar el tratamiento antibiótico en los episodios de ECN y diferenciar los casos de ECN «verdadera» (sin tratamiento antibiótico previo) de los episodios de ECN «amputada» (con tratamiento antibiótico previo), se analizaron las diferencias existentes entre los episodios de ECN que habían recibido antibiótico (n = 36) y los que no (n = 54). Se excluyó del análisis a 16 pacientes por desconocerse si habían recibido o no tratamiento antibiótico previo a la extracción de los hemocultivos. No se encontraron diferencias significativas en la mayor parte de las variables analizadas, con excepción de una mayor presencia de diabéticos y de EI adquirida en la comunidad en el grupo de pacientes que no habían recibido antibióticos. La fiebre previa al ingreso fue más frecuente en el grupo de pacientes con ECN «amputada» (tablas 2-4).

### Hallazgos microbiológicos

Durante la hospitalización, se consiguió identificar el germen causal de la EI en 21 episodios (19,8%) del grupo I. En la mayor parte de los casos, el germen se aisló del material procedente de cirugía. La eficacia de los tests serológicos fue baja; hubo un 2% de casos de fiebre Q y un 1% de *Brucella*. El perfil microbiológico de los episodios del grupo II queda reflejado en la figura 1. No hubo diferencias entre los dos grupos en la media de hemocultivos extraídos (tabla 1).

Con respecto al subanálisis realizado para estudiar la evolución temporal del perfil microbiológico en la EI dentro de nuestra serie, no hubo diferencias con respecto a la distribución de ECP y ECN con el paso del tiempo (periodo 1: ECN, 12,4%; ECP, 87,6%; periodo 2: ECN, 15,4%; ECP, 84,6%; periodo 3: ECN, 15%; ECP, 85%; p = 0,599). Con respecto al perfil microbiológico dentro del grupo ECP, no se observaron diferencias entre los tres periodos, con la excepción de tres grupos de microorganismos (estafilococos coagulasa negativos, hongos y otros estreptococos distintos de *viridans* y *bovis*) (tabla 5).

### Hallazgos ecocardiográficos

La presencia de vegetaciones detectadas por ETE fue menos frecuente en el grupo I (el 72,6 frente al 83,8%; p = 0,005). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el porcentaje de complicaciones perianulares ni en la presencia y la gravedad de la insuficiencia valvular. Tampoco hubo diferencias en la localización de la infección (tabla 6).

No se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros ecocardiográficos analizados entre los casos de ECN, con independencia de haber recibido o no tratamiento antibiótico antes de la extracción de los hemocultivos (fig. 2, tabla 3).

### Curso clínico

Durante la hospitalización, el curso clínico de ambos grupos fue similar. No hubo diferencias significativas con respecto al desarrollo de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, presencia

**Tabla 2**

Variables demográficas, factores predisponentes, comorbilidades, puerta de entrada y periodo sintomático hasta el diagnóstico. Diferencias dentro del grupo de endocarditis con hemocultivos negativos en función del tratamiento antibiótico previo a la extracción de los hemocultivos

Características epidemiológicas	ECN con antibiótico previo (n=36)	ECN sin antibiótico previo (n=54)	OR (IC95%)	p
Edad (años)	60 ± 14	59 ± 17,8	1 (0,98-1,03)	0,805
Síntomas hasta ingreso (días)	33,4 ± 35,5	39,7 ± 49	1 (0,98-1,01)	0,661
Origen referido	47,2% (17)	33,3% (18)	1,79 (0,75-4,25)	0,185
Sexo (varones)	61,1% (22)	66,7% (36)	0,79 (0,33-1,89)	0,590
Adquirida en la comunidad	57,1% (20)	79,2% (42)	0,35 (0,14-0,90)	<b>0,026</b>
Nosocomial	31,4% (11)	20,4% (11)	2,86 (1-7,14)	0,266
Cardiopatía previa	69,4% (25)	64,8% (35)	1,23 (0,50-3,04)	0,648
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes	5,6% (2)	24,1% (13)	0,19 (0,04-0,88)	<b>0,021</b>
Insuficiencia renal crónica	13,9% (5)	9,3% (5)	1,58 (0,42-5,91)	0,513
Diálisis	16,7% (2)	0%	Indeterminado	0,077
Cáncer	8,3% (3)	7,4% (4)	1,14 (0,24-5,41)	> 0,999
EPOC	8,3% (3)	7,4% (4)	1,14 (0,24-5,41)	> 0,999
Inmunodepresión	8,3% (3)	5,6% (3)	1,54 (0,29-8,12)	0,680
<b>Puerta de entrada</b>				
Infección local	11,1% (4)	3,7% (2)	3,25 (0,36-20)	0,213
Cirugía previa	11,1% (4)	9,3% (5)	1,22 (0,30-5)	> 0,999
Manipulación dentaria	11,1% (4)	13% (7)	0,84 (0,23-3,12)	> 0,999
<b>Presentación clínica</b>				
Fiebre	77,8% (28)	66,7% (36)	1,75 (0,6-4,61)	0,255
Cardiológica	52,8% (19)	55,6% (30)	1,89 (0,38-2,08)	0,795
Neurológica	8,3% (3)	20,4% (11)	0,35 (0,09-1,38)	0,123
Renal	8,3% (3)	5,6% (3)	1,54 (0,29-8,12)	0,680
Síndrome constitucional	37,1% (13)	24,1% (13)	1,86 (0,74-4,71)	0,185
<b>Signos/síntomas al ingreso</b>				
Nuevo soplo	44,4% (16)	46,3% (25)	0,93 (0,40-2,17)	0,863
Tiritona	40,7% (11)	40% (20)	1,03 (0,40-2,68)	0,950
Insuficiencia cardíaca	54,3% (19)	44,4% (24)	1,48 (0,63-3,49)	0,364
Fiebre al ingreso	69,4% (25)	51,9% (28)	2,11 (0,87-5,13)	0,097
Fiebre previa al ingreso	78,8% (26)	54% (27)	3,16 (1,16-8,63)	<b>0,021</b>
Insuficiencia renal	22,2% (8)	13% (7)	1,92 (0,63-5,86)	0,248
Shock séptico	0%	1,9% (1)	Indeterminado	> 0,999
Lumbalgia	16,7% (6)	14,8% (8)	1,15 (0,36-3,65)	0,812
Esplenomegalia	8,3% (3)	1,9% (1)	4,73 (0,47-47,4)	0,299
Mialgia	25% (9)	16,7% (9)	1,67 (0,60-4,71)	0,333
Artralgia	19,4% (7)	13% (7)	1,62 (0,52-5,10)	0,406
Confusión	2,8% (1)	14,8% (8)	0,16 (0,02-1,37)	0,080
Meningitis	0%	1,9% (1)	Indeterminado	> 0,999
ACV isquémico	8,3% (3)	18,5% (10)	0,39 (0,10-1,54)	0,217

ACV: accidente cerebrovascular; ECN: endocarditis con hemocultivos negativos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Los números en negrita hacen referencia a los valores de p de las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

de signos de infección persistente o *shock séptico* (tabla 7). El porcentaje de embolias en el SNC fue similar en ambos grupos, pero el número de embolias en el eje heparotorrenal y el bazo fue más frecuente en los episodios del grupo II. Se intervino a un número similar de casos en los dos grupos; la insuficiencia cardíaca fue la indicación más frecuente en ambos grupos. No se encontraron diferencias en la mortalidad ni tampoco en sus causas entre los dos grupos de estudio.

Con el objeto de evitar cualquier sesgo en los resultados del estudio, se repitió el análisis una vez retirados los episodios diagnosticados como ECN «posible». En este subanálisis los resultados sobre el curso clínico y pronóstico entre los grupos fueron, de nuevo, similares (tabla 4).

Dentro del grupo de episodios con hemocultivos negativos, se observó mayor frecuencia de embolias en el SNC en el grupo de pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico previo a la extracción de los hemocultivos. El número de pacientes intervenidos en cada grupo fue similar y no se hallaron diferencias con respecto a la mortalidad (fig. 2).

## DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo es dar a conocer la situación actual de la ECN y su pronóstico.

Los casos de ECN suponen entre un 2,5 y un 31% del total de episodios de EI según las series<sup>24,25</sup>. En la nuestra, la prevalencia

**Tabla 3**

Hallazgos ecocardiográficos y curso clínico. Diferencias dentro del grupo de endocarditis con hemocultivos negativos en función del tratamiento antibiótico previo a la extracción de los hemocultivos

Hallazgos	ECN con antibiótico previo (n = 36)	ECN sin antibiótico previo (n = 54)	OR (IC95%)	p
<b>Válvula afecta</b>				
<i>Nativa</i>	57,1% (20)	63% (34)	Referencia	0,592
<i>Protésica</i>				
Metálica	31,4% (11)	31,5% (17)	1,10 (0,43-2,81)	
Biológica	11,4% (4)	5,6% (3)	2,26 (0,46-11,19)	
<b>Insuficiencia valvular ≥ moderada</b>	75% (27)	74,1% (40)	1,05 (0,40-2,77)	0,921
<b>Complicaciones perianulares</b>	33,3% (12)	33,3% (18)	1 (0,41-2,45)	> 0,999
<b>Vegetación presente (ETE)</b>	72,2% (26)	77,8% (42)	0,74 (0,28-1,96)	0,548
<b>Tamaño de la vegetación (mm), media</b>	14,7 ± 7,22	14,6 ± 12,5	0,96 (0,41-2,27)	0,930
<b>Curso clínico</b>				
<i>Embolia sistémica SNC</i>	8,3% (3)	27,8% (15)	0,24 (0,06-0,89)	<b>0,024</b>
<i>Insuficiencia renal</i>	13,9% (5)	18,5% (10)	0,71 (0,22-2,28)	0,058
<i>Shock séptico</i>	5,9% (1)	14,3% (2)	0,37 (0,03-4,63)	0,576
<i>Insuficiencia cardíaca en cualquier momento</i>	68,4% (13)	50% (9)	2,17 (0,57-8,25)	0,254
<i>Infección persistente</i>	15,8% (3)	17,2% (5)	0,90 (0,19-4,30)	> 0,999
<i>Cirugía</i>	55,6% (20)	55,6% (30)	1 (0,43-2,34)	> 0,999
<i>Muerte</i>	30,6% (11)	24,1% (13)	1,39 (0,54-3,57)	0,496

ECN: endocarditis con hemocultivos negativos; ETE: ecocardiograma transesofágico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; SNC: sistema nervioso central. Los números en negrita hacen referencia a los valores de p de las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**Tabla 4**Análisis de las principales variables diagnósticas y pronósticas, excluyendo del grupo de endocarditis con hemocultivos negativos los casos de endocarditis infecciosa posible según los criterios de Li et al<sup>19</sup>

Variables	HC negativos (n = 80)	El definitivas	HC positivos (n = 643)	OR (IC95%)	p
<i>Tratamiento antibiótico previo</i>	35,4% (28)		30% (192)	1,36 (0,81-2,29)	0,634
<i>Síntomas hasta el ingreso (días)</i>	31,8 ± 38,9		41,5 ± 80,1	1 (0,99-1)	0,252
<i>Signos y síntomas hasta el ingreso</i>					
Insuficiencia cardíaca	44,3% (35)		38% (243)	1,30 (0,81-2,08)	0,275
Fiebre previa al ingreso	59,5% (44)		72,1% (430)	0,57 (0,34-0,93)	<b>0,024</b>
Fiebre al ingreso	60% (48)		73,3% (469)	0,55 (0,34-0,88)	<b>0,013</b>
Insuficiencia renal	18,8% (15)		15,3% (98)	1,28 (0,70-2,34)	0,419
<i>Hallazgos ecocardiográficos</i>					
Vegetaciones	75% (60)		83,7% (538)	0,59 (0,34-1,01)	0,053
Complicaciones perianulares	37,5% (30)		33,1% (213)	1,21 (0,75-1,96)	0,435
<i>Curso clínico</i>					
Insuficiencia cardíaca	56,3% (18)		52,1% (139)	1,18 (0,57-2,48)	0,654
Insuficiencia renal	10% (8)		19,8% (127)	0,45 (0,21-0,96)	<b>0,035</b>
Infección persistente	18,8% (9)		29,8% (105)	0,54 (0,25-1,16)	0,127
Cirugía	61,3% (49)		55,5% (357)	1,27 (0,79-2,04)	0,33
Muerte	26,3% (21)		30,8% (198)	0,80 (0,47-1,35)	0,404

El: endocarditis infecciosa; HC: hemocultivos; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Los números en negrita hacen referencia a los valores de p de las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

de episodios con hemocultivos negativos fue del 14%. Tres son las razones principales que justifican la existencia de hemocultivos negativos en los pacientes con EI izquierda: cuando el microorganismo causal tiene un crecimiento lento (*Propionibacterium acnes*, etc.) o requiere medios especiales de cultivo (*Coxiella*, *Bartonella*, *Tropheryma whipplei*, etc.), la endocarditis por hongos (*Aspergillus*, etc.) y la administración de antibióticos en los días previos a la extracción de los hemocultivos. Para muchos autores, esta última es la causa más importante de ECN<sup>5,7-12</sup>. En algunas series, el porcentaje de casos de ECN que recibieron tratamiento antibiótico 1 semana antes de la extracción de hemocultivos oscila entre el 61,9 y el 66%<sup>8,9</sup>. En nuestra serie este porcentaje fue mucho menor y no hubo diferencias en la administración previa de

antibióticos entre el grupo de ECN y los casos con ECP (el 34,3 frente al 30%; p = 0,812). Dos hechos pueden explicar estas notorias diferencias: un mejor conocimiento de la EI en la medicina extrahospitalaria y que con menos frecuencia los médicos prescriben antibióticos sin antes haber extraído hemocultivos, además de un cambio en el perfil microbiológico de la enfermedad. Actualmente, *S. aureus* es el germen más frecuente en la EI, por delante de los estreptococos, que clásicamente ocupaban ese lugar<sup>13,26</sup>. El primero suele crecer en los hemocultivos a pesar del tratamiento antibiótico; sin embargo, los microorganismos de baja y media virulencia son muy sensibles a los antibióticos bactericidas, y con frecuencia los cultivos son negativos tras la administración de antibióticos. En nuestra serie, el 29,9% de los

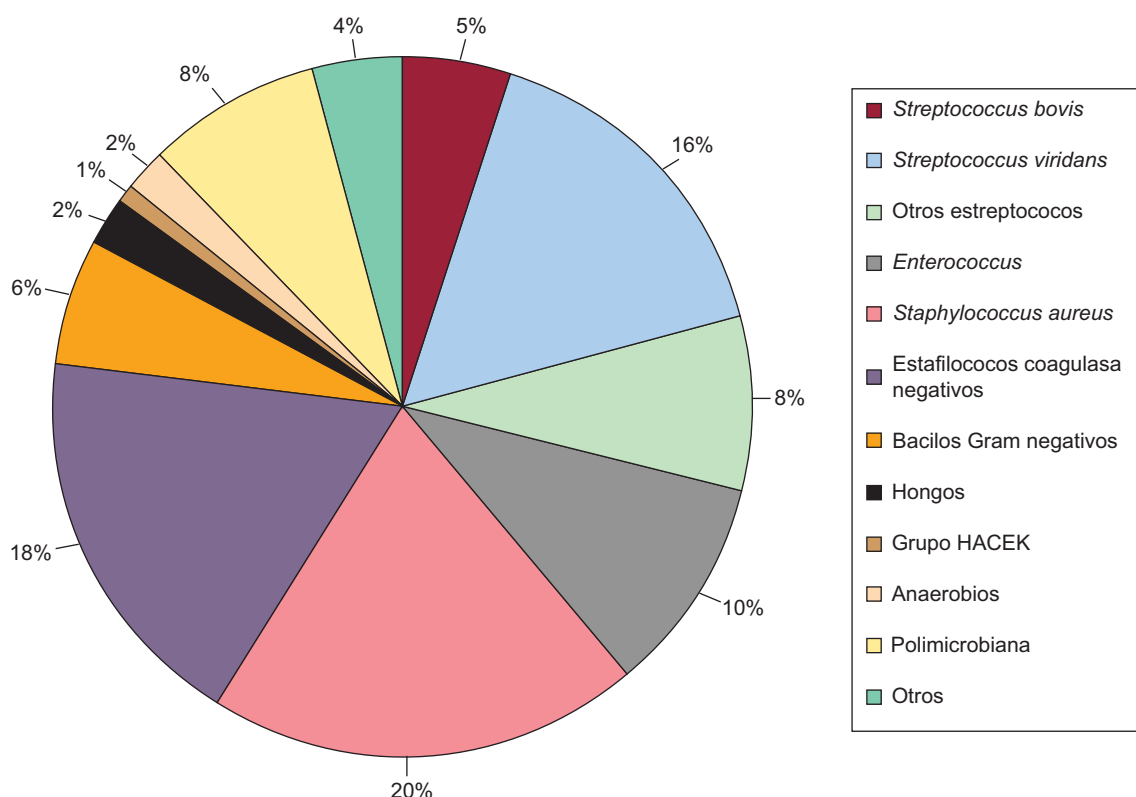


Figura 1. Perfil microbiológico de los episodios de endocarditis infecciosa en el grupo II.

episodios con hemocultivo positivo a *S. aureus* habían recibido tratamiento antibiótico antes de la extracción de hemocultivos.

Por otro lado, algunos autores sostienen que la cantidad de sangre y paralelamente el número de hemocultivos recogidos podrían tener influencia e incrementar la probabilidad de aislar el microorganismo causal<sup>27</sup>, especialmente en los casos ocasionados por microorganismos de baja virulencia. En nuestra serie no hubo diferencias entre los dos grupos en la media de hemocultivos extraídos.

En nuestra serie se realizó un ETE a todos los pacientes, situación que no se daba en otras series históricas y que sin duda ha contribuido al diagnóstico de la enfermedad. Además, es importante destacar que, tal y como se recoge en otras series<sup>9</sup>, el juicio clínico tuvo una elevada sensibilidad en el diagnóstico de la ECN. Los criterios de Duke han demostrado tener altas sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la EI<sup>28</sup>. No obstante, en algunas

situaciones como en la ECN, pierden precisión diagnóstica, y por este motivo se han propuesto algunas modificaciones que aumentan su sensibilidad sin perder especificidad<sup>19</sup>. Kupferwasser et al observaron que, en comparación con los criterios de Duke, el criterio exclusivamente clínico mostró una sensibilidad idéntica para el diagnóstico de ECN, pero menos especificidad<sup>29</sup>.

En lo que respecta al retraso en el diagnóstico de la EI, los datos de nuestra serie muestran un periodo sintomático hasta el diagnóstico de la enfermedad similar en los dos grupos (34 días de media en el grupo I frente a 42 días en el grupo II;  $p = 0,544$ ). Además, en el subanálisis realizado dentro del grupo de ECN, tampoco se encontró mayor demora en el diagnóstico en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo. Es importante destacar que los pacientes incluidos en nuestra base de datos pertenecen a áreas de salud de zonas urbanas, con fácil acceso a los servicios sanitarios, lo que supone menos demora en la

Tabla 5

Evolución temporal del perfil microbiológico de la endocarditis infecciosa

Microorganismo	Periodo 1 (n=217)	Periodo 2 (n=181)	Periodo 3 (n=172)	p
<i>Streptococcus bovis</i>	10 (4,6%)	9 (5%)	11 (6,4%)	0,799
<i>Streptococcus viridans</i>	40 (18,4%)	30 (16,6%)	24 (13,9%)	0,508
<i>Enterococcus</i>	23 (10,6%)	13 (7,2%)	22 (12,8%)	0,212
Otros estreptococos	23 (10,6%)	7 (3,9%)	15 (8,7%)	<b>0,042</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	40 (18,4%)	39 (21,5%)	32 (18,6%)	0,685
Estafilococos coagulasa negativo	35 (16,1%)	44 (24,3%)	24 (14%)	<b>0,026</b>
Bacilos Gram negativos	13 (6%)	12 (6,6%)	7 (4,1%)	0,555
Hongos	6 (2,8%)	0 (0%)	7 (4,1%)	<b>0,031</b>
Grupo HACEK	0 (0%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)	0,138
Anaerobios	3 (1,4%)	5 (2,8%)	4 (2,3%)	0,611
Polimicrobiana	16 (7,4%)	16 (8,8%)	16 (9,3%)	0,761
Otros	8 (3,7%)	3 (1,7%)	9 (5,2%)	0,186

Los números en negrita hacen referencia a los valores de p de las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**Tabla 6**  
Hallazgos ecocardiográficos

Hallazgos	HC negativo (n = 106)	HC positivo (n = 643)	OR (IC95%)	p
<b>Válvula afectada</b>				
Nativa	56,2% (59)	61,3% (387)	Referencia	0,606
Protésica	44,3% (47)	39,2% (251)		0,313
Metálica	34,3% (36)	30,4% (192)	0,83 (0,53-1,29)	0,606
Biológica	9,5% (10)	8,2% (52)	0,82 (0,40-1,70)	0,606
<b>FEVI</b>				
Normal	79,5% (66)	82,6% (403)	Referencia	0,213
Levemente deprimida	6% (5)	9,4% (46)	1,51 (0,58-3,94)	
Moderadamente deprimida	9,6% (8)	5,7% (28)	0,58 (0,25-1,32)	
Severamente deprimida	4,8% (4)	2,3% (11)	0,45 (0,14-1,46)	
<b>Insuficiencia valvular ≥ moderada</b>	69,8% (74)	68,1% (438)	1,08 (0,69-1,69)	0,728
<b>Complicaciones perianulares</b>				
Abscesos	32,1% (34)	32,8% (211)	0,97 (0,62-1,50)	0,880
Abscesos	21,7% (23)	21% (135)	1,04 (0,63-1,72)	0,869
Seudoaneurisma	14,2% (15)	17,6% (113)	0,77 (0,43-1,38)	0,386
Fístula	3,8% (4)	4,2% (27)	0,89 (0,31-2,61)	> 0,999
<b>Vegetación presente (ETE)</b>	72,6% (77)	83,8% (539)	0,51 (0,32-0,82)	<b>0,005</b>
<b>Tamaño de la vegetación (mm), media</b>	15,4 ± 10,9	13,5 ± 7,2	0,87 (0,54-1,40)	0,575

ETE: ecocardiograma transeofágico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HC: hemocultivos; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio. Los números en negrita hacen referencia a los valores de p de las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

demanda de asistencia sanitaria y la realización de exámenes y pruebas complementarias (ecocardiograma transtorácico) y conduce a diagnosticar la enfermedad con mayor celeridad.

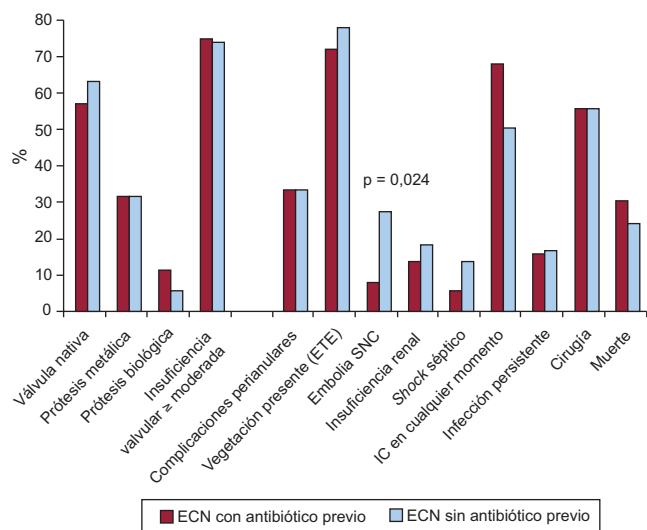
La menor frecuencia de fiebre, tanto previa como al ingreso, tiritona y shock séptico en la población de ECN sugiere que hay mayor proporción de microorganismos causales de EI de baja virulencia. Sin embargo, esta menor frecuencia de manifestaciones infecciosas no se acompaña de menor daño valvular, como queda reflejado en la mayor frecuencia de presentación cardiológica. Quizá el diagnóstico de EI en estos pacientes se realice más por las manifestaciones cardiológicas que por las infecciosas. Ello conlleva la realización de un ecocardiograma que, dadas la disponibilidad y la sensibilidad de esta técnica, evita demoras diagnósticas.

En este estudio, el ETE detectó vegetaciones con menor frecuencia en el grupo de ECN que en el grupo con ECP. Otros

autores han obtenido resultados similares<sup>30</sup>. La administración de antibióticos antes de la extracción de los hemocultivos impide en algunos casos de ECN el crecimiento del microorganismo causal de la EI y, por lo tanto, también podría «amputar» la aparición o disminuir el tamaño de la máxima expresión ecocardiográfica de la enfermedad, la vegetación. Por otro lado, algunos de los gérmenes causantes de la ECN, como *Propionibacterium acnes* o *Coxiella burnetii*, tienen menos vegetaciones y son más pequeñas<sup>31,32</sup>. Todo ello contribuiría a menos detección de vegetaciones en este grupo de pacientes con ECN. De todos modos, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de ECN (con o sin tratamiento antibiótico) en la detección de vegetaciones ni en su tamaño. Por lo tanto, quizá sean otras las razones que expliquen por qué los episodios de ECN tienen menos vegetaciones.

Al contrario que en publicaciones previas<sup>1-5</sup> en las que se asocia la ECN a una mayor tasa de complicaciones perianulares<sup>4</sup>, mayor grado de insuficiencia cardíaca, mayor necesidad de cirugía<sup>3-5,12</sup> y mayor mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo<sup>1,2,4</sup>, en nuestro estudio el porcentaje de eventos clínicos adversos fue similar entre ambos grupos con independencia del resultado de los hemocultivos. Tampoco hubo diferencias en la proporción de pacientes intervenidos ni en la mortalidad. Estos resultados se reiteran en el subanálisis del que se excluyeron los EI posibles dentro del grupo de ECN y coinciden con los de algunas series recientes<sup>12,32,33</sup>. La demostración de que no existe demora en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con ECN y el hecho de que este tipo de EI se asocie a gérmenes de menor virulencia tanto en los casos de ECN «verdadera» (causada por microorganismos con capacidad limitada de crecimiento en los hemocultivos convencionales) como en los casos de EI «decapitados» (por el empleo previo de antibióticos y donde el germen causal más probable es un estreptococo o un estafilococo coagulasa negativo) explican por qué actualmente la ECN no tiene peor pronóstico que la ECP.

Para estudiar la evolución temporal de la EI en nuestra serie y analizar el posible efecto del factor tiempo en el perfil microbiológico, realizamos un subanálisis en el que se dividió el periodo de estudio en tres intervalos de duración similar (tabla 5). No hubo diferencias significativas en el perfil microbiológico con el paso del tiempo ni tampoco en el porcentaje de microorganismos resistentes a metilicina. Tan sólo se observaron diferencias en tres



**Figura 2.** Hallazgos ecocardiográficos y curso clínico. Diferencias dentro del grupo de endocarditis con hemocultivos negativos en función del tratamiento antibiótico previo a la extracción de los hemocultivos. ECN: endocarditis con hemocultivos negativos; ETE: ecocardiograma transeofágico; IC: insuficiencia cardíaca; SNC: sistema nervioso central.



**Tabla 7**  
Curso clínico

Evolución hasta cirugía	HC negativos (n = 106)	HC positivos (n = 643)	OR (IC95%)	p
<i>Embolia sistémica</i>				
SNC	19,8% (21)	20,5% (132)	0,96 (0,57-1,6)	0,865
Eje heparotorrenal	1,9% (2)	10,7% (69)	0,16 (0,04-0,66)	<b>0,004</b>
Bazo	1,9% (2)	10,3% (66)	0,17 (0,04-0,70)	<b>0,005</b>
Hígado	0% (0)	0,8% (5)	Indeterminado	> 0,999
Riñón	0% (0)	2,3% (15)	Indeterminado	0,147
<i>Insuficiencia renal</i>	17% (18)	19,6% (126)	0,84 (0,49-1,44)	0,527
<i>Muerte</i>	25,5% (27)	30,6% (197)	0,77 (0,48-1,24)	0,282
<i>Cirugía</i>	57,5% (61)	55,5% (357)	1,09 (0,72-1,64)	0,697
<i>Shock séptico</i>	8,6% (3)	8,5% (21)	1 (0,28-3,56)	> 0,999
<i>Insuficiencia cardiaca en cualquier momento</i>	57,1% (24)	52,1% (139)	1,23 (0,64-2,37)	0,540
<i>Infección persistente</i>	20% (6/30)	23,9% (50)	0,79 (0,31-2,05)	0,635

HC: hemocultivos; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; SNC: sistema nervioso central.

Los números en negrita hacen referencia a los valores de p de las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

grupos de microorganismos: estafilococos coagulasa negativos, hongos y otros estreptococos distintos de *viridans* y *bovis*. En ninguno de los tres casos se observó una tendencia temporal y todos ellos constituyen grupos heterogéneos en los que se engloban muchos tipos de microorganismos con comportamientos y virulencias distintos. Salvo en el caso de estafilococos coagulasa negativos, en los otros dos grupos en que se objetivaron diferencias, el número de casos es demasiado pequeño para extraer conclusiones.

Haciendo mención especial de *S. aureus*, por ser un microorganismo de conocida importancia pronóstica, no hubo diferencias en el número de casos ocasionados por este microorganismo entre los tres periodos. Por lo tanto, y basándonos en los resultados mencionados, en nuestra serie se observó que el factor tiempo no tiene un papel importante en cuanto al comportamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Dentro del grupo de ECN se observó que no hubo diferencias en las variables epidemiológicas y los factores predisponentes a la EI, con la salvedad de una mayor presencia de fiebre previa al ingreso en el grupo que había recibido tratamiento antibiótico previo a la extracción de los hemocultivos. Este hallazgo es esperable si se tiene en cuenta que la aparición de fiebre suele ser motivo de prescripción de antibioterapia empírica sin extracción de hemocultivos en el ámbito extrahospitalario, así como de automedicación por parte de los pacientes. Con respecto al curso clínico dentro de este grupo, se observó mayor frecuencia de embolias en el SNC en el grupo que no recibió tratamiento antibiótico antes de extraer hemocultivos. Este dato podría explicarse por el efecto de los antibióticos en la reducción del riesgo de embolia, tal y como se recoge en estudios previos<sup>34</sup>.

Por otro lado y al contrario que en publicaciones anteriores<sup>35</sup>, no se observaron diferencias en la mortalidad ni en la necesidad de cirugía dentro del grupo de ECN, con independencia de haber recibido tratamiento antibiótico antes de la extracción de los hemocultivos.

### Limitaciones

Aunque se recogió a los pacientes prospectiva y consecutivamente, el análisis de este estudio se ha realizado de forma retrospectiva, con todos los sesgos que ello conlleva. Nuestros hospitales son centros de referencia de cirugía y muchos pacientes han sido remitidos para intervención. Por lo tanto, pueden representar un grupo de pacientes seleccionado con EI más grave.

Desconocemos el número de días de tratamiento antibiótico recibido antes de la extracción de los hemocultivos en ambos grupos. Del mismo modo que en los casos de ECP no se recoge si el microorganismo causal era sensible al antibiótico administrado previamente. Es muy probable que estos aspectos influyan en el resultado de los hemocultivos.

Existen diferencias en el número de pacientes pertenecientes a uno y otro grupo. Es posible que este aspecto tenga influencia en los análisis estadísticos; no obstante, el tamaño muestral total es grande, por lo que la influencia en los resultados será escasa.

Las técnicas de amplificación molecular en sangre o en tejidos procedentes de cirugía se utilizaron sólo anecdóticamente en esta serie, pues no han estado disponibles hasta hace poco. De haberse utilizado sistemáticamente, quizá se podría haber identificado el agente causal en un mayor número de episodios de ECN. Tampoco se utilizaron técnicas de *immunoblotting*, usando anticuerpos antibacterianos específicos ni otras técnicas más recientes que podrían haber aumentado nuestra capacidad de identificación etiológica. Sin embargo, los resultados de otros grupos que utilizaron sofisticados métodos de inmunohistoquímica del tejido valvular y métodos de detección de biología molecular revelan que no fueron muy sensibles<sup>36</sup>.

### CONCLUSIONES

Actualmente, la administración previa de antibióticos no es más frecuente en los pacientes con ECN. Esta entidad tampoco supone un retraso en el diagnóstico ni en el inicio del tratamiento adecuado con respecto a los casos de ECP. La evolución clínica intrahospitalaria, la necesidad de cirugía y el pronóstico de la ECN son similares a los de la EI con hemocultivos positivos.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

- Cannady Jr PB, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J*. 1976;69:1420-4.
- Hampton JR, Harrison MJ. Sterile blood cultures in bacterial endocarditis. *Q J Med*. 1967;36:167-74.
- Murashita T, Sugiki H, Kamikubo Y, Yasuda K. Surgical results for active endocarditis with prosthetic valve replacement: impact of culture-negative

- endocarditis on early and late outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26:1104-11.
4. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almería C, Rodrigo JL, Samedí M, et al. Comparison of outcome in patients with culture-negative versus culture-positive active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2001;87:1423-5.
  5. Horacio Casabé J, Deschle H, Cortés C, Stutzbach P, Hershson A, Nagel C, et al. Predictores de mortalidad hospitalaria en 186 episodios de endocarditis infecciosa activa en un centro de tercer nivel (1992-2001). *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:578-85.
  6. Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T, Kirklin JW, Blackstone E. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprotheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:130-9.
  7. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345:1318-30.
  8. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler Jr VC, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-73.
  9. Kupferwasser LI, Darius H, Müller AM, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R, et al. Diagnosis of culture-negative endocarditis: the role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *Am Heart J.* 2001;142:146-52.
  10. Werner M, Andersson R, Olaison L, Hoge vik K. A Clinical Study of Culture-Negative Endocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:263-73.
  11. Siddiqui BK, Tariq M, Jadoon A, Alam M, Murtaza G, Abid B, et al. Impact of prior antibiotic use in culture-negative endocarditis: review of 86 cases from southern Pakistan. *Int J Infect Dis.* 2009;13:606-12.
  12. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Brianchon S, Leport C, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis.* 1995;20:501-6.
  13. Fowler Jr VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005;293:3012-21.
  14. Cicalini S, Puro V, Angeletti C, Chinello P, Macrì G, Petrosillo N. Profile of infective endocarditis in a referral hospital over the last 24 years. *J Infect.* 2006;52:140-6.
  15. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, Peña L, Santisteban M, Puentes M, et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:594-8.
  16. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, López J, et al. Endocarditis infecciosa en octogenarios. *Rev Esp Cardiol.* 2010;64:329-33.
  17. Sevilla T, Revilla A, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Gómez I, et al. Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1497-500.
  18. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200-9.
  19. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8.
  20. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369-413.
  21. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast, Vilacosta I, et al. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009) - Versión corregida 26/01/2010. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1465.e1-54.
  22. Graupner C, Vilacosta I, San Román J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1204-11.
  23. San Román JA, Vilacosta I, Sarriá C, De la Fuente L, Sanz O, Vegas JL, et al. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol.* 1999;83:1075-9.
  24. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béquinot I, Bouvet A, Brianchon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288:75-81.
  25. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177-207.
  26. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002;162:90-4.
  27. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:157-63.
  28. Cecchi E, Parrini I, Chinaglia A, Pomari F, Brusasco G, Bobio M, et al. New diagnostic criteria for infective endocarditis. A study of sensitivity and specificity. *Eur Heart J.* 1997;18:1149-56.
  29. Kupferwasser LI, Bayer AS. Update on culture-negative endocarditis. *Curr Clin Top Infect Dis.* 2000;20:113-33.
  30. Kini V, Logani S, Ky B, Chirinos JA, Ferrari VA, St John Sutton MG, et al. Transthoracic and transesophageal echocardiography for the indication of suspected infective endocarditis: vegetations, blood cultures and imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:396-402.
  31. Guío L, Sarriá C, De las Cuevas C, Gamallo C, Duarte J. Endocarditis crónica sobre válvula protésica por *Propionibacterium acnes*: una causa insospechada de disfunción protésica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:167-77.
  32. Hsu CN, Wang JY, Tseng CD, Hwang JJ, Hsueh PR, Liao CS, et al. Clinical features and predictors for mortality in patients with infective endocarditis at a university hospital in Taiwan from 1995 to 2003. *Epidemiol Infect.* 2006;134: 589-97.
  33. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991;4:465-74.
  34. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Makowski T, Meyer J. Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis. *Clin Cardiol.* 1997;20:132-40.
  35. Zamorano J, Sanz J, Almería C, Rodrigo JL, Samedí M, Herrera D, et al. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *J Heart Valve Dis.* 2003;12: 256-60.
  36. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010;51:131-40.