

## Artículo original

Asociación entre la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* y la neoplasia de colon: resultados preliminares a partir de una cohorte de 154 pacientes<sup>☆</sup>

Juan M. Pericàs<sup>a</sup>, Juan Corredoira<sup>b</sup>, Asunción Moreno<sup>a</sup>, M. José García-País<sup>b</sup>, Carlos Falces<sup>c</sup>, Ramón Rabuñal<sup>b</sup>, Carlos A. Mestres<sup>d,e</sup>, M. Pilar Alonso<sup>f</sup>, Francesc Marco<sup>g</sup>, Eduard Quintana<sup>h</sup>, Manel Almela<sup>i</sup>, Juan C. Paré<sup>c</sup>, Jaume Llopis<sup>j</sup>, Antoni Castells<sup>k</sup> y José M. Miró<sup>a,\*</sup>, en nombre del grupo de investigación en endocarditis infecciosa del Hospital Clínic y el Hospital Lucus Augusti<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos

<sup>f</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

<sup>g</sup>ISGlobal, Fundació Privada Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB), Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>h</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>i</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>j</sup>Departamento de Estadística, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>k</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 23 de junio de 2016

Aceptado el 28 de septiembre de 2016

On-line el 15 de marzo de 2017

## Palabras clave:

Endocarditis

Epidemiología

*Enterococcus faecalis*

Cáncer colorrectal

Colonoscopia

Enfermedad colorrectal

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Así como la asociación entre la endocarditis infecciosa por *Streptococcus bovis* y la neoplasia colorrectal (NCR) es bien conocida, no se han publicado hasta la fecha resultados de estudios que valoren dicha asociación con la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* (EIEF). El objetivo de este estudio es determinar si la prevalencia de NCR es mayor en los pacientes con EIEF de foco desconocido que en la población general y en los pacientes con EIEF y foco conocido.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de una cohorte de 154 pacientes con EIEF definitiva (109 con foco desconocido y 45 con foco definido) de 2 hospitales universitarios españoles. Estudio de la prevalencia de NCR y otras enfermedades colorrectales.

**Resultados:** Se realizó colonoscopia a 61 pacientes (56%) con foco desconocido, y se diagnosticó NCR a 31 (50,8%): adenoma colorrectal no avanzado en 22 casos (36%), adenoma avanzado en 5 (8,2%) y carcinoma colorrectal (CCR) en 4 (6,6%). Entre los supervivientes al episodio de endocarditis con seguimiento  $\geq 2$  años, se diagnosticó otro caso de CCR. Por otro lado, solo 6 colonoscopias (13,3%) se llevaron a cabo entre pacientes con foco claro de la EIEF, y se halló NCR en 1 (16,7%). La prevalencia de adenomas era ligeramente mayor que en la población general española de la misma franja de edad, mientras que la prevalencia del CCR resultó 17 veces mayor.

**Conclusiones:** Se diagnosticó NCR a más de la mitad de los pacientes con EIEF y foco desconocido a los que se realizó una colonoscopia. Estos resultados indican que se debe recomendar la realización de una colonoscopia a todo paciente con EIEF y foco no claro.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Los datos incluidos en este estudio se presentaron en parte en el XIX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en Sevilla, 28-30 de mayo de 2015, y en el 13th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections de la International Society of Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), Río de Janeiro (Brasil), 4-6 de junio de 2015.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, España.

Correo electrónico: [jmmiro@ub.edu](mailto:jmmiro@ub.edu) (J.M. Miró).

◇ La lista completa de investigadores del grupo de investigación en endocarditis infecciosa del Hospital Clínic y el Hospital Lucus Augusti se muestra en el [anexo](#).

## Relationship Between *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Endocarditis  
Epidemiology  
*Enterococcus faecalis*  
Colorectal cancer  
Colonoscopy  
Colorectal disease

**Introduction and objectives:** The association between *Streptococcus bovis* group infective endocarditis and colorectal neoplasm (CRN) is well-known. However, no studies have assessed the association between *Enterococcus faecalis* infective endocarditis (EFIE) and CRN. We aimed to determine whether the prevalence of CRN is higher in patients with EFIE and an unclear source of infection than in patients with EFIE and a known source of infection or in the general population.

**Methods:** Retrospective analysis of a cohort of 154 patients with definite EFIE (109 with an unclear source of infection and 45 with an identified source) from 2 Spanish teaching hospitals to determine the prevalence of CRN and other colorectal diseases.

**Results:** In the group with an unknown source of infection, 61 patients (56%) underwent colonoscopy; of these, 31 (50.8%) had CRN. Nonadvanced colorectal adenoma was detected in 22 patients (36%), advanced adenoma in 5 (8.2%), and colorectal carcinoma (CRC) in 4 (6.6%). Among patients who survived the EFIE episode with  $\geq 2$  years of follow-up, 1 case of CRC was subsequently diagnosed. Only 6 patients (13.3%) with an identified focus of infection underwent colonoscopy; 1 of these patients (16.7%) was diagnosed with CRN. The prevalence of adenomas was slightly higher than that of the Spanish population in the same age range, whereas that of CRC was 17-fold higher.

**Conclusions:** CRN was found in more than half of patients with EFIE and an unclear focus of infection who underwent colonoscopy. Colonoscopy should be recommended in patients with EFIE and an unclear source of infection.

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

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

ACR: adenoma colorrectal  
CCR: carcinoma colorrectal  
EI: endocarditis infecciosa  
EIEF: endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*  
NCR: neoplasia colorrectal

### INTRODUCCIÓN

*Enterococcus faecalis* es la tercera causa más frecuente de endocarditis infecciosa (EI) en todo el mundo. Su importancia creciente se debe a los cambios epidemiológicos que afectan especialmente a pacientes en riesgo<sup>1,2</sup>. *E. faecalis* es uno de los principales microorganismos de flora comensal intestinal implicados en la enfermedad humana. Se encuentra en la pared del colon, donde participa en diversos procesos, como la traslocación que conduce a la infección sistémica<sup>3</sup>. Sin embargo, la puerta de entrada para la EI por *E. faecalis* (EIEF) descrita en la literatura con más frecuencia es el aparato genitourinario, seguido del origen desconocido<sup>4</sup>. Algunos datos preliminares indican que *E. faecalis* podría intervenir en la mutagénesis de las células del colon<sup>5</sup> y que la presencia de lesiones que afectan a la mucosa intestinal puede conducir a mayores tasas de traslocación de *E. faecalis* al torrente circulatorio. Sin embargo, mientras que la relación entre la EI causada por el grupo de *Streptococcus bovis* y las enfermedades malignas del colon se ha estudiado ampliamente<sup>6–8</sup>, la relación entre la EIEF y las neoplasias colorrectales (NCR) no se ha explorado de manera detallada hasta la fecha.

La colonoscopia es el test de referencia para la detección sistemática de las NCR<sup>9</sup>. En un estudio realizado en pacientes asintomáticos con NCR no diagnosticadas a los que se practicaron colonoscopias para cribado de carcinoma colorrectal (CCR) en España, se detectó la enfermedad en 27 de 5.059 pacientes a los que se practicó la colonoscopia (0,5%) y en 30 (4,5%) con análisis de inmunoquímica fecal positivos y hallazgos colonoscópicos (n = 663); se hallaron adenomas colorrectales (ACR) avanzados

en 493 (9,7%) y 252 (38%) pacientes y ACR no avanzados en 1.116 (22,1%) y 112 (16,9%) respectivamente<sup>10</sup>. Las prevalencias mundiales de ACR y CCR difieren significativamente en varones y mujeres (alrededor del 30 frente al 20% en el caso del ACR y el 1,4 frente al 0,6% en el del CCR)<sup>11,12</sup>. Más del 70% de los pacientes con EIEF son varones, con una mediana de edad de unos 70 años<sup>1,2</sup>. La prevalencia del CCR en los pacientes del intervalo de edad de los pacientes habituales con EIEF (70-80 años) cribados con colonoscopia es del 0,8-3,2%<sup>11</sup>.

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de NCR, y concretamente la del CCR, en pacientes con EIEF a los que se practica una colonoscopia debido a un origen de la infección no aclarado, y compararla con la de los pacientes cuya puerta de entrada se ha identificado. Se comparó esta prevalencia con la de la población general española con objeto de determinar si la exploración colorrectal para descartar la neoplasia es necesaria o no en estos pacientes.

### MÉTODOS

#### Diseño

Se llevó a cabo un análisis descriptivo y retrospectivo de 2 cohortes que se establecieron prospectivamente en 2 hospitales docentes de España (centros 1 y 2): el Hospital Clínic de Barcelona, un centro universitario de 830 camas de referencia en cirugía cardiaca (1979 a 2015), y el Hospital Lucus Augusti, de Lugo, un centro de 690 camas (1988 a 2015). Los criterios de inclusión fueron un claro diagnóstico de EIEF según los criterios de Duke modificados<sup>13</sup> y la disponibilidad de datos clínicos y microbiológicos. Se excluyó a los pacientes con episodios previos de EI debida a *S. bovis*, dado su mayor riesgo de NCR.

#### Variables relacionadas con la endocarditis infecciosa

Se obtuvieron datos demográficos, microbiológicos y clínicos según lo definido en estudios previos de nuestro grupo<sup>14,15</sup>. Las

indicaciones del tratamiento antibiótico y de la cirugía se establecieron según las guías estadounidense<sup>16</sup> y europea<sup>17</sup>. Nuestro grupo de trabajo sobre la EI mantuvo reuniones multidisciplinarias semanales para evaluar el tratamiento de todos los casos de sospecha o confirmación de EI durante los últimos 30 años<sup>18</sup>.

### Variables relacionadas con las neoplasias colorrectales

Se obtuvieron los datos de las colonoscopias realizadas para investigar el origen de la EIEF durante el ingreso. Las observaciones endoscópicas aportadas por los gastroenterólogos de los 2 centros y los informes histopatológicos de las muestras colorrectales realizados por los anatomopatólogos se clasificaron respecto a la NCR de la siguiente forma: el ACR no avanzado se definió como un adenoma tubular de diámetro < 1 cm; el ACR avanzado, como un adenoma de diámetro ≥ 1 cm o de histología tubulovelloso (25-75% de componente velloso) o velloso (> 75%) o una displasia de alto grado. El carcinoma *in situ* se clasificó como un adenoma con displasia de alto grado. El criterio para definir el cáncer invasivo fue la presencia de células malignas más allá de la *muscularis mucosa*. Las neoplasias colorrectales incluyeron tanto el ACR como el CCR. Las clasificaciones histológicas de los pólipos y las NCR se basaron en los criterios de la Organización Mundial de la Salud<sup>19</sup>. Se registraron también las enfermedades no neoplásicas del colon.

### Colonoscopias y otras exploraciones gastrointestinales durante el ingreso por endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*

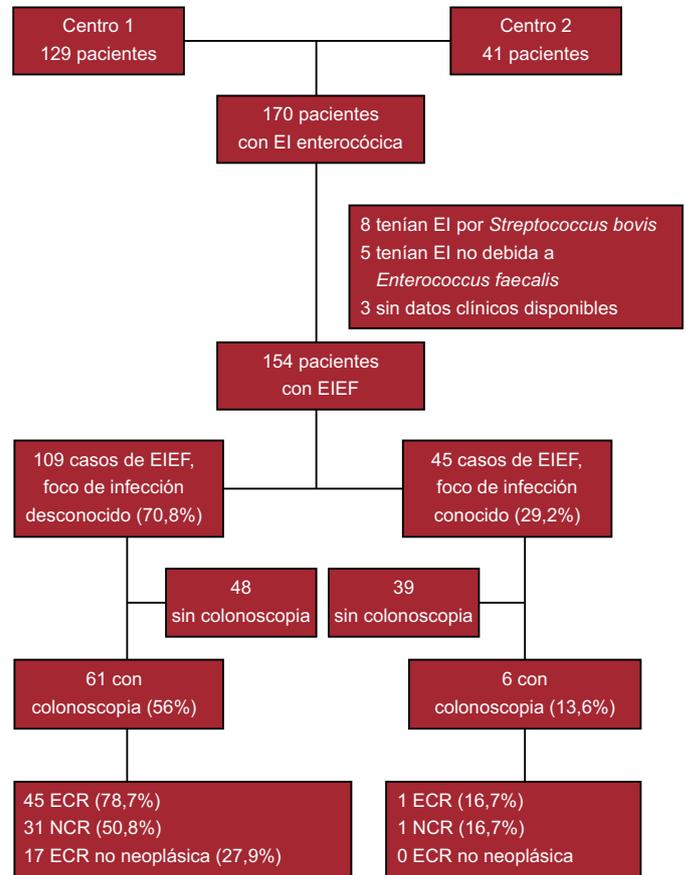
La colonoscopia y otras exploraciones para el estudio del aparato digestivo se han realizado de manera sistemática para identificar el foco de la EIEF en ambos centros desde finales de la década de los noventa. La colonoscopia ha sido la exploración de elección en el Hospital Lucus Augusti desde 1998, y en el Hospital Clínic solo desde 2010 (anteriormente se utilizaba el enema con bario). Ninguno de los pacientes a los que se practicó una colonoscopia tenía alto grado de sospecha de NCR antes de la exploración. Las razones para no realizar la colonoscopia fueron el mal estado clínico actual o el mal pronóstico independiente de la enfermedad del colon o la negativa del paciente o sus familiares. Así pues, no se realizó una colonoscopia a todos los pacientes con EIEF y un foco de infección no aclarado diagnosticados durante el periodo del estudio. En algunos pacientes, el estudio diagnóstico para determinar el foco de la infección no pudo completarse durante el ingreso por diversas razones. En consecuencia, se incluyó también a los pacientes a los que se practicó una colonoscopia y otras exploraciones gastrointestinales durante los 3 meses siguientes al ingreso.

### Análisis estadístico

Las variables discretas se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  (o la prueba exacta de Fisher en caso necesario). Las variables continuas se compararon con la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  bilateral. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 16.0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Se evaluó a 170 pacientes para determinar su elegibilidad para el estudio y se excluyó a 16 (figura); 8 habían tenido un episodio previo de EI causada por *S. bovis* y se consideró que tenían un riesgo superior de NCR en la situación inicial, 5 habían tenido una EI



**Figura.** Diagrama de flujo de la distribución de los pacientes. ECR: enfermedad colorrectal; EI: endocarditis infecciosa; EIEF: endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*; NCR: neoplasia colorrectal.

enterocócica por especies distintas de *E. faecalis* y de 3 no se dispuso de datos clínicos suficientes. Formaron la población del estudio 154 pacientes con EIEF: en 109 el origen de la infección no se había aclarado y en 45 se había identificado una puerta de entrada (aparato genitourinario, 34; catéter, 4; herida quirúrgica, 4; vía biliar, 3).

Los datos demográficos de los 154 casos de EIEF incluidos en el análisis se presentan en la tabla 1. Las características generales corresponden a las de un perfil de EIEF típico: personas de edad avanzada con múltiples comorbilidades (mediana de puntuación de Charlson ajustada por edad, ≥ 5 en ambos grupos), con predominio de endocarditis sobre válvula nativa y aórtica. Cabe destacar que los pacientes con un origen desconocido fueron con más frecuencia varones y habían contraído su enfermedad en la comunidad. Los pacientes con un origen conocido presentaron tasas más altas de cáncer y de hemodiálisis. Por lo que respecta a las características clínicas, el tratamiento y los resultados (tabla 2), los pacientes con una puerta de entrada identificada presentaban una mediana de duración de los síntomas antes del diagnóstico significativamente mayor; sin embargo, no se observaron otras diferencias significativas entre las 2 cohortes.

Los datos sobre el diagnóstico de la NCR en la cohorte de estudio se presentan en la tabla 3. En 61 pacientes con origen de la infección no aclarado (el 56%; 44 varones [72,1%] y 17 mujeres [27,9%]; mediana de edad, 71 [intervalo intercuartílico, 46-68] años), y a 6 pacientes con un origen identificado se les realizó una colonoscopia en el estudio diagnóstico (el 13,6%; 5 varones [83,3%] y 1 mujer [16,7%]; mediana de edad, 64,5 [63-79] años). A un paciente con diagnóstico de CCR se le practicó una colonoscopia más de 3 meses después del alta (a los 4 meses) debido a una larga

**Tabla 1**  
Características basales de 154 pacientes con endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* según el origen de la infección

Variable	Origen desconocido	Origen conocido	p
Casos, n	109	45	
Edad (años)	71 [63-78]	71 [62-76]	0,445
Sexo masculino	73 (62,4)	39 (86,7)	0,002
Pacientes trasladados	29 (26,6)	11 (25,0)	0,838
Tipo de endocarditis			0,083
Válvula nativa	64 (58,7)	33 (73,3)	
Válvula protésica	41 (37,6)	9 (20)	
Marpasos/desfibriladores	4 (3,7)	3 (6,7)	
Afección valvular			0,726
Aórtica	51 (46,8)	24 (53,3)	
Mitral	35 (32,1)	15 (33,3)	
Mitral + aórtica	15 (13,8)	2 (4,4)	
Derecha	5 (4,6)	3 (6,7)	
Otra	3 (2,8)	1 (2,2)	
Tipo de adquisición			< 0,001
En la comunidad	64 (58,7)	11 (24,4)	
En el ámbito sanitario	45 (41,3)	34 (75,6)	
Cepas de <i>E. faecalis</i> con resistencia de alto grado a los aminoglucósidos	32 (29,4)	15 (33,3)	0,336
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	36 (33,0)	14 (31,1)	0,120
Insuficiencia renal crónica	19 (17,4)	11 (24,4)	0,318
Hemodiálisis	2 (1,8)	6 (13,3)	0,008
Cáncer	16 (14,7)	14 (31,5)	0,019
Virus de la inmunodeficiencia humana	3 (2,8)	2 (4,4)	0,630
Cirrosis hepática	15 (13,8)	4 (8,9)	0,403
Enfermedad pulmonar crónica	25 (22,9)	4 (8,9)	0,043
Trasplante	2 (1,8)	0	1
El previa	8 (7,3)	1 (2,2)	0,285
Puntuación de Charlson ajustada por edad	5,0 [4-7]	6,0 [4-7]	0,110

El: endocarditis infecciosa.

Salvo otra indicación, los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

recuperación en un centro de rehabilitación. Se diagnosticaron enfermedades colorrectales en 48 de los 61 pacientes del grupo con un origen de la infección desconocido a los que se practicó una colonoscopia (el 78,7%; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 68,20-89,17%). Se identificó una neoplasia colorrectal en 31 pacientes a los que se practicó una colonoscopia en el grupo sin un foco de infección claro (50,8%; IC95%, 38,02-63,62%) y en 1 de los 6 pacientes con una puerta de entrada conocida (16,7%; IC95%, 0,00-4,89%). A 1 paciente varón con un foco de infección desconocido y unos resultados de colonoscopia normales durante el ingreso inicial, se le diagnosticó un CCR 4 meses después del alta, con lo que hubo un total de 5 casos de CCR en 109 pacientes con EIEF y origen de la infección desconocido (prevalencia del 4,6%) y 61 pacientes con resultados de colonoscopia en el primer ingreso (prevalencia del 8,2%). Las edades de los 5 pacientes con diagnóstico de CCR eran 62, 68, 74, 77 y 81 años. Cuatro de los 5 pacientes fallecieron en un plazo de 2 años tras el diagnóstico de CCR (la mediana de tiempo de supervivencia fue 94 días), mientras que 1 continuaba con vida al final de 2015 (2.730 días de seguimiento). Además, no se examinó con colonoscopia a 12 pacientes del grupo de origen desconocido, y a 5 del grupo con foco identificado se les realizó un enema con bario. A 1 paciente del primer grupo se le diagnosticó un ACR en una colonoscopia realizada después del ingreso, durante el cual se llevó a cabo un enema con bario, mientras que no se diagnosticó NCR a ningún paciente del segundo grupo.

En total, se diagnosticaron 32 casos de NCR en el conjunto de la cohorte durante el tiempo transcurrido entre el ingreso y el seguimiento realizado a los 3 meses; la prevalencia total de NCR fue del 20,8% (IC95%, 14,24-27,32%), un 23,6% de los varones y el 14,6% de las mujeres ( $p = 0,202$ ). Si se consideran solo los ACR, la prevalencia total es del 19,8% de los varones y el 14,6% de las mujeres ( $p = 0,436$ ). Cuando se considera exclusivamente a los pacientes con colonoscopia, la prevalencia de NCR es del 51% de los varones y el 38,9% de las mujeres ( $p = 0,378$ ); en el caso del ACR, la tasa de prevalencia fue del 42,9 y el 38,9% de los varones y las mujeres respectivamente ( $p = 0,770$ ). La mortalidad hospitalaria (el 27,9 frente al 6,2%;  $p = 0,009$ ) y la mortalidad a 1 año (el 38,5 y el 12,5%;  $p = 0,006$ ) fueron significativamente mayores entre los pacientes sin diagnóstico de NCR que entre los diagnosticados, mientras que las recaídas no fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de NCR (el 8,3% de los pacientes sin NCR y el 3,1% de los pacientes con NCR;  $p = 0,460$ ). Al comparar a los pacientes con y sin NCR, no se detectaron diferencias significativas en los factores clásicos asociados a peor pronóstico de la EI (tipo de EI [afección de válvula nativa/marpasos frente a válvula protésica], tasas de cirugía cardíaca, embolia sistémica y del sistema nervioso central, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, bacteriemia persistente, complicaciones perianulares y tipo de tratamiento antibiótico [ampicilina más aminoglucósido frente a ampicilina más ceftriaxona]) o en las comorbilidades basales (datos no presentados).

**Tabla 2**Características clínicas y del tratamiento y evolución de 154 pacientes con endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* según el origen de la infección

Variable	Origen desconocido	Origen conocido	p
Casos, n	109	45	
Duración de los síntomas de EI (días)	24,9 ± 28,3	36,5 ± 45,5	0,0158
Pacientes con al menos 90 días de síntomas	3 (2,8)	5 (11,1)	0,047
<i>Síntomas que pueden estar relacionados con el cáncer colorrectal<sup>†</sup></i>			
Fiebre	98 (89,9)	43 (95,6)	0,348
Hemorragia rectal	5 (4,6)	0 (0,0)	ND
Oclusión intestinal	3 (2,6)	0 (0,0)	ND
Síndrome tóxico	39 (36,4)	16 (38,1)	0,851
Anemia al ingreso (hemoglobina < 11 g/l)	57 (53,3)	25 (67,6)	0,130
<i>Resultados ecocardiográficos</i>			
Vegetaciones	81 (74,3)	34 (75,6)	0,872
Tamaño de la vegetación (mm)	8 [5-13]	10 [7-16]	0,398
Complicaciones perianulares	17 (15,6)	3 (6,7)	0,134
<i>Complicaciones</i>			
Insuficiencia cardiaca (Killip ≥ II)	43 (39,4)	22 (48,9)	0,281
Embolias sistémicas	31 (28,4)	15 (33,3)	0,546
Insuficiencia renal aguda	36 (33,3)	15 (33,3)	1,000
Bacteriemia persistente	5 (7,9)	1 (5,3)	1,000
<i>Tratamiento antibiótico inicial</i>			0,449
A + G	39 (35,8)	19 (42,2)	
A + C	58 (53,2)	20 (44,4)	
Otro	12 (11)	6 (13,3)	
Duración del tratamiento antibiótico de los supervivientes del ingreso inicial (días)	42 [28-42]	42 [28-42]	0,859
Duración del tratamiento con aminoglucósidos de los supervivientes del ingreso inicial (días)	28 [20-42]	28 [21-34]	0,392
Cambio a A + C en pacientes tratados inicialmente con A + G	10 (25,6)	4 (21,1)	1,000
Cirugía durante el episodio (ingreso + primeros 3 meses de seguimiento)	36 (33)	19 (42,2)	0,279
Mortalidad hospitalaria	24 (22)	12 (26,7)	0,535
Mortalidad a 1 año	34 (31,2)	17 (37,8)	0,430
Recaídas	9 (8,4)	2 (4,4)	0,508
Seguimiento de los supervivientes del ingreso inicial (días)	839 [377-1.876]	677 [188-2.870]	0,089

A + C: ampicilina más ceftriaxona; A + G: ampicilina más aminoglucósido.

Salvo otra indicación, los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

<sup>†</sup> Nótese que la fiebre, el síndrome tóxico y la anemia pueden deberse también a la endocarditis infecciosa.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de NCR en el grupo de pacientes con EIEF y origen de la infección no aclarado es sustancialmente superior a lo

esperado para pacientes de similar edad de la población general y se aproxima a la descrita en pacientes con EI por *S. bovis*. La prevalencia de NCR en pacientes con infección por *S. bovis* a los que se practica una colonoscopia es de aproximadamente un 60%<sup>8</sup> y

**Tabla 3**Enfermedades gastrointestinales en los 154 pacientes con endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* según el origen de la infección

Variable	Origen desconocido	Origen conocido	p
Casos, n	109	45	
Pacientes con colonoscopia durante el ingreso o en los 90 días tras el diagnóstico	61 (56)	6 (13,6)	< 0,001
Pacientes con colonoscopia y diagnóstico de enfermedad del colon	48 (78,7)	1 (16,7)	0,004
Neoplasias colorrectales diagnosticadas por colonoscopia <sup>a</sup>	31 (28,44)	1 (2,2)	< 0,001
Adenoma colorrectal	27 (24,8)	1 (2,2)	< 0,001
Adenoma no avanzado	22 (20,2)	0 (0,0)	
Adenoma avanzado	5 (4,6)	1 (2,2)	0,193
Cáncer colorrectal	4 (3,7)	0 (0,0)	
Enfermedades no neoplásicas diagnosticadas mediante colonoscopia <sup>b</sup>	17 (15,6)	0 (0,0)	0,005
Nuevo diagnóstico de adenocarcinoma durante el seguimiento (primeros 90 días tras el ingreso) <sup>c</sup>	1/56 (1,8)	0/31 (0,0)	0,560

Los valores expresan n/N (%).

<sup>a</sup> Los porcentajes indicados corresponden a la prevalencia del grupo total, incluidos los pacientes sin colonoscopia.<sup>b</sup> Divertículos (n = 9), colitis isquémica (n = 3), colitis por radioterapia (n = 3), angiodisplasia (n = 5) y úlceras inespecíficas (n = 1).<sup>c</sup> En los primeros 90 días tras el ingreso en los supervivientes con neoplasia colorrectal no diagnosticada anteriormente, con la excepción de 1 paciente al que se practicó la colonoscopia 4 meses después del alta debido a una larga rehabilitación tras la cirugía cardíaca.

tanto la guía estadounidense<sup>16</sup> como la europea<sup>17</sup> recomiendan la realización sistemática de una colonoscopia a estos pacientes. Aunque la prevalencia de NCR en el grupo de pacientes con EIEF y origen de la infección desconocido fue significativamente mayor que la observada en los pacientes con un foco claro (y esta observación es fiable), los datos de nuestro estudio no son concluyentes, ya que se examinó mediante colonoscopia solo a 6 de 45 pacientes con foco identificado.

La prevalencia de ACR en un estudio de cohorte basado en un programa de cribado mediante colonoscopia de ámbito nacional austriaco, con 44.350 participantes, fue del 18,4% (IC95%, 16,7-20,1%) de las mujeres y el 32% (IC95%, 30,0-34,0%) de los varones del grupo de edad de 70-74 años<sup>11</sup>, mientras que en nuestra cohorte fue del 44,3% (IC95%, 31,54-56,98%) de los pacientes examinados con colonoscopia (el 45,5% de los varones y el 41,2% de las mujeres) del grupo con foco de infección desconocido. En el estudio austriaco, y dentro del mismo grupo de edad, la prevalencia de CCR fue del 0,7% (IC95%, 0,4-1,2%) de las mujeres y el 1,9% (IC95%, 1,4-2,6%) de los varones<sup>11</sup>. En cambio, en nuestra cohorte fue del 8,2% (IC95%, 1,17-15,22%) de los pacientes con resultados de la colonoscopia disponibles y el 11,4% (IC95%, 1,79-20,93%) de los varones. Dado que todos los pacientes con diagnóstico de CCR eran varones, nuestras observaciones arrojan una prevalencia de ACR 1,4 veces superior y una tasa de CCR 6 veces superior a las de la cohorte de Austria, si solamente se considera a los varones. En el caso de las mujeres, la tasa de ACR fue 2,2 veces superior.

La comparación con los datos de prevalencia de NCR diagnosticada por colonoscopia en España revela diferencias aún mayores. En el estudio de Quintero et al.<sup>10</sup>, la prevalencia de CCR entre los pacientes a los que se practicó una colonoscopia (sin análisis de inmunquímica fecal previos) fue del 0,5%, mientras que se encontraron ACR en el 31,8%. Así pues, el CCR fue casi 17 veces más frecuente en nuestra cohorte (el 0,5 frente al 8,2%) de pacientes a los que se practicó una colonoscopia, mientras que el ACR fue tan solo ligeramente más frecuente (el 31,8 frente al 44,3%). Sin embargo, la media de edad de los participantes en el estudio de Quintero et al. fue significativamente menor que la de los pacientes de nuestra cohorte ( $59,2 \pm 5,5$  frente a  $69 \pm 12,4$  años de los pacientes a los que se practicó una colonoscopia en nuestro estudio).

Un estudio más reciente puso de manifiesto que la tasa de CCR en los pacientes que fueron objeto de una colonoscopia de vigilancia (colonoscopia de seguimiento para individuos con resultados anormales en la colonoscopia basal) fue de 9,5 casos por 10.000 personas-años entre los pacientes de 70-74 años<sup>20</sup>. Así pues, aunque se consideren tan solo los casos de CCR diagnosticados durante el seguimiento, la incidencia de CCR continuaría siendo considerablemente superior en nuestra cohorte de pacientes con EIEF y origen de la infección desconocido a los que se practica una colonoscopia, en comparación con los pacientes con mayor riesgo basal de CCR debido a un resultado anormal de una colonoscopia previa, dentro del mismo grupo de edad.

El diagnóstico de NCR no se asoció a peor resultado clínico durante el ingreso y a 1 año, ni a una tasa más alta de recidivas. En cambio, la mortalidad fue significativamente superior en el grupo sin NCR, probablemente debido a un porcentaje relevante de pacientes que presentaron una evolución grave de la EI o que tenían mal estado en la situación basal y no fueron examinados con colonoscopia, con lo que no se les diagnosticó NCR. El hecho de que la EIEF no influya en el pronóstico de la NCR es coherente con los datos obtenidos en pacientes con EI debida al grupo *S. bovis*, que rara vez fallecen por complicaciones relacionadas con la NCR<sup>15</sup>. Por otra parte, la EIEF y la EI producida por el grupo de *S. bovis* podrían ser, respectivamente, un marcador tardío y un marcador temprano del CCR debido a los diferentes patrones temporales de sus formas de presentación. Sin embargo, las diferencias entre ambas

entidades podrían deberse a muy diversas razones (p. ej., la epidemiología de nuestros centros, el reciente cambio de la EIEF de una entidad subaguda contraída fuera del hospital a una infección aguda asociada a la asistencia sanitaria y que hasta hace poco no se realizaba sistemáticamente una colonoscopia en la EIEF). Estas observaciones deberán confirmarse en futuros estudios. A este respecto, se observa menos tiempo de evolución de los síntomas en los pacientes con EIEF de origen desconocido que en los que tenían un foco de infección identificado; la infección de origen extrahospitalario fue más frecuente en los primeros y la asociada a la asistencia sanitaria, más común en los segundos. Nuestra hipótesis es que el diagnóstico de la EI se estableció de manera más tardía en los pacientes con infección originada en la asistencia sanitaria y foco identificado, ya que se trataba principalmente de pacientes con intervenciones urinarias invasivas o portadores de una sonda urinaria crónica con infecciones urinarias recurrentes. Estos casos de EIEF se trataron en parte como infecciones urinarias, lo cual dificultaba la detección temprana de *E. faecalis* en los hemocultivos y la sospecha de una EI.

En nuestra cohorte, se examinó con enema de bario a 17 pacientes con EIEF y origen desconocido de la infección y a ninguno de ellos se le diagnosticó una enfermedad colorrectal. Dada la elevada prevalencia de las enfermedades colorrectales observada con la colonoscopia en estos pacientes, se concluyó que la sensibilidad del enema con bario es muy baja. Aun cuando el enema con bario ha dejado de utilizarse como instrumento de detección sistemática de la NCR en la mayoría de los países, continúa siendo crucial resaltar que la exploración de elección para descartar la NCR en los pacientes con EIEF debe ser siempre la colonoscopia.

Nuestras observaciones podrían tener una repercusión considerable no solo en la evaluación diagnóstica de la EIEF, sino también en su tratamiento. Es posible que la colonoscopia deba realizarse precozmente tras el diagnóstico de la EIEF, ya que la presencia de una neoplasia avanzada podría modificar la posibilidad o el momento adecuado para aplicar intervenciones invasivas (como la cirugía cardiaca, que debería cancelarse a pesar de que estuviera indicada o posponerse hasta después de haber aplicado el tratamiento inicial para el CCR). Sin embargo, dado el riesgo de sobrecarga de volumen de los pacientes frágiles con insuficiencia valvular, así como las dificultades de realizar una colonoscopia a pacientes en estado crítico, es improbable que a todos los pacientes con EIEF se les practique una colonoscopia en una fase temprana del episodio. En los 3 pacientes de nuestra cohorte a los que se realizó una tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con <sup>18</sup>F-FDG (llevada a cabo en el Hospital Clínic a la mayoría de los pacientes con EI posible o definida desde 2013) en la fase inicial del proceso diagnóstico, la captación focal en el colon hizo que se sospechara tempranamente una NCR, que se confirmó más tarde mediante los resultados de la colonoscopia y las observaciones histopatológicas ([material suplementario](#)). La PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG es eficaz en la EI no solo para el diagnóstico de la endocarditis de una válvula protésica, sino también para la detección temprana de las embolias sépticas y las neoplasias<sup>21,22</sup>. Sin embargo, la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG no puede reemplazar a la colonoscopia como medio diagnóstico para la NCR en estos pacientes, sino que solo puede ser una aproximación adicional para confirmar o detectar metástasis de la neoplasia. Esto tiene especial importancia cuando se trata a pacientes con alto riesgo de NCR y comorbilidades, como los pacientes con EIEF, ya que podría determinar la operabilidad y el momento adecuado para la operación de los pacientes para los que esté indicada la cirugía cardiaca. Estas «situaciones especiales» en la EI no se han abordado en las recientes guías estadounidense<sup>16</sup> y europea<sup>17</sup> ni en los comentarios de la Sociedad Española de Cardiología a la guía europea<sup>23</sup>. Tal como se ha afirmado en otra publicación,

recomendamos incluir estas consideraciones en las futuras guías y recomendaciones<sup>24</sup>.

## Limitaciones

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, dado que es retrospectivo y la colonoscopia no se indicó sistemáticamente durante todo el periodo de estudio, no se dispone de resultados endoscópicos de todos los pacientes. En segundo lugar, el número de colonoscopias en nuestro grupo de control interno (pacientes con un foco de infección identificado distinto del tubo digestivo) fue muy baja; en consecuencia, las observaciones realizadas en este grupo podrían deberse al azar y no ser concluyentes. En tercer lugar, la prevalencia de la NCR en nuestro estudio se compara con la de una serie histórica de españoles a los que se cribó por colonoscopia para la detección de CCR. En cuarto lugar, las bajas tasas de eventos relacionados con CCR y de mortalidad impiden generalizar nuestros resultados hasta que nuevos estudios aporten datos más amplios y mejor controlados. En quinto lugar, el periodo de estudio fue muy largo. Por consiguiente, dado que la tasa de EIEF varió a lo largo de todo el periodo y las tasas exactas de EIEF no se conocen en nuestro contexto, no se pudo calcular la densidad de incidencia de la NCR e introducir un ajuste del riesgo por grupos de edad. En sexto lugar, la disponibilidad y la introducción de las diferentes técnicas y la experiencia necesaria para aplicarlas (p. ej., diagnóstico de la EI o colonoscopia) han cambiado con el tiempo. Por último, dado que se realizaron autopsias en muy pocos casos (en ninguno de ellos se halló CCR), no se puede aportar datos sobre la causa de la muerte (EI, NCR u otra) de los pacientes sin resultados de colonoscopia disponibles.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de NCR en la EIEF de origen desconocido fue del 50,8% de los pacientes a los que se practicó una colonoscopia. En comparación con los pacientes con EIEF con foco de infección identificado, la tasa de NCR fue significativamente superior en el grupo de pacientes con foco de infección no aclarado. La prevalencia de la NCR fue también mayor que la de la población general. La de ACR fue tan solo ligeramente superior a lo observado en la población española, mientras que la de CCR fue 17 veces mayor. A la vista de estos datos preliminares, se debe recomendar la colonoscopia a todo paciente con EIEF y origen de la infección no aclarado mientras no se disponga de nuevos estudios sobre la relación entre la EIEF y el CCR.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado en parte por una subvención del Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008), y la Fundación Máximo Soriano Jiménez (Barcelona). Durante la redacción de la versión inicial, J.M. Pericàs recibió una *Emili Letang Postresidency Scholarship* (2013-2014) del Hospital Clínic, Barcelona, y una beca de investigación Río Hortega (CM14/00135; 2015-16) del Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid. J.M. Miró recibió una subvención de investigación de intensificación personal #INT15/00168 durante 2016 del Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Se dispuso también de financiación del *European Regional Development Fund* (ERDF) «*A way to build Europe*». Ninguno de los promotores/financiadores intervino de manera significativa en el diseño y la realización del estudio, la

obtención, la gestión y el análisis e interpretación de los datos ni en la preparación, la revisión o la aprobación del manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

J.M. Miró ha recibido honorarios por consultoría o subvenciones de investigación de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Cubist, Novartis, Gilead Sciences y ViiV. F. Marco ha recibido honorarios por consultoría de Novartis y Janssen-Cilag. C.A. Mestres ha recibido honorarios por consultoría de Novartis y Edwards Lifesciences LLC.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Aunque la relación entre la EI causada por estreptococos del grupo *bovis* y el cáncer colorrectal es bien conocida, la interrelación entre la EIEF y las NCR no se ha estudiado hasta la fecha de manera detallada.
- La epidemiología de la EIEF ha cambiado drásticamente durante los últimos 20 años, y actualmente, cuando tiene un foco claro, es sobre todo una enfermedad de adquisición vinculada al entorno sanitario.
- La EIEF se produce principalmente en pacientes ancianos, sin un origen identificado. En estos casos, la infección probablemente tenga un origen colorrectal, aunque rara vez se identifica.
- En este contexto clínico, la colonoscopia es un instrumento esencial para el estudio diagnóstico y el cribado de detección del cáncer colorrectal.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Aunque preliminares, los resultados obtenidos resaltan varios aspectos de la relación entre la EIEF y las enfermedades colorrectales que no se habían valorado anteriormente.
- En primer lugar, hubo predominio de pacientes con foco de la infección no aclarado; segundo, las NCR se observaron en más de la mitad de los pacientes a los que se practicó una colonoscopia, y tercero, la prevalencia de CCR fue 17 veces superior a la de la población general de la misma edad.
- Este es el primer estudio que aporta evidencia que indica que debe realizarse sistemáticamente una colonoscopia a los pacientes con EIEF y foco de infección no aclarado.

## ANEXO

Miembros del Grupo de Estudio de Endocarditis del Hospital Clínic, Barcelona: José M. Miró, Juan M. Pericàs, Asunción Moreno, Carlos Cervera, Adrián Téllez, Juan Ambrosioni, Ximena Castañeda, José M. Gatell (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Cristina García de la Mària, Yolanda Armero, Javier García-González (Laboratorio Experimental de Endocarditis), Francesc Marco, Manel Almela (Servicio de Microbiología), Carlos Falces, José M. Tolosana, Bàrbara Vidal, J. Carlos Paré, Manel Azqueta, Marta Sitges (Cardiología), Eduard Quintana, Elena Sandoval, Carlos A. Mestres, Ramón Cartaña, Salvador Ninot, Daniel Pereda, M. Castellà, José L. Pomar (Cirugía Cardiovascular), José Ramírez, Teresa Ribalta (Departamento de Anatomía Patológica), Mercè Brunet (Servicio

de Toxicología), Dolors Soy (Servicio de Farmacia), David Fuster, Ulises Granados (Servicio de Medicina Nuclear), Jaume Llopis (estadístico del Departamento de Estadística, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona) y Antoni Castells (Servicio de Gastroenterología).

Investigadores del Hospital Lucus Augusti, Lugo: M. José García País, Ramón Rabuñal, M. José Pérez Álvarez, Juan Corredoira (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Julia Pita, Amparo Coira, Ana Rodríguez Macías, Fernando García Garrote, M. Pilar Alonso (Servicio de Microbiología) y Eva Martí, David Dacal, Beatriz Álvarez (Servicio de Gastroenterología).

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recresp.2016.09.055](https://doi.org/10.1016/j.recresp.2016.09.055).

## BIBLIOGRAFÍA

- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463–473.
- Chirouze C, Athan E, Alla F, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: Analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:1140–1147.
- Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3:46–65.
- Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, et al. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: A review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:363–377.
- Wang X, Allen TD, May RJ, et al. Enterococcus faecalis induces aneuploidy and tetraploidy in colonic epithelial cells through a bystander effect. *Cancer Res.* 2008;68:9909–9917.
- Klein RS, Recco RA, Catalano MT, et al. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med.* 1977;297:800–802.
- Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:719–724.
- Corredoira J, Grau I, Garcia-Rodríguez JF, et al. The clinical epidemiology and malignancies associated with *Streptococcus bovis* biotypes in 506 cases of bloodstream infections. *J Infect.* 2015;71:317–325.
- Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut.* 2015;64:1637–1649.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012;366:697–706.
- Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA.* 2011;306:1352–1358.
- Strum WB. Colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2016;374:1065–1075.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638.
- Pericàs JM, Cervera C, Del Rio A, et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O1075–O1083.
- Corredoira J, García-País MJ, Coira A, et al. Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:1657–1665.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435–1486.
- Habib A, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128.
- Mestres CA, Paré JC, Miró JM; Working Group on Infective Endocarditis of the Hospital Clínic de Barcelona. Organization and functioning of a multidisciplinary team for the diagnosis and treatment of infective endocarditis: A 30-year perspective (1985–2014). *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:363–368.
- Jass JR, Sobin LH. *Histological typing of intestinal tumors.* 2.<sup>a</sup> Nueva York: Springer; 1989.
- Pinsky PF, Schoen RE. Colorectal cancer incidence by age among patients undergoing surveillance colonoscopy. *JAMA Intern Med.* 2015;175:858–860.
- Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: Initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation.* 2015;132:1113–1126.
- Kestler M, Muñoz P, Rodríguez-Crèixems M, et al. Role of (18)F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55:1093–1098.
- San Román J, Vilacosta I, Castillo Domínguez JC, et al.; SEC Working Group for the ESC 2015 Guidelines on the Management of Infective Endocarditis; Expert Reviewers for the ESC 2015 Guidelines on the Management of Infective Endocarditis; SEC Guidelines Committee. Comments on the ESC 2015 Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:7–10.
- Pericàs JM, Corredoira J, Miró JM. Colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2016;375:387–388.