

**Endocarditis infecciosa por
estreptococos beta-hemolíticos.
Características y curso clínico de
una cohorte multinacional.**

Departamento de Medicina / Universidad Autónoma de Barcelona

Autora: María Luisa Aznar Ruiz de Alegría

Director del trabajo: Benito Almirante Gragera

Trabajo de investigación (convocatoria septiembre 2012)

Annex 1

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Benito Almirante Gragera, metge especialista Cap de Secció del Servei de Malalties Infeccioses del Departament de Medicina Interna de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "Endocarditis infecciosa por estreptococos beta-hemolíticos. Características y curso clínico de una cohorte multinacional" ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat María Luisa Aznar Ruiz de Alegría, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.

A Barcelona, 29 d'agost de dos mil dotze.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a la Dra. Nuria Fernández Hidalgo su apoyo constante, su paciencia, sus consejos a la hora de la realización del análisis estadístico y todos los conocimientos transmitidos que han permitido poder realizar este trabajo.

Agradezco al Dr. Benito Almirante Gragera su colaboración a la hora de supervisar el trabajo y todos los consejos aportados que han permitido mejorarlo.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
PACIENTES Y MÉTODOS.....	9
<i>Diseño y pacientes.....</i>	<i>10</i>
<i>International Collaboration on Endocarditis</i>	<i>10</i>
<i>Criterios de inclusión</i>	<i>10</i>
<i>Variables</i>	<i>10</i>
<i>Análisis estadístico</i>	<i>11</i>
RESULTADOS.....	12
<i>Casuística general</i>	<i>13</i>
<i>Características generales de los pacientes con endocarditis causadas por estreptococos beta-hemolíticos</i>	<i>13</i>
a) <i>Características clínicas basales</i>	<i>13</i>
b) <i>Presentación clínica</i>	<i>14</i>
c) <i>Datos ecocardiográficos:.....</i>	<i>14</i>
d) <i>Complicaciones.....</i>	<i>15</i>
e) <i>Tratamiento y pronóstico</i>	<i>15</i>
<i>Estudio comparativo de las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos y por estreptococos orales del grupo viridans.</i>	<i>16</i>
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	23
TABLAS	27
ANEXO 2	40

RESUMEN

Objetivos: Los objetivos de este estudio fueron describir las características clínicas y la evolución de los pacientes con endocarditis infecciosa por estreptococos beta-hemolíticos y comparar dichas características con las endocarditis infecciosas causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* dentro de una cohorte multinacional.

Métodos: Se incluyeron los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa definitiva pertenecientes a la International Collaboration on Endocarditis (ICE) en 64 hospitales de 28 países. Se compararon las características clínicas y el curso de la enfermedad entre los diferentes grupos de estreptococos beta-hemolíticos y entre el total de estreptococos beta-hemolíticos y los estreptococos orales del grupo *viridans*.

Resultados: De un total de 4794 episodios de endocarditis infecciosas definitivas, 1339 (27,9%) fueron estreptocócicas, de las cuales 823 (65,4%) fueron causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* y 147 (11,7%) por estreptococos beta-hemolíticos. Dentro de este último grupo, 95 (64,6%) fueron causadas por *S. agalactiae*, 11 (7,5%) por *S. pyogenes* y 41 (27,9%) por otros estreptococos beta-hemolíticos. Los pacientes con endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos tuvieron una edad mediana de 57 años, presentaron un curso agudo de la enfermedad (88,2% de los pacientes presentaban menos de un mes de clínica) y una alta frecuencia de complicaciones, tanto en las endocarditis causadas por estreptococos del grupo A (54,5% complicaciones cardíacas y 54,5% embolismos sistémicos) como las causadas por *S. agalactiae* (46,8% complicaciones cardíacas, 30,5% complicaciones en sistema nervioso central y 30,4% embolismos sistémicos). Un 50% de las endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos requirieron cirugía cardíaca, siendo la mortalidad del 18.4%.

Conclusión: La endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos es una entidad poco frecuente. Presenta un curso agresivo, con una alta frecuencia de complicaciones y una necesidad quirúrgica alta.

INTRODUCCIÓN

Los estreptococos beta-hemolítico constituyen una etiología poco frecuente de la endocarditis infecciosa (EI) (del 2,6 al 6% según las series publicadas) (1-6). Dentro de este grupo el más frecuentemente relacionado con esta entidad es *Streptococcus agalactiae* o estreptococo beta-hemolítico del grupo B (7,8), motivo por el cual la mayor parte de artículos publicados hacen referencia a este microorganismo (9-15). Los estudios disponibles sobre el resto de estreptococos pertenecientes a dicho grupo son escasos y con series de un número reducido de pacientes (8). De hecho, la mayoría de publicaciones sobre endocarditis causadas por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A son previas a 1992, la gran mayoría afectando a pacientes con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral (16-19).

Los datos disponibles hasta el momento reflejan que la endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos afecta con mayor frecuencia a personas de edad en torno a los 60 años, con enfermedades crónicas de base y, a menudo, sin patología cardíaca predisponente.

Hasta la actualidad, los estudios publicados sobre este tema recogen un pequeño número de casos, siendo la mayoría de ellos series retrospectivas (2-5). Además, prácticamente la totalidad de las publicaciones en los últimos 10 años incluyen únicamente *S. agalactiae*, existiendo tan sólo publicaciones sobre casos aislados de endocarditis causadas por otras especies de este grupo (20,21).

Los objetivos de este estudio han sido describir las características clínicas, ecocardiográficas y el pronóstico de esta entidad y comparar dichas características con la endocarditis causada por estreptococos del grupo *viridans*, dentro de una cohorte multinacional de pacientes con endocarditis infecciosa.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño y pacientes

Se realizó un estudio descriptivo de una cohorte prospectiva y multinacional, de pacientes adultos (edad ≥ 18 años) diagnosticados de endocarditis infecciosa según los criterios actualmente aceptados (22). La cohorte se denomina International Collaboration on Endocarditis (ICE). Los pacientes fueron diagnosticados en hospitales de referencia para Cirugía Cardíaca desde junio de 2000 a septiembre de 2006.

International Collaboration on Endocarditis

La cohorte prospectiva de la International Collaboration on Endocarditis (ICE-PSC The International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study), está formada por pacientes con endocarditis infecciosa pertenecientes a 64 hospitales de 28 países en los 5 continentes. Para participar en el ICE los centros deben: 1) atender un mínimo de 12 casos de endocarditis infecciosa al año y disponer de Servicio de Cirugía Cardíaca; 2) garantizar la identificación e inclusión consecutiva de todos los pacientes con endocarditis infecciosa; 3) responder a las dudas planteadas por el centro coordinador y 4) haber sometido el protocolo al comité ético local.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de una endocarditis infecciosa definitiva, según los criterios de Duke modificados (22). De todos ellos se seleccionaron los pacientes con una endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos y por estreptococos orales del grupo *viridans*.

Variables

Se recogieron los variables sobre el estado basal del paciente, las manifestaciones clínicas de la infección, los procedimientos diagnósticos (microbiológicos y ecocardiográficos) y terapéuticos realizados y las variables de evolución de los pacientes. Las variables fueron recogidas mediante un formulario desarrollado por el

ICE en el que se incluyen 275 variables de acuerdo con las definiciones estándar (23) (Ver anexo 2) .

Análisis estadístico

Las variables discretas fueron representadas como frecuencias o porcentajes, mientras que para la representación de las variables continuas se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Para realizar las comparaciones entre los tres subgrupos de estreptococos beta-hemolíticos y el grupo de endocarditis causadas por estreptococos orales se utilizó la prueba de la χ^2 (o test exacto de Fisher) para variables discretas y la prueba de la T de Student para la comparación de variables continuas. En aquellas variables continuas que no seguían una distribución normal se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para todas las pruebas se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con una $p < 0,05$. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS Statistics para Windows versión 17.0.

RESULTADOS

Casuística general

De un total de 4794 episodios de endocarditis infecciosas definitivas, 1339 (27,9%) fueron estreptocócicas, de las cuales 1259 (94%) fueron identificadas a nivel de especie o grupo. De éstas, 823 (65,4%) fueron causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* y 147 (11,7%) por estreptococos beta-hemolíticos. Dentro de este último grupo, 95 (64,6%) fueron causadas por *S. agalactiae*, 11 (7,5%) por *S. pyogenes* y 41 (27,9%) por otros estreptococos beta-hemolíticos, dentro de los cuales se incluyeron 29 causadas por estreptococos del grupo C/G, 6 por *S. dysgalactiae equisimilis*, 6 por estreptococos del grupo A, una causada por estreptococos del grupo F y otra causada por otros estreptococos.

Características generales de los pacientes con endocarditis causadas por estreptococos beta-hemolíticos

a) Características clínicas basales

En la tabla 1 se recogen las características clínicas de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos.

Los pacientes diagnosticados de una endocarditis por *S. pyogenes* fueron más jóvenes que los pacientes de los otros dos grupos ($p=0,042$) y presentaron con mayor frecuencia el antecedente de ser usuarios de drogas por vía parenteral ($p<0,0005$).

Entre las características clínicas de las endocarditis causadas por *S. agalactiae*, el 20% estaba diagnosticado de diabetes mellitus, el 12% tenían enfermedad hepática, un 12% tenían insuficiencia renal crónica y el 12% tenían antecedentes de neoplasias (5 genitourinarias, 1 gastrointestinal, 1 oral, 1 hepatocarcinoma y 3 otras neoplasias). Ninguna de estas características presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto a los otros dos grupos.

En las endocarditis causadas por el tercer grupo de estreptococos, se observó que con más frecuencia que en los otros dos grupos presentaban el antecedente de una

cardiopatía congénita ($p=0,002$). Además, un 15% de estos pacientes habían sido diagnosticados de una neoplasia (2 genitourinarias, 1 mama, 1 feocromocitoma y 2 otras neoplasias).

Un 9% de las endocarditis por *S. pyogenes*, un 43,2% de las causadas por *S. agalactiae* y un 24,4% de las causadas por el tercer grupo de estreptococos beta-hemolíticos fueron derivadas desde otros hospitales. No se observaron diferencias con respecto a la distribución geográfica de los pacientes dentro de los tres grupos (Datos no mostrados).

b) Presentación clínica

En la tabla 2 se describen los focos probables de infección y las características clínicas de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos.

En los tres grupos la adquisición fue en la mayor parte de casos comunitaria (100% de las endocarditis por *S. pyogenes*, 94% de las endocarditis por *S. agalactiae* y 98% de las causadas por otros estreptococos beta-hemolíticos, $p=NS$). El tipo de válvula afectada fue principalmente nativa (82%, 81% y 71% respectivamente, $p=0,422$); y la clínica se presentó con una alta frecuencia de manera aguda (<1 mes) (100% de las endocarditis por *S. pyogenes*, 87% de las causadas por *S. agalactiae* y 88% en el tercer grupo de endocarditis, $p= 0,550$)

El síntoma más frecuente en las endocarditis causadas por los tres subtipos de estreptococos beta-hemolíticos fue la fiebre (100%, 99% y 95% respectivamente, $p= 0,311$).

c) Datos ecocardiográficos:

En la tabla 3 se describen los hallazgos ecocardiográficos en los tres grupos de pacientes con endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos.

A la mayoría de los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico (100%, 89,4% y 94,9%, respectivamente), transesofágico (55,5%, 76,1% y 84,6%,

respectivamente) o ambos (55,5%, 63,2% y 75,6%, respectivamente). Cabe destacar que se observó con mayor frecuencia vegetaciones en el grupo de *S. agalactiae*, en relación con los otros dos grupos (97,9% vs 81,8% vs 82,1%, $p=0,003$). Asimismo, se objetivó una mayor frecuencia de endocarditis sobre dispositivo intracardiaco en el grupo de otros estreptococos beta-hemolíticos (13% vs 9% vs 2% y $p=0,026$). No hubo diferencias en las complicaciones paravalvulares entre los diferentes grupos, ni en el resto de hallazgos ecocardiográficos.

d) Complicaciones

En la tabla 4 se resumen las complicaciones en los tres grupos de pacientes con endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos.

Prácticamente la mitad de los pacientes de los tres grupos presentaron complicaciones a nivel cardíaco (55%, 47% y 46% respectivamente, $p=0,878$). A destacar que un 31% de las endocarditis por *S. agalactiae* y un 27% del tercer grupo de estreptococos beta-hemolíticos presentaron complicaciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) ($p=0,098$). Además un 55% de las endocarditis por *S. pyogenes*, un 30% de las causadas por *S. agalactiae* y un 38% del tercer grupo de casos presentaron embolismos sistémicos diferentes al ictus ($p=0,447$).

e) Tratamiento y pronóstico

En la tabla 5 se recoge el tratamiento y los resultados de los tres grupos de pacientes con endocarditis infecciosas causadas por estreptococos beta-hemolíticos.

La mayoría de los estreptococos beta-hemolíticos fueron sensibles a la penicilina (91%, 92% y 92% respectivamente, $p=0,447$). A destacar que el 55% de las endocarditis por *S. pyogenes* y por *S. agalactiae* y el 37% de las endocarditis por otros estreptococos beta-hemolíticos requirió intervención quirúrgica en la fase activa de la enfermedad ($p=0,143$). La mortalidad fue del 18% en las endocarditis por *S. pyogenes*, 20% en las endocarditis por *S. agalactiae* y de un 15% en el grupo de endocarditis infecciosas causadas por otros estreptococos beta-hemolíticos, ($p=0,759$).

Estudio comparativo de las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos y por estreptococos orales del grupo viridans

En las tablas 6 a 10 se detallan las diferencias de características basales, presentación clínica, hallazgos ecocardiográficos, complicaciones y tratamiento entre los dos grupos de pacientes con endocarditis infecciosas.

Los pacientes con endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos presentaron con más frecuencia infección sobre marcapasos (11,6% vs 4,3%, $p=0,016$). Por el contrario, los pacientes con EI causada por estreptococos del grupo *viridans* tenían más frecuentemente antecedentes de cardiopatía predisponente, tanto cardiopatías congénitas (19,3% vs 7,7%, $p=0,02$) como valvulopatías adquiridas (46,4% vs 19%, $p < 0,0005$)

Con respecto a la presentación clínica los pacientes con EI causadas por estreptococos beta-hemolíticos presentaron un curso más agudo que aquellos con EI causadas por estreptococos orales del grupo *viridans*, con una duración de los síntomas previa al diagnóstico menor a un mes en un porcentaje mayor de casos (88,2% vs 54,2%, $p < 0,0005$). La fiebre fue la presentación clínica más frecuente en ambos grupos, aunque se observó en un mayor número de pacientes en el primero de ellos (97,9% vs 91,3%, $p=0,024$).

Desde el punto de vista de los hallazgos ecocardiográficos, se observó una mayor frecuencia de regurgitación aórtica en el grupo de pacientes con EI causada por estreptococos orales del grupo *viridans* (37,2% vs 26,2%, $p=0,021$), mientras que en el grupo de pacientes con EI causadas por estreptococos beta-hemolíticos se encontraron más frecuentemente vegetaciones tricuspídeas (8,9% vs 3,7%, $p=0,014$). Fue más frecuente también el hallazgo de vegetaciones a nivel del dispositivo intracardiaco en el primero de los grupos (4,8% vs 1% $p=0,002$)

Con respecto a las complicaciones, se observó que los pacientes con EI causadas por estreptococos beta-hemolíticos presentaron, con mayor frecuencia, complicaciones sistémicas, en forma de afectación a nivel de SNC (27,2% vs 14,5%, $p < 0,0005$), observándose estas diferencias sobre todo en las complicaciones isquémicas (28,4% vs

14,2%, $p < 0,0005$). También se observaron embolismos sistémicos más frecuentemente en el grupo de EI causadas por estreptococos beta-hemolíticos (34,3% vs 18,1%, $p < 0,0005$), destacando una diferencia en cuanto a embolismos renales, que fueron también más frecuentes en el primero de los grupos.

Un porcentaje menor de estreptococos orales del grupo *viridans* fueron sensibles a la penicilina (81,5% vs 92,1%, $p = 0,001$). Destacar también una mayor mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes con EI causadas por estreptococos beta-hemolíticos (18,4% vs 8,3%, $p = 0,01$), tanto cuando la endocarditis fue sobre válvula nativa (15,8% vs 7,5%, $p = 0,014$) como cuando afectó a una válvula protésica (34,6% vs 12,3%, $p = 0,017$).

DISCUSIÓN

Este estudio, que hasta el momento es el que mayor número de pacientes con endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos describe, muestra que las endocarditis causadas por estos microorganismos presentan un curso agudo, con un número importante de complicaciones, tanto cardíacas como sistémicas, y con una alta necesidad de intervención quirúrgica.

La proporción de endocarditis causadas por estreptococos beta-hemolíticos fue del 11,6% en nuestro estudio, mientras que en otras series publicadas se describen cifras inferiores (del 2,6 al 6%) (1-6). Esta diferencia podría explicarse porque, al tratarse de una enfermedad grave con necesidad quirúrgica alta, los pacientes son derivados con más frecuencia a hospitales que dispongan de cirugía cardíaca. De hecho, un 36% de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron derivados de otros centros.

En concordancia con estudios previos, la mayoría de endocarditis por estreptococos del grupo beta-hemolítico fueron causadas por *S. agalactiae* (64,6%) (9-15). Dentro de este grupo detectamos una presentación en pacientes de edad mediana de 60,4 años y con poca patología cardíaca predisponente (el 19,1% de los pacientes tenían una válvula protésica, el 15,8% valvulopatía nativa predisponente y el 3,3% una cardiopatía congénita). Estos datos concuerdan con los publicados por Ivanova Georgieva *et al.* (9) y por Sambola *et al.* (10) en los que se recogen 27 y 30 pacientes con endocarditis por *S. agalactiae*, respectivamente. Se observó también un curso agresivo de la enfermedad, con un 47% de complicaciones cardíacas y un 31% de complicaciones sistémicas, cifras algo menores que en los dos estudios previamente mencionados. Prácticamente la mitad de los pacientes (55% de las endocarditis por *S. pyogenes* y por *S. agalactiae* y el 37% de las endocarditis por otros estreptococos beta-hemolíticos) requirió intervención quirúrgica, datos también equiparables a los publicados en estos dos estudios.

Además de la alta frecuencia de complicaciones, las endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos presentan una alta mortalidad. Existen diferencias en este punto en las diversas publicaciones, aunque las series más actuales la describen en torno al 40% (9,10). En nuestro estudio se encontró una mortalidad menor, en torno al 20%. Esta

menor mortalidad podría explicarse porque al ser pacientes diagnosticados en centros con disposición de cirugía cardíaca, podría ser que la intervención quirúrgica se realizara precozmente, hecho claramente relacionado con una disminución de la mortalidad (24-26).

Con respecto a la endocarditis por *S. pyogenes*, observamos que un alto porcentaje de los pacientes tenían antecedente de adicción a drogas por vía parenteral (42%), además de presentarse en edades más jóvenes. Esto concuerda con la mayoría de artículos publicados sobre endocarditis por este microorganismo (16,17).

Con respecto a la comparación entre las endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos y estreptococos orales del grupo *viridans*, observamos que el primer grupo presentaba con menor frecuencia una cardiopatía predisponente, desarrollando una clínica más aguda y un mayor número de complicaciones tanto a nivel cardíaco como sistémico. No existen publicaciones en la literatura que comparen las endocarditis causadas por estos dos grupos de microorganismos. Lefort *et al.* publicaron en 2002 un artículo en el que se comparaban las endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos con las causadas por estreptococos del grupo *milleri* (7). Pese a que no son estudios comparables, ya que los estreptococos orales del grupo *viridans* comprenden un grupo más amplio, en dicho trabajo se observó también que las endocarditis causadas por estreptococos del grupo beta-hemolítico se daban en pacientes más jóvenes, presentaban un curso más agudo, con mayor número de complicaciones, mayor necesidad de intervención quirúrgica y mortalidad más elevada.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera es que al tratarse de una cohorte en la que se recogen pacientes de hospitales con cirugía cardíaca podría no ser representativo de toda la población. El segundo es que, pese a tratarse de un estudio multinacional, el número de endocarditis por *S. pyogenes* es bajo. De todas maneras, esta entidad es poco frecuente. Además no disponemos de información sobre el tratamiento médico de los pacientes, lo que no nos permite sacar conclusiones sobre el uso de los diferentes regímenes terapéuticos y del uso de los aminoglicósidos.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio aporta las siguientes conclusiones:

- 1) La endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos se presenta de manera aguda, habiéndose observado una duración de los síntomas previos al diagnóstico inferior a un mes en la mayoría de los casos.
- 2) La endocarditis infecciosa causada por estreptococos beta-hemolíticos presenta un curso agresivo, desarrollando frecuentemente complicaciones tanto cardíacas como sistémicas.
- 3) La endocarditis por estreptococos beta-hemolíticos requiere en un número importante de casos manejo combinado médico y quirúrgico.
- 4) La gravedad de esta enfermedad hace que sea importante un diagnóstico precoz de cara a evaluar rápidamente la necesidad de una intervención quirúrgica.
- 5) A pesar de un manejo de los pacientes en centros con experiencia en esta enfermedad, la mortalidad de la misma sigue siendo muy elevada
- 6) Al comparar las endocarditis causadas por estreptococos betahemolíticos con las producidas por estreptococos orales del grupo *viridans* se detectan marcadas diferencias en las características demográficas, clínicas y evolutivas, teniendo estas últimas un claro mejor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sendi P, Ericsson M, Olaison L. Infective endocarditis caused by Group B Streptococcus: The role of aminoglycoside-combination. *J Infect.* 2012;64(1):127–9.
2. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):276–86.
3. Baddour LM, Bisno AL. Infective endocarditis complicating mitral valve prolapse: epidemiologic, clinical, and microbiologic aspects. *Rev Infect Dis.* 1986;8(1):117–37.
4. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288(1):75–81.
5. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J.* 1995;16(3):394–401.
6. Kurland S, Enghoff E, Landelius J, Nyström SO, Hambraeus A, Friman G. A 10-year retrospective study of infective endocarditis at a university hospital with special regard to the timing of surgical evaluation in *S. viridans* endocarditis. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(1):87–91.
7. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillevin L, Mainardi J-L. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France *Arch Intern Med.* 2002;162(21):2450–6.
8. Baddour LM. Infective endocarditis caused by beta-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):66–71.
9. Ivanova Georgieva R, García López MV, Ruiz-Morales J, Martínez-Marcos FJ, Lomas JM, Plata A, et al. *Streptococcus agalactiae* left-sided infective endocarditis. Analysis of 27 cases from a multicentric cohort. *J Infect.* 2010;61(1):54–9.
10. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis.* 2002;34(12):1576–84.
11. Pringle SD, McCartney AC, Marshall DA, Cobbe SM. Infective endocarditis caused by *Streptococcus agalactiae*. *Int J Cardiol.* 1989;24(2):179–83.
12. Marron A, Carratalà J, Peña C, Rosón B, Tubau F, Ruff G. [Endocarditis caused by group B streptococci in adults]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997;15(3):147–50.

13. Rollán MJ, San Román JA, Vilacosta I, Sarriá C, López J, Acuña M, et al. Clinical profile of *Streptococcus agalactiae* native valve endocarditis. *Am Heart J*. 2003;146(6):1095–8.
14. Rodríguez-Granger J, Ruiz-López F, Camacho-Muñoz E, Turiño J, Sampedro A, Miranda C. [*Streptococcus agalactiae* infective endocarditis]. *Enferm Infecc Microbiol. Clin*. 2006;24(6):379–81.
15. Hurtado-Carrillo L, Hermida JM, Centella T, Dronda F. [Infective endocarditis due to *Streptococcus agalactiae*: clinical profile of an eight-case series]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(1):56–7.
16. Watanakunakorn C. Endocarditis due to beta-hemolytic streptococci. *Chest*. 1992;102(2):333–4.
17. Burkert T, Watanakunakorn C. Group A streptococcus endocarditis: report of five cases and review of literature. *J Infect*. 1991;23(3):307–16.
18. Ramirez CA, Naraqi S, McCulley DJ. Group A beta-hemolytic streptococcus endocarditis. *Am Heart J*. 1984;108(5):1383–6.
19. Cooper MJ, Silverman NH, Huey E. Group A beta-hemolytic streptococcal endocarditis precipitating rupture of sinus of Valsalva aneurysm: evaluation by two-dimensional, Doppler, and contrast echocardiography. *Am Heart J*. 1988;115(5):1132–4.
20. Branch J, Suganami Y, Kitagawa I, Stein GH, Tanaka E. A rare case of group A streptococcal endocarditis with absence of valvular vegetation. *Intern Med* 2010;49(15):1657–61.
21. Spoladore R, Agricola E, D'Amato R, Durante A, Fragasso G, Margonato A. Isolated native tricuspid valve endocarditis due to group A beta-hemolytic *Streptococcus* without drug addiction. *J Cardiovasc Med*. 2010
22. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633–8.
23. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(2):255–272, vii.
24. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007 1;44(3):364–72.
25. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis:

use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010;121(8):1005–13.

26. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta J-P, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2027–33.

TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y por otros estreptococos beta- hemolíticos.

	<i>S. pyogenes</i> (n:11)	<i>S. agalactiae</i> (n: 95)	Otros beta- hemolíticos (n: 41)	P
Sexo masculino	8/11 (72,7%)	56/95 (58,9%)	29/41 (70,7%)	0,338
Edad, años (mediana, RIC)	31,1 (25,6-68,7)	60,4 (47,9-73,5)	54,5 (41,7-67,1)	0,042
Diabetes mellitus	0/11 (0%)	19/95 (20%)	6/40 (15%)	0,467
Neoplasia	0/11 (0%)	11/95 (11,6%)	6/40 (15%)	0,389
Enfermedad hepática	0/6 (0 %)	5/42 (11,9%)	1/18 (5,6%)	0,529
Insuficiencia renal crónica	0/6 (0%)	5/42 (11,9%)	3/18 (16,7%)	0,555
Infección por el VIH	1/11 (9,1%)	4/95 (4,2%)	0/41 (0%)	0,263
Uso de drogas por vía parenteral	5/11 (45%)	3/95 (3,1%)	8/39 (20,5%)	<0,0005
Enfermedad cardiaca congénita	0/11 (0%)	3/92 (3,3%)	8/39 (20,5%)	0,002
Predisposición sobre válvula nativa	2/11 (18,2%)	15/95 (15,8%)	11/41 (26,8%)	0,521
Historia de endocarditis previas	1/11 (9%)	5/95 (5,3%)	5/41 (12,2%)	0,638
Portador de marcapasos	0/5 (0%)	5/57 (8,8%)	5/24 (20,8%)	0,213

RIC: Rango intercuartílico

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 2. Focos de origen y presentación clínica de las endocarditis infecciosas causadas por *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y otros estreptococos beta-hemolíticos.

	<i>S. pyogenes</i> n=11	<i>S. agalactiae</i> n=95	Otros beta-hemolíticos n=41	P
Lugar de adquisición				
-Comunitaria	11/11 (100%)	89/95 (93,7%)	39/40 (97,5%)	0,962
Tipo de válvula afectada				
-Nativa	9/11 (81,8%)	76/94 (80,9%)	29/41 (70,7%)	0,422
Duración de los síntomas				
-<1 mes	10/10 (100%)	81/93 (87,1%)	36/41 (87,8%)	0,550
Fiebre (T ^a >38°C)	11/11 (100%)	91/92 (98,9%)	38/40 (95%)	0,311
Nódulos de Osler	1/11 (9,1%)	1/94 (1,1%)	2/41 (4,9%)	0,353
Hemorragias conjuntivales	0/10 (0%)	6/94 (6,4%)	5/41 (12,2%)	0,595
Manchas de Roth	0/10 (0%)	2/94 (2,1%)	1/41 (2,4%)	0,688
Esplenomegalia	2/11 (18,2%)	7/95 (7,4%)	5/41 (12,2%)	0,714
Lesiones de Janeway	2/10 (20%)	1/94 (1,1%)	3/41 (7,3%)	0,025
Hemorragias en astilla	1/10 (10%)	6/94 (6,4%)	4/41 (9,8%)	0,898
Eventos embólicos vasculares	4/5 (80%)	14/21 (66,7%)	8/10 (80%)	0,679
PCR elevada	10/11 (90,9%)	63/92 (68,5%)	32/40 (80%)	0,415
VSG elevada	7/11 (63,6%)	58/92 (63%)	24/40 (60%)	0,932
Factor reumatoide	2/11 (18,2%)	4/91 (4,4%)	3/40 (7,5%)	0,466

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Tabla 3. Hallazgos ecocardiográficos basales de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y otros estreptococos beta-hemolíticos.

	<i>S. pyogenes</i> n=11	<i>S. agalactiae</i> n=95	Otros beta-hemolíticos n=41	P
ETT realizado	11/11 (100%)	84/95 (89,4%)	37/39 (94,9%)	0,337
ETE realizado	6/11 (54,5%)	70/92 (76,1%)	33/39 (84,6%)	0,110
Nueva regurgitación valvular (moderada o grave)	8/11 (72,7%)	59/94 (62,8%)	25/39 (64,1%)	0,809
Regurgitación según la válvula				
-Aórtica	2/11 (18,2%)	20/92 (21,7%)	15/39 (38,5%)	0,113
-Mitral	5/11 (45,5%)	42/92 (45,6%)	11/39 (28,2%)	0,169
-Tricúspide	1/11 (9,1%)	4/92 (4,3%)	1/39 (2,6%)	0,634
Presencia de vegetaciones	9/11 (81,8%)	92/94 (97,9%)	32/39 (82,1%)	0,003
Vegetaciones según la válvula				
-Aórtica	3/11 (27,3%)	33/93 (35,5%)	12/39 (30,8%)	0,784
-Mitral	4/11 (36,4%)	55/93 (59,1%)	17/39 (43,6%)	0,134
-Tricúspide	1/11 (9,1%)	10/93 (10,8%)	2/39 (5,1%)	0,591
Otras localizaciones de vegetaciones				
-Cuerdas tendinosas	1/11 (9,1%)	0/93 (0%)	1/39 (2,6%)	0,139
-Miocardio	1/11 (9,1%)	2/93 (2,2%)	0/39 (0%)	0,178
-Dispositivo intracardiaco	0/11 (9,1%)	2/93 (2,2%)	5/39 (12,8%)	0,026

Complicación paravalvular				
-Todas	3/11 (27,3%)	25/94 (26,6%)	9/39 (23,1%)	0,907
-Perforación	1/11 (9,1%)	13/93 (14%)	2/38 (5,3%)	0,349
-Absceso	2/11 (18,2%)	18/93 (19,4%)	6/38 (15,8%)	0,892
-Fístula intracardiaca	0/11 (0%)	1/93 (1,1%)	0/38 (0%)	0,767
Complicación paravalvular en endocarditis protésica	1/1 (100%)	2/15 (13,3%)	1/9 (11,1%)	0,064

ETT: Ecocardiograma transtorácico

ETE: Ecocardiograma transesofágico

Tabla 4. Complicaciones basales de los pacientes con endocarditis infecciosa por *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y otros estreptococos beta-hemolíticos.

	<i>S. pyogenes</i> n=11	<i>S. agalactiae</i> n=95	Otros beta-hemolíticos n=41	P
Complicaciones cardíacas:				
-Total	6/11 (54,5%)	44/94 (46,8%)	18/39 (46,2%)	0,878
-Insuficiencia cardíaca.	5/11 (45,5%)	31/95 (32,6%)	14/40 (35%)	0,784
-NYHA grados II-IV	4/10 (40%)	21/92 (22,8%)	10/38 (26,3%)	0,480
-Complicaciones sépticas paravalvulares.	2/11 (18,2%)	24/93 (25,8%)	6/39 (15,4%)	0,399
Complicaciones sistémicas:				
-Sistema nervioso central	0/11 (0%)	29/95 (30,5%)	11/41 (26,8%)	0,098
-Isquémico	0/5 (0%)	19/68 (27,9%)	10/29 (34,5%)	0,284
-Hemorrágico	0/5 (0%)	7/68 (10,3%)	1/29 (3,4%)	0,414
-Embolización (diferente a ictus)				
-Todos	6/11 (54,5%)	28/92 (30,4%)	15/40 (37,5%)	0,447
-Riñón	1/3 (33,3%)	3/95 (3,2%)	2/41 (4,9%)	0,061
-Empeoramiento de la función renal	0/6 (0%)	3/42 (7,1%)	1/18 (6%)	0,501
Bacteriemia persistente	0/11 (0%)	2/94 (2,1%)	2/40 (5%)	0,685

NYHA: New York Heart Association

Tabla 5. Tratamiento (médico y quirúrgico) y resultados basales de los pacientes con endocarditis infecciosa por *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y otros estreptococos beta- hemolíticos.

	<i>S. pyogenes</i> n=11	<i>S. agalactiae</i> n=95	Otros beta- hemolytic n=41	P
CMI a la penicilina				
Sensible	10/11 (90,9%)	84/91 (92,3%)	35/38 (92,1%)	0,447
Intermedia	0/11	1/91 (1,1%)	0/38	
Resistente	1/11 (9,1%)	0/91	0/38	
Cirugía indicada	4/6 (67%)	22/42 (57,2%)	9/18 (50%)	0,755
Cirugía realizada				
-Total	6/11 (54,5%)	52/95 (54,7%)	15/41 (36,6%)	0,143
-Nativas	4/9 (44,4%)	41/76 (53,9%)	10/29 (34,5%)	0,198
-Protésicas	1/1 (100%)	9/16 (56,3%)	4/9 (44,4%)	0,545
Mortalidad intrahospitalaria				
-Total	2/11 (18,2%)	19/95 (20%)	6/41 (14,6%)	0,759
-Cirugía realizada	0/6 (0%)	12/52 (23,1%)	2/15 (13,3%)	0,322
Mortalidad acumulada al año				
-Total	1/6 (17%)	8/75 (11%)	4/31 (13%)	0,364
-Cirugía realizada	1/5 (20%)	4/40 (10%)	1/11 (9,1%)	0,627
Recaída	0/6 (0%)	0/73 (0%)	2/30 (6,7%)	0,111

CMI: Concentración mínima inhibitoria

Tabla 6. Diferencias en las características basales de los pacientes con endocarditis infecciosa por estreptococos beta-hemolíticos (EBH) en relación con las causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* (EGV).

	Endocarditis infecciosa por EBH n=147	Endocarditis infecciosa por EGV n= 823	P
Sexo masculino	93/147 (63,3%)	585/823 (71,1%)	0,057
Edad, años (mediana, RIC)	57,4 (44,0-71,2)	55,5 (3,.8-70,3)	0,229
Diabetes mellitus	25/146 (17,1%)	90/822 (10,9%)	0,098
Neoplasia	17/146 (11,6%)	67/821 (8,2%)	0,167
Enfermedad hepática	6/66 (9,1%)	34/335 (10,1%)	0,793
Insuficiencia renal crónica	8/66 (12,1%)	38/341 (11,1%)	0,818
Infección por el VIH	5/147 (3,4%)	9/814 (1,1%)	0,096
Uso de drogas por vía parenteral	8/147 (5,5%)	43/819 (5,3%)	0,760
Enfermedad cardiaca congénita	11/142 (7,7%)	153 (19,3%)	0,002
Predisposición sobre válvula nativa	28/147 (19%)	381/821 (4,.4%)	<0,0005
Historia de endocarditis previa	11/147 (7,5%)	86/823 (10,4%)	0,473
Portador de marcapasos	10/86 (11,6%)	23/533 (4,3%)	0,016

RIC: Rango intercuartílico

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 7. Diferencias en la fuente de infección y presentación clínica de los pacientes con endocarditis infecciosa por estreptococos beta-hemolíticos (EBH) en relación con las causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* (EGV).

	Endocarditis infecciosa por EBH n=147	Endocarditis infecciosa por EGV n= 823	P
Lugar de adquisición			
-Comunitaria	4/146 (2,7%)	41/818 (5%)	0,231
Tipo de válvula afectada			
-Nativa	114/146 (78,1%)	641/792 (80,9%)	0,555
Duración de los síntomas			
-<1 mes	127/144 (88,2%)	423/780 (54,2%)	<0,0005
Fiebre (T ^a >38°C)	140/143 (9,9%)	691/757 (91,3%)	0,024
Nódulos de Osler	4/146 (2,7%)	22/788 (2,8%)	0,165
Hemorragias conjuntivales	11/145 (7,6%)	33/789 (4,2%)	0,205
Manchas de Roth	3/145 (2,1%)	17/789 (2,2%)	0,957
Esplenomegalia	14/147 (9,5%)	108/791 (13,7%)	0,072
Lesiones de Janeway	6/145 (4,1%)	27/788 (3,4%)	0,121
Hemorragias en astilla	11/145 (7,6%)	70/789 (8,9%)	0,878
Eventos embólicos vasculares	26/36 (72,2%)	52/94 (55,3%)	0,078
PCR elevada	105/143 (73,4%)	553/800 (69,1%)	0,178
VSG elevada	89/143 (62,2%)	514/805 (63,9%)	0,581
Factor reumatoide	9/142 (6,3%)	45/781 (5,8%)	0,100

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Tabla 8. Diferencias en los hallazgos ecocardiográficos de los pacientes con endocarditis infecciosa por estreptococos beta-hemolíticos (EBH) en relación con las causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* (EGV).

	Endocarditis infecciosa por EBH n=147	Endocarditis infecciosa por EGV n= 823	P
ETT realizado	132/144 (91,7%)	702/806 (87,1%)	0,123
ETE realizado	109/142 (76,8%)	597/803 (74,3%)	0,542
Nueva regurgitación valvular (moderada o grave)			
-Total	93/147 (63,3%)	584/820 (71,2%)	0,077
Regurgitación según la válvula			
-Aórtica	38/145 (2,2%)	302/811 (37,2%)	0,021
-Mitral	58/145 (40%)	344/809 (42,5%)	0,524
-Tricúspide	6/145 (4,1%)	39/804 (4,9%)	0,538
Presencia de vegetaciones	136/147 (92,5%)	705/821 (85,9%)	0,084
Vegetaciones según la válvula			
-Aórtica	77/146 (52,7%)	384/816 (47,1%)	0,334
-Mitral	50/146 (34,2%)	355/818 (43,4%)	0,084
-Tricúspide	13/146 (8,9%)	30/812 (3,7%)	0,014
Otras localizaciones de vegetaciones			
-Cuerdas tendinosas	2/146 (1,4%)	9/812 (1,1%)	0,959
-Miocardio	3/146 (2,1%)	31/812 (3,8%)	0,393
-Dispositivo intracardiaco	7/146 (4,8%)	8/812 (1%)	0,002

Complicación paravalvular			
-Todas	38/147 (25,9%)	186/817 (22,8%)	0,557
-Perforación	17/145 (11,7%)	86/811 (10,6%)	0,845
-Absceso	26/145 (17,9%)	108/811 (13,3%)	0,311
-Fístula intracardiaca	1/145 (0,7%)	21/811 (2,6%)	0,282
Complicación paravalvular en endocarditis protésica	4/26 (15,4%)	40/128 (31,3%)	0,228

ETT: Ecocardiograma transtorácico

ETE: Ecocardiograma transesofágico

Tabla 9. Diferencias en las complicaciones de los pacientes con endocarditis infecciosa por estreptococos beta-hemolíticos (EBH) en relación con las causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* (EGV).

	Endocarditis infecciosa por EBH n=147	Endocarditis infecciosa por EGV n= 823	P
Complicaciones cardíacas:			
-Total	68/144 (47,2%)	332/803 (41,3%)	0,189
-Insuficiencia cardíaca.	50/146 (34,2%)	232/811 (28,6%)	0,106
-NYHA grado II-IV	35/140 (25%)	139/789 (17,6%)	0,039
-Complicaciones sépticas paravalvulares.	32/143 (22,4%)	164/799 (20,5%)	0,615
Complicaciones sistémicas:			
-Sistema nervioso central	40/147 (27,2%)	118/812 (14,5%)	<0,0005
-Isquémico	29/102 (28,4%)	75/528 (14,2%)	<0,0005
-Hemorrágico	8/102 (7,8%)	33/528 (6,3%)	0,550
-Embolización (diferente a ictus)			
-Todos	49/143 (34,3%)	147/811 (18,1%)	<0,0005
-Riñón	6/147 (4,1%)	14/823 (1,7%)	<0,0005
-Aneurisma micótico extracardiaco	0/145 (0%)	20/810 (2,5%)	0,150
-Empeoramiento de la función renal	4/66 (6,1%)	22/334 (6,6%)	0,984
Bacteriemia persistente	4/145 (2,8%)	20/806 (2,5%)	0,825

NYHA: New York Heart Association

Tabla 10. Diferencias en el tratamiento (médico y quirúrgico) y resultados de los pacientes con endocarditis infecciosa por estreptococos beta-hemolíticos (EBH) en relación con las causadas por estreptococos orales del grupo *viridans* (EGV).

	Endocarditis infecciosa por EBH n=147	Endocarditis infecciosa por EGV n= 823	P
CMI a la penicilina			
Sensible	129/140 (92,1%)	646/793 (81,5%)	0,001
Intermedia	1/140 (0,7%)	93/793 (11,7%)	
Resistente	1/140 (0,7%)	16/793 (2%)	
Cirugía indicada	37/66 (56,1%)	206/331 (62,2%)	0,347
Cirugía realizada			
-Total	73/147 (49,7%)	393/819 (48%)	0,856
-Nativas	55/114 (48,2%)	311/639 (48,7%)	0,910
-Protésicas	14/26 (53,8%)	58/128 (45,3%)	0,427
Mortalidad intrahospitalaria			
-Total	27/147 (18,4%)	68/823 (8,3%)	0,001
-Válvula nativa	18/114 (15,8%)	48/641 (7,5%)	0,014
-Válvula protésica	9/26 (34,6%)	16/130 (12,3%)	0,017
Mortalidad acumulada al año			
-Total	13/112 (11,6%)	60/110 (9,1%)	0,679
-Cirugía realizada	6/56 (10,7%)	22/320 (6,9%)	0,595
Recaída	2/106 (1,9%)	25/574 (4,4%)	0,305

ANEXO 2