

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD
INTERNACIONAL
TRABAJO FIN DE MÁSTER

Curso académico 2021-2022

**Análisis del riesgo de Endocarditis Infecciosa en bacteriemias
por *Streptococcus* spp.**

Autor:

Pedro Manuel García Ceberino.

Residente de Medicina Interna. Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Tutores:

Francisco Anguita Santos.

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Jara Llenas García.

Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Vega Baja, Alicante.

Profesora asociada Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional.

Resumen

Introducción: El diagnóstico de la endocarditis infecciosa (EI) sigue siendo un reto. Recientemente, se han desarrollado diferentes scores para guiar la necesidad de realizar una ecocardiografía en bacteriemias por gram positivos: PREDICT, VIRSTA o POSITIVE (*S.aureus*), NOVA y DENOVA (*Enterococcus* spp.). El score HANDOC es el único elaborado para bacteriemia por estreptococos no beta-hemolíticos (ENBH). El objetivo de este estudio es validar el HANDOC *score* en una cohorte externa y comprobar si el DENOVA tiene utilidad en bacteriemias por ENBH.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico que incluye pacientes con bacteriemia por estreptococos entre 2017 y 2021 de dos centros españoles. Los casos de EI se han clasificado acorde los criterios de Duke. Solo las bacteriemias por ENBH han sido considerados para la validación del HANDOC *score* y para del DENOVA score.

Resultados: De los 315 pacientes identificados con bacteriemia por estreptococos, 33 cumplían criterios de Duke para EI (10.47%). Para los 280 pacientes con ENBH, utilizando un punto de corte de ≥ 3 el HANDOC score tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 59%, mientras que el DENOVA score 92% y 94% respectivamente.

Conclusiones: Ambos scores son herramientas útiles para identificar el riesgo de EI en bacteriemia por ENBH, y podrían ser utilizados en la práctica clínica para ayudar en la toma de decisiones sobre la realización de ecocardiografía.

Palabras claves: Estreptococos no beta-hemolíticos, Endocarditis Infecciosa, Riesgo, Ecocardiografía, score.

Abstract

Introduction: *Infective endocarditis (IE) diagnosis is challenging. In the last years, different scores have been developed to guide the need of echocardiography in gram-positive bacteraemias. PREDICT, VIRSTA or POSITIVE scores were designed for S.aureus, while NOVA and DENOVA scores were validated for Enterococcus spp.. HANDOC score is the only one developed for non- β -haemolytic streptococci (NBHS). The aim of this study is to validate HANDOC in an external cohort and to study DENOVA score utility in NBHS bacteriemia.*

Methods: *Multicenter retrospective study including patients with Streptococcus spp. bacteraemia between 2017 and 2021 in two Spanish centers. IE cases were classified according Duke's criteria. Only patients with NBHS were included for HANDOC score and DENOVA score.*

Results: *Among 315 patients identified with Streptococcus spp. bacteraemia, 33 fulfilled Duke criteria for IE (10.47%). Using a cutoff of ≥ 3 , HANDOC score had a sensitivity of 97% and specificity of 59%, while DENOVA score had 92% and 94% respectively.*

Conclusions: *Both scores are useful tools to identify IE risk among patients with NBHS bacteraemia although DENOVA showed better specificity. These tests could be implemented in clinical practice to help guide echocardiography requirements.*

Key words: *Non- β -haemolytic streptococci, Infective endocarditis, Risk, Echocardiography, score.*

Abreviaturas

AP: Antecedente personal

AUC: Area Under the Curve, o área bajo la curva

CGP: Cocos gram positivos

CMI: Concentración mínima inhibitoria

DAI: Desfibrilador automático implantable

E: Especificidad

EI: Endocarditis Infecciosa

ENBH: Estreptococos no beta-hemolíticos

ETE: Ecografía transesofágica

ETT: Ecografía transtorácica

H^ªC: Historia clínica

HC: Hemocultivos

HCSC: Hospital Clínico San Cecilio.

HVB: Hospital de la Vega Baja.

IC: Intervalo de confianza

ICC: Índice de comorbilidad de Charlson

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

ROC: *Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor

S: Sensibilidad

S.: *Streptococcus o Staphylococcus*

Sp.: Especie

Spp: Subespecie

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	2
3. HISPÓTESIS.....	7
4. OBJETIVOS.....	7
5. METODOLOGÍA.....	7
6. RESULTADOS.....	11
7. DISCUSIÓN.....	16
8. CONCLUSIONES.....	22
9. BIBLIOGRAFÍA.....	23
10. APÉNDICES.....	26

1. INTRODUCCIÓN.

Las bacteriemias por estreptococos son una realidad constante en la práctica clínica diaria. Se trata de un género bacteriano heterogéneo, con diversas especies y subespecies, cada cual con implicaciones patogénicas diferentes. En concreto, una de las enfermedades clásicas y características de este género es la endocarditis infecciosa (EI).

El diagnóstico de la EI precisa de la realización de un estudio de imagen mediante una ecocardiografía realizada por cardiólogos/as. Esto conlleva aumento de costes, prolongación de los días de estancia y la incertidumbre clínica con la consecuente variabilidad terapéutica hasta que se confirma o se descarta la enfermedad. A esto se le añade que no todos los pacientes con bacteriemia por estreptococos necesitan de la realización de una ecocardiografía, pues no todos tienen el mismo riesgo de desarrollar esta complicación.

El riesgo de desarrollar una EI en contexto de bacteriemia por estreptococo no ha sido concretado hasta la fecha. De forma genérica, el riesgo depende fundamentalmente de la comorbilidad del paciente, particularmente de tener válvulas cardíacas enfermas o prótesis sustitutivas, así como de las diversas especies de estreptococos implicados.

No hay un perfil único de paciente que se beneficie de forma exclusiva de un estudio reglado para el despistaje de esta complicación, por lo que en los últimos años se han intentado definir las particularidades clínicas y microbiológicas que son ineludibles a la hora de decidir si hay que realizar una ecocardiografía diagnóstica.

En un intento de sintetizar todas estas variables se han conformado en los últimos años *scores* de riesgo para la toma de decisiones diagnósticas. Los *scores* son una traducción paramétrica de todo el conocimiento acumulado hasta la fecha, que permiten, en primera instancia, definir mejor el comportamiento de la bacteriemia por estreptococos y, en última instancia, esclarecer el riesgo de desarrollar EI en las diferentes situaciones clínicas para intentar sistematizar la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

2.1. Género *Streptococcus* spp.

Los estreptococos son un género bacteriano heterogéneo, con diversas especies y subespecies, esencialmente conocidos como cocos gram positivos (CGP); cocos (granos) que en la tinción de Gram se tiñen en azul oscuro o violeta (1). A nivel microscópico crecen a lo largo de un eje longitudinal que es lo que define el género; '*streptos*', que significa trenzado en griego. Esta es la característica fundamental que los diferencia de otro género mayoritario de CGP, los *Staphylococcus* spp., que crecen en forma de racimo.

La diferenciación de especies agrupadas en este género se ha dividido clásicamente por propiedades microbiológicas y por patrones de crecimiento. El sistema de clasificación más básico y aún vigente hoy día es el que diferencia las especies según los patrones de hemólisis: Hemólisis completa (β - betahemólisis), como por ejemplo *S. pyogenes* o *S. agalactiae*, hemólisis incompleta (α - alfa hemólisis) como por ejemplo *S. pneumoniae* y el amplio grupo categorizado hasta ahora como *S. viridans* (hemólisis en verde), y finalmente, ausencia de hemólisis (γ) que incluiría algunos estreptococos no patogénicos(1).

También es conocido el sistema Lancefield (A, B, C...), una clasificación serológica de los estreptococos basada en la capacidad antigénica de la pared celular(2). Anteriormente, los *Enterococcus* spp. se contemplaban en dicha clasificación (D) pero desde mediados de 1980 se clasifican en un género propio.

Hasta la última década, la identificación se realizaba en base a estas técnicas, que era la información básica que recibía el clínico para la toma de decisiones. Con el desarrollo de la biología molecular se fueron aclarando especies y subespecies concretas. Ha sido especialmente relevante el MALDI-TOF, por sus siglas en inglés de *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight*, técnica que consiste extraer la huella de péptidos propia de cada subespecie a través de la ionización, consiguiendo una identificación de cualquier grupo y especie bacteriana con una gran precisión (1–3).

Gracias a ésta y otras técnicas se han identificado de forma más precisa todo el género de estreptococos, quedando finalmente definidos en siete grandes grupos de especies (*Figura 1*): 'mitis', 'salivarius', 'anginosus', 'mutans', 'bovis', y 'pyogenic' (clásicamente betahemolíticos) (1,3,4).

2.2. Endocarditis Infecciosa.

Endocarditis es el daño, generalmente de causa bacteriana, del endocardio del corazón y, en particular, de las válvulas cardíacas (5), siendo el factor de riesgo fundamental tener una valvulopatía o prótesis valvular previa. El gran reto de la EI es el diagnóstico (6).

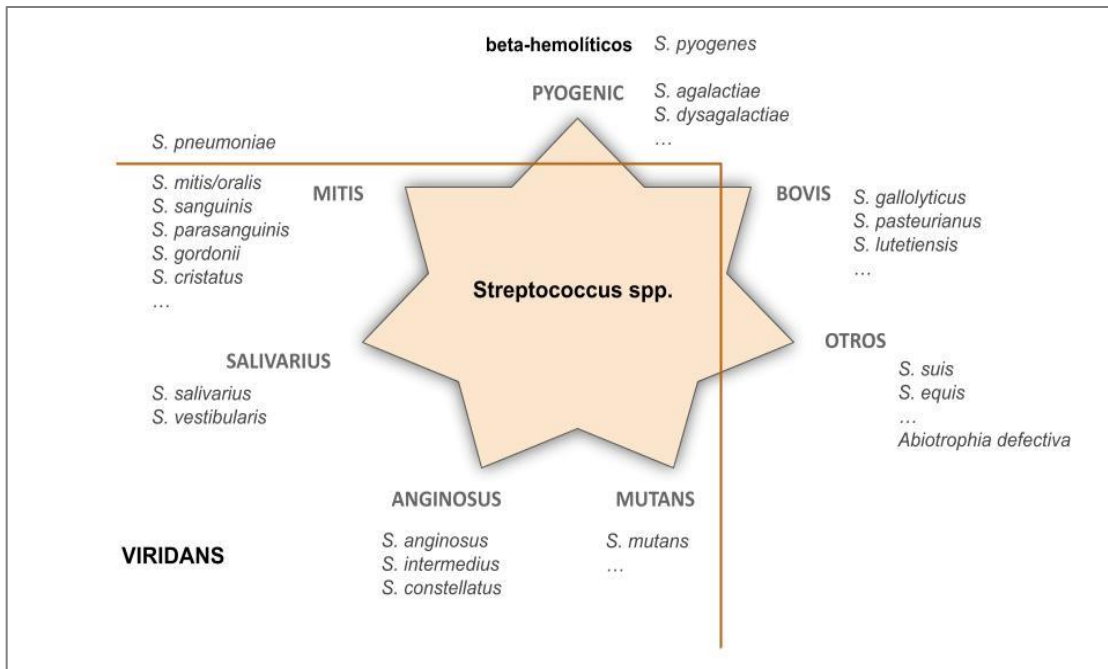


Figura 1: Representación esquemática de especies y subespecies de *Streptococcus spp.* Adaptada de Chamat-Hedemand S et al. (4).

Los dos pilares básicos del diagnóstico son el aislamiento microbiológico de la especie causal y la evidencia de lesión cardíaca mediante técnicas de imagen (7); la ecocardiografía transtorácica (ETT) como elemento básico y la ecocardiografía transesofágica (ETE) como herramienta avanzada, además de añadirse recientemente pruebas de imagen de radiología nuclear con el fin de confirmar el diagnóstico en casos dudosos (8). A estos dos pilares diagnósticos básicos se les añaden elementos clínicos y complicaciones propias de la EI (5). Esta suma de consideraciones diagnósticas están recogidas en los criterios de Duke, propuestos por David Durack en el pasado siglo (9), pero con vigencia actual. Permiten la clasificación de los casos de EI como confirmados o posibles, en función de la suma de criterios mayores o menores. Recientemente fueron modificados en 2015 por la *Sociedad Europea de Cardiología* (8). (Apéndice 2).

2.3. Cocos gram positivos y Endocarditis infecciosa – Scores de riesgo.

Las principales bacterias que causan EI son CGP. En este grupo hay tres grandes géneros de bacterias. Los *Staphylococcus spp.* (principalmente *S. aureus* y en menor medida *Staphylococcus coagulasa negativo*), *Enterococcus spp.* (especialmente *E. faecalis*), y los ya mencionados estreptococos.

Son estos tres géneros de bacterias los causantes del 60-70% de todas las EI (10,11), y hasta el 80% de las endocarditis con hemocultivos (HC) positivos (12). Hace unos años, las posibilidades de identificar el microorganismo causal eran menores (2,12), pero gracias al avance técnico se está acotando de forma más precisa la causa microbiológica (3,11). Las características y prevalencias de cada microorganismo están cambiando en las tendencias de las últimas décadas

(10,13). *S. aureus* suele ser la principal causa con una prevalencia en torno al 35-40% de todas las endocarditis con aislamiento microbiológico identificado (12–14). Con una proporción similar, los estreptococos le siguen con un 25% aproximadamente, aunque en algunas series puede ser el grupo predominante (13,15). La prevalencia de EI por estreptococos parece haber variado poco a pesar de la disminución valvulopatías reumáticas y de la introducción de la profilaxis antibiótica en procedimientos dentales en pacientes con cardiopatías de riesgo (16,17). Finalmente, con un 6-8% de prevalencia se encuentran los enterococos, que parecen haber aumentado por el envejecimiento de la población, así como por el implante de dispositivos cardíacos y aumento de procedimientos endovasculares (11,15,18).

La proporción de EI identificadas de entre todas las bacteriemias por estreptococos, es del 7.1%-7.3%. Estas cifras parten de registros recientes nórdicos (4,11). Especial interés tiene el registro llevado a cabo por *Chamat-Hedemand S et al.* en la revista *Circulation* (2020) donde realizan un desglose sistemático de la prevalencia a partir de HC. Conforman una clasificación pormenorizada del riesgo para cada especie y subespecie en función del número total de bacteriemias y la prevalencia relativa.

La bacteriemia más frecuente (4), pero con menor prevalencia (1.2 %) de EI, es la producida por *S. pneumoniae*. Otras bacteriemias también comunes, pero con una prevalencia de EI ligeramente mayor, son las producidas *S. anginosus* (4.8 %) y *S. salivarius* (5.8 %). El resto del grupo viridans tiene una prevalencia mayor; *S. mitis* (19.4 %), *S. bovis* (30.2 %), *S. sanguinis* (34.9 %), *S. mutans* y *gordonii* (ambos > 40 %). Para el grupo 'pyogenic' la prevalencia es dispar; *S. pyogenes* solo un 1.9 %, y el *S. agalactiae* o *S. dysgalactiae* un 6%.

Es el paso a la sangre de estos microorganismos desde su hábitat original lo que define la bacteriemia (1). Aun habiendo un foco infeccioso primario identificado el riesgo de EI existe (6). Dado que es la ecocardiografía la prueba inicial y más rentable para confirmar el diagnóstico de sospecha de EI (7), el clínico se encuentra habitualmente con bacteriemias por CGP y la consecuente decisión de realizar o no una ecocardiografía, en particular la ETE. Es por ello por lo que se han desarrollado *scores* (escalas) de riesgo para valorar el desarrollo de endocarditis en contexto de bacteriemia por CGP.

Para su conformación, se han recopilado las variables más significativas asociadas a endocarditis, obtenidas generalmente por análisis multivariante y regresión logística. Posteriormente, estas variables se ponderan y se les asigna un valor numérico simple de una cifra. La suma de estos valores numéricos asociados a cada variable es el resultado final del *score* y en función del punto de corte asignado al *score* se puede predecir con cierta potencia estadística la necesidad o no de realizar un estudio ecocardiográfico para ese contexto clínico particular.

Los primeros *scores* realizados fueron el NOVA (19) en 2014 para bacteriemias por *Enterococcus* spp. a partir de una serie española, y el PREDICT (20) en 2015 para bacteriemias por *S. aureus* a partir de una serie estadounidense. El *score* NOVA es el acrónimo de los cuatro ítems que lo componen; '*Number of blood cultures*', '*Origin unknown*', '*Valvular disease*', '*Auscultation of a heart murmur*'. El PREDICT es algo más complejo, donde puntúa fundamentalmente la adquisición comunitaria, patología cardíaca y la bacteriemia persistente (>72 horas). Cada uno

establece un punto de corte para definir la necesidad o no de estudio ecocardiográfico, en concreto de ETE (*Figura 2*).

<i>Staphylococcus aureus</i>	PREDICT	≥4
	VIRSTA	≥3
	POSITIVE	≥4
<i>Enterococcus spp.</i>	NOVA	≥4
	DENOVA	≥3
Estreptococos no beta-hemolíticos	HANDOC	≥3

Figura 2: Principales scores de riesgo con el microorganismo correspondiente y los puntos de corte.

Ambos estudios se validaron posteriormente con resultados similares (21–23), mientras que paralelamente se desarrollaban versiones mejoradas, como el *score* DENOVA (24), ideado para enterococos, que añade dos nuevas variables; ‘duración de síntomas mayor de siete días’ y ‘presencia de embolización’ (*Figura 3*). Además, igualmente se elaboraron para el *S. aureus* el VIRSTA (25) o el POSITIVE (26). Este último (año 2020) es el único de todos los scores propuestos hasta la fecha que tiene en cuenta los tiempos de positivización de los hemocultivos.

DENOVA score	
D	<i>Duration of symptoms</i> - Duración de los síntomas más de 7 días
E	<i>Embolism</i> - Embolismo
N	<i>Number of positive cultures > 50%</i> - Nº de hemocultivos positivos > 50%
O	<i>Origin unknown</i> – Origen desconocido
V	<i>Valvular disease</i> - Enfermedad valvular previa
A	<i>Auscultation of a heart murmur</i> – Auscultación de soplo cardíaco

Figura 3: Ítems del DENOVA score. Adaptado de Berge A et al. (24). Punto de corte validado; 3 puntos.

2.4. HANDOC score.

Las bacteriemias por estreptococos son la últimas en las que se indagó la opción de elaborar un *score* para discernir sobre la necesidad o no de realizar una ecocardiografía. Para ello se elaboró el *score* HANDOC (27) (2018). Como en los ejemplos anteriores, es un acrónimo de la letra principal que referencia a un ítem con asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de endocarditis en contexto de bacteriemia (*Figura 4*). Para facilitar el uso del *score* decidieron asignar automáticamente 1 punto a cada variable que lo compone.

Como particularidad añadida de gran interés, calcularon las especies que más se asociaban significativamente a EI. Hay que destacar, que solo tuvieron en cuenta las bacteriemias producidas por estreptococos no beta-hemolíticos (ENBH), excluyendo *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. dysagalactiae* por su baja probabilidad de desarrollar endocarditis. Por otro lado, dentro del grupo de ENBH, se excluyó *S. pneumoniae* por su mínima prevalencia de endocarditis (4,28).

Dentro de las especies seleccionadas como ENBH, destacaron por su alta prevalencia relativa de EI el *S. mutans*, *S. bovis* y el *S. sanguinis*, siendo las especies a las que se les asignaba 1 punto en la variable 'Aetiology'. Por otro lado, el *S. anginosus* tenía una asociación negativa con endocarditis, por lo que se asignó - 1 punto en dicha variable.

El score se validó inicialmente en la propia cohorte a partir de la cual se creó, donde se diferenciaba de forma contundente a pacientes con endocarditis (26 pacientes) de los que no tenían con seguridad (197 pacientes). Se estableció el punto de corte entre 2 y 3 puntos, con el fin de valorar el comportamiento del score a la hora de predecir o no la probabilidad de EI. Se obtuvo una sensibilidad (S) del 100% (Intervalo de confianza [IC] 95 %, 88-100 %) y una especificidad (E) del 73 % (IC 95 %, 67-88 %), con un área bajo la curva de 0.96, en el análisis de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor). El valor predictivo positivo (VPP) fue de 23 % y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 100 %.

Se realizó una validación en una segunda cohorte de 399 pacientes también publicada en el mismo artículo. Se estableció como punto de corte ≥ 3 puntos del score. Los resultados fueron similares, con una sensibilidad del 100 % (IC 95%, 91-100 %) con una especificidad del 76% (IC 95%, 71-81 %). Los autores establecen que si la decisión de realizar o no ecografía hubiese estado guiada por el score se hubiesen ahorrado un 11 % de estudios ecográficos (no diferencian con exactitud entre ETE o ETT), con margen de seguridad de no obviar ningún caso de endocarditis.

HANDOC score

H	<i>Heart murmur or valvular disease</i> Soplo en la auscultación o enfermedad valvular previa	+ 1
	A	Aetiology - Etiología
<i>Streptococcus mutans, S.bovis y el S.sanguinis</i>		+ 1
	<i>Streptococcus anginosus</i>	- 1
N	<i>Number of cultures ≥ 2</i> Aislamiento en ≥ 2 botes de hemocultivos	+ 1
D	<i>Duration of symptoms</i> Duración de los síntomas más de 7 días	+ 1
O	<i>Only one species</i> Aislamiento de una única especie en los hemocultivos	+ 1
C	<i>Community acquired</i> Adquirido en la comunidad	+ 1

Figura 4: Ítems del HANDOC score. Adaptado de Sunnerhagen T. (11)

La única validación externa del score HANDOC se llevó a cabo en 2019 con otra cohorte, pero del mismo grupo investigador (29). Presentaron un número de pacientes mucho menor (N=68), un número relativo de EI alto (16 confirmadas) y un grupo donde no se pudo excluir EI de forma fehaciente clasificados como 'desconocidos' (6 pacientes). Con un punto de corte ≥ 3 puntos, se obtuvo una S del 100% (IC 95%, 79-100 %) y una E del 62 % (IC 95 %, 47-75 %). Incluyendo los pacientes 'desconocidos' en el análisis la especificidad fue del 59 %.

Paralelamente, el mismo grupo sueco (2019) intentó establecer la utilidad de los scores HANDOC, NOVA y DENOVA (30) para el grupo de microorganismos categorizados como *Streptococcus*-like (*Abiotrophia*, *Aerococcus*, *Gemella*, *Granulicatella*), siendo parte de los

mismos parecido al grupo definido como 'Otros' en la publicación de *Circulation*. Para los puntos de corte de cada *score* se obtuvieron sensibilidades y especificidades similares. Lo interesante de este artículo, a pesar de ser especies muy poco frecuentes, es haber puesto de manifiesto la relevancia de enfrentar dos *scores* tan potentes como el DENOVA y el HANDOC.

3. HIPÓTESIS.

Los *scores* de riesgo de endocarditis infecciosa son una herramienta válida para identificar la necesidad de estudio ecocardiográfico en bacteriemias por estreptococos no betahemolíticos en una cohorte de pacientes del sur de España.

4. OBJETIVOS.

4.1. Objetivo principal.

- Validación externa del HANDOC *score* usando una cohorte de bacteriemias por estreptococos no betahemolíticos.

4.2. Objetivos secundarios.

- Descripción de bacteriemias por estreptococos.
- Identificación de nuevos factores de riesgo para el desarrollo de EI.
- Validación externa del DENOVA *score* por primera vez para estreptococos no betahemolíticos y compararlo con el HANDOC *score*.
- Validación externa del HANDOC *score* según subespecies de estreptococos en nuestra cohorte.
- Cálculo del número de ecocardiogramas evitados aplicando el HANDOC *score*.

5. METODOLOGÍA.

5.1. Diseño.

Estudio observacional retrospectivo de todas las bacteriemias por estreptococos de dos centros hospitalarios de segundo nivel ubicados en el sur de España.

5.2. Criterios de inclusión; sujetos y ámbito de estudio.

Se han incluido todas las bacteriemias por estreptococos identificadas por hemocultivo desde el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2021 en pacientes mayores de 16 años del Hospital Clínico San Cecilio de Granada y del Hospital Vega Baja de Alicante.

5.3. Criterios de exclusión.

Atendiendo a revisiones previas de la literatura y experiencia bien establecida se han establecido los siguientes criterios de exclusión:

- Bacteriemias por especies con una prevalencia muy baja de EI (4,28); *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*. En lo relativo al resto de bacteriemias producidas por el resto de subespecies betahemolíticas (esencialmente *S. agalactiae* y *S. dysagalactiae*), las hemos considerado en el análisis descriptivo general por dos motivos; en el análisis publicado en *Circulation* (4) tienen un riesgo relativo de EI al menos intermedio, por lo que dichas subespecies también suscitan la duda en la práctica diaria de cuándo realizar una ecocardiografía. Sin embargo, siendo consecuentes con el HANDOC score no se incluyeron en el análisis y validación inicial del mismo (n=280).
- Bacteriemias sin una identificación mínima. Muchas de las bacteriemias están identificadas por especies o subespecies por técnicas moleculares; espectrometría de masas (MALDI-TOF) principalmente, hibridación in situ (Accelerate) o por amplificación nucleica (reacción en cadena de la polimerasa/PCR/Multiplex/SeptiFast). Las bacteriemias sin una identificación mínima por especie o bien si no han sido denominadas al menos como *Streptococcus viridans* no serán consideradas, no solo por no poder agruparlas, sino en pos de tener la certeza microbiológica de trabajar únicamente con estreptococos.
- Bacteriemias por múltiples especies; no han sido excluidos pacientes con aislamientos de varias especies, ya sean CGP, incluidos otros estreptococos, gram negativos u hongos, sin embargo, sí quedan excluidos aquellos casos de EI o EI posible en los habiendo dos aislamientos diferentes la patocronía y evolución pudieran hacer dudar sobre cuál es el microorganismo patogénico real.
- Bacteriemias asociadas a pacientes con procesos patológicos de base muy avanzados en fase de terminalidad y cuyo ingreso fue en planta de hospitalización convencional (no cuidados intensivos ni cirugía) con medidas terapéuticas conservadoras y de una duración <72 horas hasta el exitus.

5.4. Variables y Recogida de datos.

Los pacientes se han seleccionado usando el registro informatizado de bacteriemias de los laboratorios de Microbiología de ambos hospitales (GestLab®). No ha habido cálculo del tamaño muestral pues se han incluido todas las bacteriemias consecutivas recogidas en los registros del Servicio de Microbiología que hayan cumplido los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para el periodo referido. Para cada paciente se ha establecido un periodo de seguimiento virtual en la historia digital de 1 año, con el fin de establecer las mortalidad asociada y de buscar posibles diagnósticos de EI en el periodo de 12 meses tras la primera bacteriemia. Las variables analizadas de todos los pacientes con bacteriemia se han recopilado de sus respectivas historias clínicas electrónicas; Diraya-Clínico® en el Hospital Clínico San Cecilio y el Orion-Clinic® en el Hospital de la Vega Baja. Las variables recogidas vienen expuestas en el Apéndice 3.

5.5. Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios. La recogida de los datos se realizó de acuerdo a lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Todos los pacientes fueron anonimizados y los datos han sido codificados de manera que a cada paciente se le ha asignado un código de estudio. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética local del Hospital Clínico San Cecilio con el código TFM-Strepto-2022 que se adjunta (*Apéndice 1*), además de la autorización del centro y del Hospital Vega Baja.

5.6. Definiciones y consideraciones.

- **Bacteriemia:** Definida como el aislamiento de alguna especie de estreptococo en cualquier número de botes de HC independientemente del número de horas de crecimiento. En caso de aislamiento de más de un especie se mantiene la codificación de datos, a no ser que cumpla algún criterio de exclusión.
- **Hemocultivos positivos:** Generalmente una toma de HC se constituye de un par de botes; un frasco anaerobio y otro aerobio. En algunos casos del Hospital de la Vega Baja se tienen en cuenta tres botes de hemocultivos como parte de una única toma. Acorde a la conformación de los *scores*, para el *HANDOC score* hemos tenido en cuenta el aislamiento en al menos dos botes de HC independientemente del número de tomas (2/2, 2/3, 2/4, 3/4 o 4/4), sin embargo, para el *DENOVA* hemos seguido las indicaciones según el *NOVA score*; solo aquellas bacteriemias donde la positivización de botes de HC superaba el 50 % del total de las tomas (no puntúa 2/4 botes).
- **Endocarditis definitiva y posible:** La EI queda correctamente definida por los criterios modificados de Duke (*Apéndice 2*) (8). Acorde a la suma de criterios mayores y/o menores se establecen los grupos 'endocarditis definitiva' o 'endocarditis posible'. El grupo categorizado como 'no endocarditis' (o bacteriemia simple con EI descartada), es aquel en el que se rechaza la EI por los criterios de Duke (*Apéndice 2, Tabla S2*), o por los criterios establecidos en el *HANODC score* (27); ETE realizada sin datos de endocarditis o < 14 días de tratamiento intravenoso sin datos clínicos sugerentes de endocarditis ni de bacteriemia persistente. En este grupo no se incluyen los casos dudosos. El grupo de 'EI posible' es un grupo bastante heterogéneo que recopila los pacientes donde existe mayor incertidumbre diagnóstico-terapéutica. Consiste en pacientes con cierta probabilidad de tener EI pero que, tras amplio estudio diagnóstico, no se puede confirmar por criterios de Duke. En otras ocasiones cumplen parcialmente algunos criterios de exclusión de EI. Este grupo sería superponible al que en algunas series mencionan como 'desconocido' (24,27,29).

5.7. Análisis de datos.

En el presente estudio se han realizado tres fases de análisis estadístico.

La primera fase consiste en un análisis descriptivo básico de todos los pacientes incluidos en la base con intención de obtener una visión global de la muestra, del perfil de pacientes y de las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y terapéuticas básicas de las bacteriemias por estreptococos. Se han recogido las variables cuantitativas sintetizadas a través de la media, mediana y desviación típica, y las variables cualitativas a través del valor absoluto codificado para cada variable y el porcentaje (%) representado respecto al resto de la muestra.

La segunda fase consiste en un análisis comparativo de las variables previas entre aquellos pacientes codificados como 'No endocarditis' y los pacientes codificados como 'Endocarditis', excluyendo los pacientes con 'Endocarditis posible', con el fin de evitar sesgos de agrupación.

Se han escogido aquellas variables del análisis descriptivo antes descrito con mayor interés para comparar entre los dos grupos. Se han utilizado variables ya propuestas en estudios previos, como factores de riesgo para desarrollar endocarditis, así como variables identificadas en los artículos originales de los *scores* NOVA, DENOVA y HANDOC. Finalmente, para avanzar en esta línea hemos propuesto variables nuevas, unas de corte analítico, como la proteína C reactiva (PCR) o la procalcitonina (PCT), y otras clínicas, como la persistencia de la fiebre o al menos febrícula a pesar de tratamiento correcto instaurado.

Se ha realizado el test de Shapiro-Wilks para analizar la normalidad de las variables cuantitativas, siendo todas no normales, por lo que para estudiar la comparación de muestras independientes se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas dicotómicas se ha realizado el test de Chi-cuadrado. Para el resto de variables, se ha calculado la diferencia expresando la significación estadística mediante el P valor. Se estableció una significación estadística del 5% ($p < 0.05$).

La tercera fase del análisis consiste en la validación externa de los *scores* HANDOC, como objetivo principal, y el DENOVA como objetivo secundario, de las bacteriemias por ENBH de nuestra cohorte. En este caso se han agrupado los pacientes con 'El posible' con el grupo de 'El', ya que ambos grupos comparten la necesidad de dirimir en qué contexto clínico se necesita un estudio ecográfico. Para dicha validación se ha empleado el análisis de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor) y se han obtenido la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y AUC (*Area under the curve*, o área bajo la curva). El punto de corte de cada *score* se ha establecido en base a sus estudios y análisis originales (24,27), siendo de 3 puntos para ambos *scores*. Además, se han cambiado los respectivos puntos de corte (a 4 puntos) con el fin de ver el comportamiento de las variables calculadas. Finalmente, se ha analizado la sensibilidad y especificidad del *score* HANDOC para cada especie de estreptococos.

Todos los análisis de la primera y segunda fase se han realizado a través del programa SPSS® de IBM Versión 25., y el análisis de curva ROC con el programa R-software® 2021.

6. RESULTADOS.

6.1 Resultados del análisis descriptivo.

Se registraron 688 bacteriemias por estreptococos de las que 315 cumplían los criterios para ser incluidas en el estudio (Figura 5). La prevalencia de EI fue del 10.47 % para todas las bacteriemias y del 11.07 % para estreptococos no beta hemolíticos.

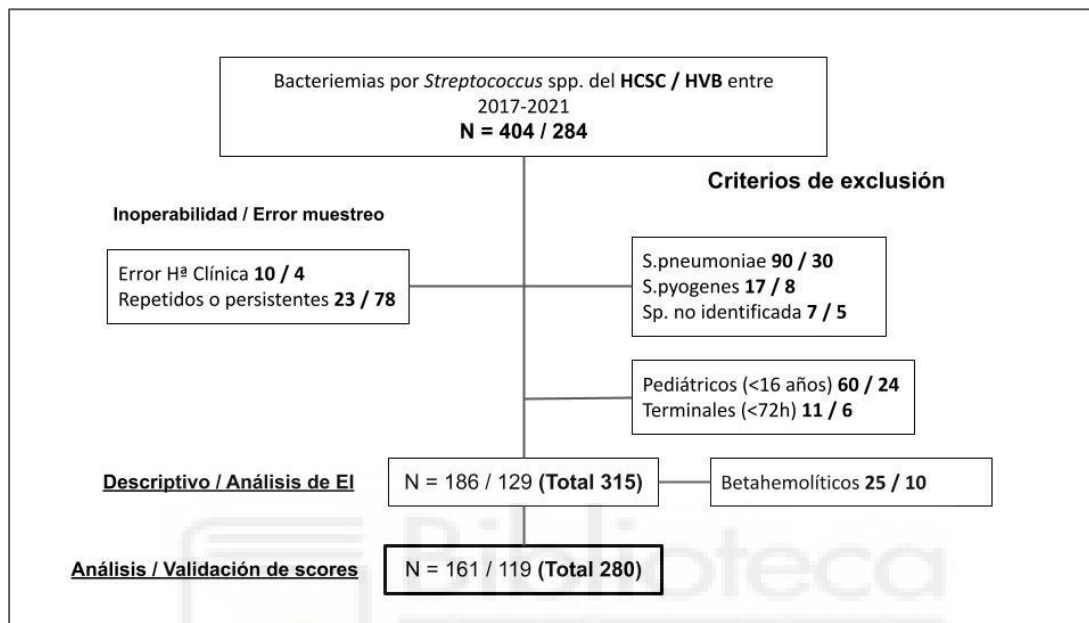


Figura 5: Diagrama de selección acorde errores de muestreo y criterios de exclusión. El primer número de cada pareja hace referencia a pacientes del Hospital Clínico San Cecilio (HCSC) y el segundo número de cada par hace referencia a pacientes del Hospital de la Vega Baja (HVB).

El 58.9 % de los casos procedía del Hospital San Cecilio y el 41.4 % del Hospital de la Vega Baja. La media de bacteriemias por año ha sido de 63.2 +/- 1.37. El 59.2 % de la muestra eran varones. La edad media fue de 70.4 años, con una mediana de 72 años y una desviación típica de +/- 15.1 años. Los pacientes tenían una alta complejidad con una mediana para el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) (33) de 5 puntos, teniendo el 69.9 % de nuestros pacientes un ICC mayor o igual a 4 puntos. En 71 pacientes (22.5 %) no tenían ningún antecedente personal y al menos 83 pacientes (26.3 %) tenían algún antecedente cardiológico, siendo el 16.5% de origen valvular. El resto de resultados sobre antecedentes, el lugar de adquisición, foco y servicio de ingreso se exponen en la Tabla 1.

En lo referente a los datos microbiológicos de las bacteriemias, 55 microorganismos (17.4 %) fueron informados como *S. viridans*. De las especies específicamente informadas, *S. mitis* fue la más frecuente con un 29.1 %; Tabla 2. El resto de las especies y datos microbiológicos vienen informados en la Tabla S4-1 y Tabla S4-2.

El estudio ecocardiográfico se ha realizado en 118 pacientes (37.5 %), habiéndose realizado en 51 pacientes (16.2 %) una ETE. En todas las ETE se había realizado una ETT previa. Resto de datos informados en la Tabla S4-3.

Basal	Nº	%	Foco	Nº	%
Año 2017	68	21.5	Otorrinolaringológico	6	1.9
Año 2018	70	22.2	Respiratorio	75	23.7
Año 2019	65	20.6	Articular/Trauma	9	2.8
Año 2020	65	20.6	Abdominal (A)	44	13.9
Año 2021	48	15.2	Biliopancreático (B)	26	8.2
Hospital Clínico	186	58.9	Colon (C)	12	3.8
Hospital Vega Baja	130	41.1	(A + C + B)	82	25.9
Antecedente	Nº	%	Urinario	21	6.6
Charlson ≥ 4	221	69.9	Cutáneo	25	7.9
Cardiopatía isquémica	8	2.5	Catéter	12	3.8
Cardiopatía. valvular	52	16.5	Meningitis	4	1.3
Insuficiencia cardíaca	23	7.3	Desconocido	71	22.5
Respiratorio	21	6.6	ACV	9	2.8
Oncológico	39	12.3	IAM	2	0.6
Neutropénico	7	2.2	Servicio de ingreso	Nº	%
Terminal	15	4.7	Interna / Infecciosas	154	48.7
Otro	80	25.3	Cardiología	10	3.2
Ninguno	71	22.5	Cirugía / Digestivo	52	16.5
Adquisición	Nº	%	Urgencias	30	9.5
Comunidad	243	76.9	Cuidados Intensivos	16	5.1
Nosocomial	11	3.5	Oncología / Hematología	14	4.4
Asociado a la salud	62	19.6	Neumología	7	2.2
			COVID-19	13	4.1
			Otro	20	6.3

Tabla 1: Resultados descriptivos de las variables de las bacteriemias por estreptococos.

Streptococcus especies					
A)	Total	Nº (%)	EI	Nº (%)	B) Tiempos de positivización HC
<i>S. viridans</i>	55	(17.4)	2	(6.1)	16,7 +/- 11,2
<i>S. mitis</i>	92	(29.1)	14	(42.4)	16,4 +/- 12,4
Grupo bovis	38	(12.0)	8	(24.2)	9.2 +/- 3.8
<i>S. anginosus</i>	66	(20.9)	4	(12.1)	24.5 +/- 15.1
<i>S. salivarius</i>	22	(7.0)	2	(6.1)	14.3 +/- 6.1
Grupo pyogenic	35	(11.1)	2	(6.1)	8.8 +/- 3.8
<i>S. mutans</i>	7	(2.2)	1	(3.0)	18.1 +/- 10.9
	315		33		

Tabla 2-A: Resultados por especies de estreptococos en el total de bacteriemias y en EI.
Tabla 2-B: Tiempos de positivización (media +/- desviación estándar) de HC.

6.2 Resultados del análisis comparativo.

Se compararon los pacientes codificados como 'No endocarditis' y los pacientes codificados como 'Endocarditis' (n=296), excluyendo los pacientes con 'Endocarditis posible' (n=19). Todos los resultados están expuestos en la *Tabla 3*.

N= 296	No endocarditis		Endocarditis		OR (Ods ratio)	P valor
	263	Nº (%)	33	Nº (%)		
Edad (media)	70.3 +/- 15.4		68.8 +/- 13.5			0.429
Charlson (media)	4.7 +/- 2.5		4.2 +/- 2.6			0.214
Charlson ≥ 4	185 (70.3)		19 (57.6)		0.572 (0.273; 1.198)	0.196
Hombre	153 (58.2)		21 (63.6)		0.795	0.548
Mujer	110 (41.8)		12 (36.4)		(0.375; 1.683)	
Antecedente cardiológico						
Endocarditis previa	1 (0.4)		0			0.723
Válvula nativa enferma	27 (10.3)		11 (33.3)		4.370 (1.913 , 9.983)	<0.001
Prótesis valvular	5 (1.9)		8 (24.2)		16.512 (5.01 , 54.297)	<0.001
Dispositivo cardíaco	6 (2.3)		3 (9.1)		4.283 (1.018 , 18.017)	0.023
Cualquiera	32 (12.2)		15 (45.5)		6.015 (2.762 , 13.104)	<0.001
Adquisición						
Comunidad	193 (73.4)		31 (93.9)			0.027
Nosocomial	60 (22.8)		1 (3.0)			
Asociado salud	10 (3.8)		1 (3.0)			
Foco						
ORL	4 (1.5)		1 (3.0)			<0.001
Respiratorio	71 (27.0)		0			
Art/trauma	9 (3.4)		0			
A + C + B	80 (30.4)		0			
Urinario	21 (8.0)		0			
Cutáneo	23 (8.7)		1 (3.0)			
Catéter	11 (4.2)		0			
IAM	2 (0.8)		0			
Meningitis	4 (1.5)		0			
ACV	6 (2.3)		2 (6.1)			
Desconocido	32 (12.2)		29 (87.9)			
Especie						
<i>S.mitis</i>	73 (27.8)		14 (42.4)			0.069
<i>S.bovis</i>	25 (9.5)		8 (24.2)			
<i>S.anginosus</i>	59 (22.4)		4 (12.1)			
<i>S.salivarius</i>	19 (7.2)		2 (6.1)			
<i>S.pyogenic</i>	31 (11.8)		2 (6.1)			
<i>S.mutans</i>	6 (2.3)		1 (3.0)			
Hemocultivos						
≤ 50% frascos de HC	161 (61.2)		1 (3.0)		50.510 (6.79; 375.37)	<0.001
>50 % de frascos de HC	102 (38.8)		32 (97.0)			
CMI						
<0.125	100 (38.0)		21 (63.6)			0.335
Resistente	16 (6.1)		0			
Intermedio + Resistente	41 (15.6)		3 (9.1)			
Otro estreptococo	251 (95.4)		33 (100)			0.210
Otro microorganismo	177 (67.3)		30 (90.9)			0.007
HC persistente	2 (0.8)		14 (42.4)			<0.001
Tiempo de HC (media)	16.8 +/- 12.6		14.44 +/- 10.53			0.128
Fiebre / Febrícula >37.2º durante 3 días	45 (17.1)		24 (72.7)		12.918 (5.630 , 29.644)	<0.001

Sepsis	48 (18.3)	6 (18.2)	0.995 (0.389 , 2.544)	0.496
PCR (media)	154.6 +/- 98.4	121.9 +/- 78.8		0.069
PCR cénit > 200 mg/dl	93 (35.4)	6 (18.2)	0.406 (0.162 , 1.019)	0.027
PCR > 100mg/dl durante 3 días	104 (39.5)	12 (36.4)	0.873 (0.412 , 1.851)	0.362
Soplo	23 (8.7)	23 (69.7)	24 (10.188 , 56.537)	<0.001
Embolismo	15 (5.7)	18 (54.5)	19.84 (8.388 , 46.926)	<0.001
Espondilodiscitis	1 (0.4)	1 (3.0)	8.187 (0.5 , 134.103)	0.070
Duración de los síntomas > 7 días	33 (12.5)	28 (84.8)	39.030 (14.087 , 108.143)	<0.001
Fallecimiento	34 (12.9)	5 (15.2)		<0.001

Tabla 3: Resultados del análisis comparativo entre paciente sin EI y con EI demostrada. En azul las variables cuantitativas (media +/- desviación típica).

Cabe destacar que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según el lugar de adquisición y foco infeccioso. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de EI según las especies de estreptococos, aunque no se analizaron de forma individual. En cuanto a la notificación de los frascos de hemocultivos destaca que, entre los pacientes sin endocarditis, se ha evidenciado crecimiento en un solo bote en un 55.5 %. En un 61.2 % había crecimiento en menos del 50 % de los botes. Entre los pacientes con EI solo hubo un paciente con crecimiento en un frasco y el 97 % tenían crecimiento en más del 50% de los botes. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de positividad de los HC.

6.3 Resultados de la validación de los scores.

Validación HANDOC score en bacteriemias por ENBH (n=280)

En la *Tabla 4* se expresan los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con cada punto de corte. Usando un punto de corte de ≥ 3 , se ha obtenido una sensibilidad de 0.97 (IC 95%, 0.87; 1), una especificidad de 0.59 (IC 95%, 0.52- 0.65), un VPP de 0.33 (IC 95%, 0.26- 0.42) y un VPN de 0.99 (IC 95%, 0.96-1). AUC=0.943. En la *Figura 6* se proyecta la curva ROC y los casos asociados a cada puntuación del score.

Validación DENOVA score en bacteriemias por ENBH (n=280)

Con un punto de corte de 3 o más puntos, hemos obtenido una sensibilidad de 0.92 (IC 95%, 0.79-0.97), una especificidad de 0.94 (IC 95%, 0.90-0.97), un VPP de 0.77 (IC 95%, 0.64-0.86) y un VPN de 0.98 (IC 95%, 0.95-0.99) (*Tabla 4*). AUC=0.983. En la *Figura 7* se proyecta la curva ROC y los casos asociados a cada puntuación del score.

	Punto de corte	S	E	VPP	VPN	AUC
HANDOC	3 puntos	0.97 [0.87; 1]	0.59 [0.52; 0.65]	0.33 [0.26; 0.42]	0.99 [0.96; 1]	0.943
	4 puntos	0.92 [0.79; 0.97]	0.85 [0.79; 0.89]	0.56 [0.44; 0.66]	0.98 [0.94; 0.99]	
DENOVA	3 puntos	0.92 [0.79; 0.97]	0.94 [0.90; 0.97]	0.77 [0.64; 0.86]	0.98 [0.95; 0.99]	0.983
	4 puntos	0.77 [0.63; 0.87]	0.99 [0.97; 1]	0.97 [0.85; 1]	0.95 [0.92; 0.99]	

Tabla 4: Resumen de resultados del análisis de curvas ROC para cada score con diferentes puntos de corte. Entre corchetes figuran los intervalos de confianza.

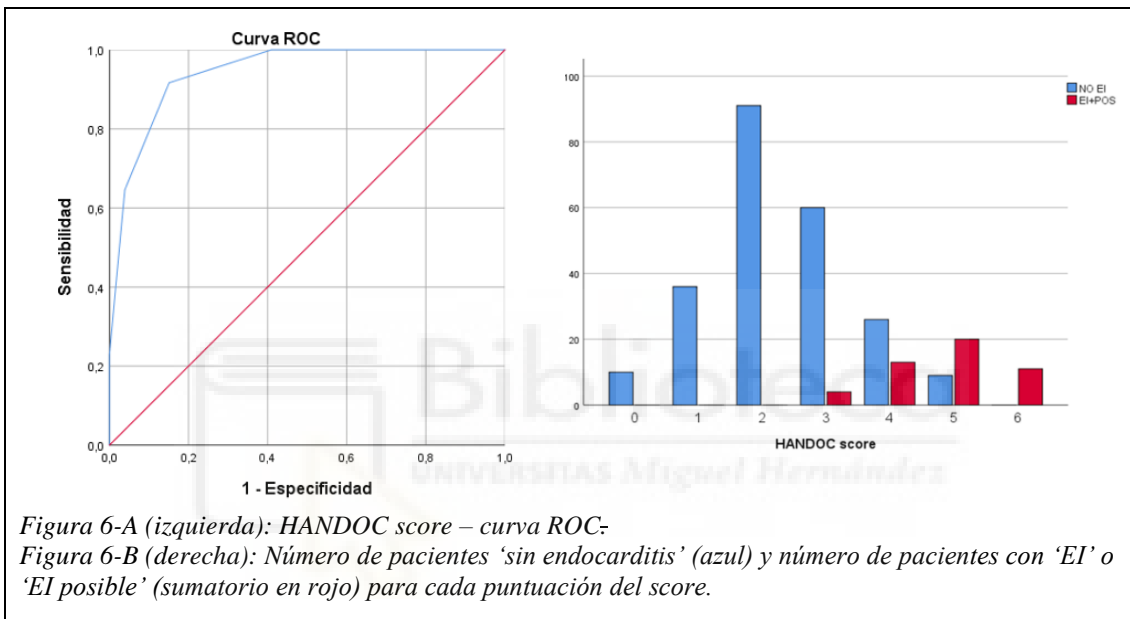


Figura 6-A (izquierda): HANDOC score – curva ROC.
Figura 6-B (derecha): Número de pacientes 'sin endocarditis' (azul) y número de pacientes con 'EI' o 'EI posible' (sumatorio en rojo) para cada puntuación del score.

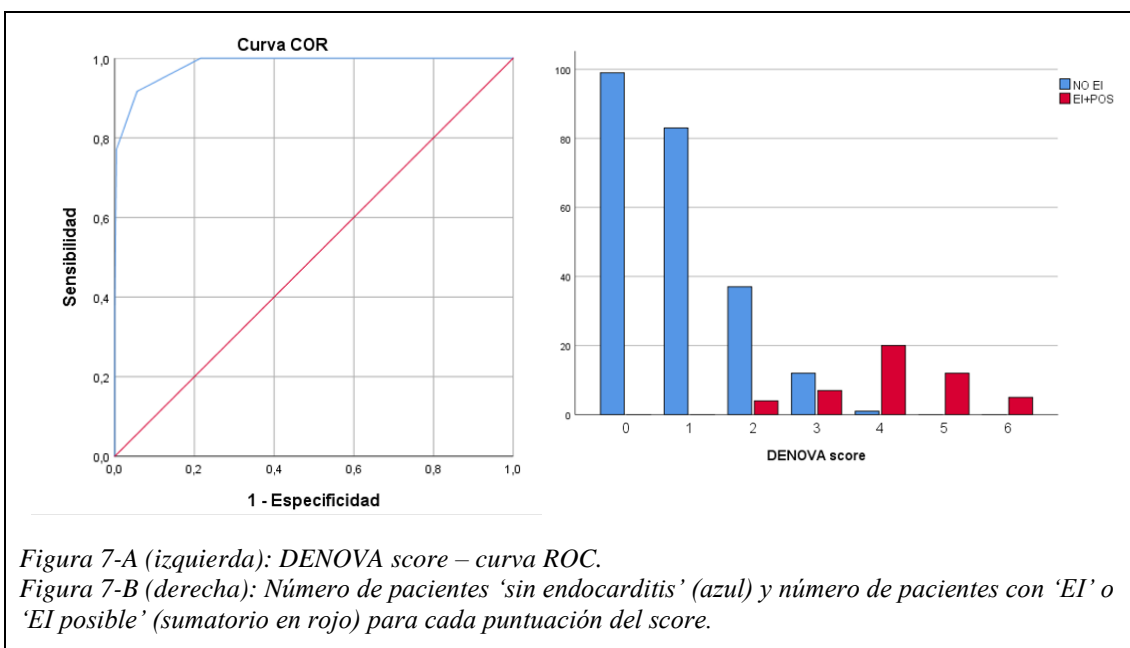


Figura 7-A (izquierda): DENOVA score – curva ROC.
Figura 7-B (derecha): Número de pacientes 'sin endocarditis' (azul) y número de pacientes con 'EI' o 'EI posible' (sumatorio en rojo) para cada puntuación del score.

Ecografías evitadas para cada score y punto de corte.

En la *Tabla 5* se muestra las ETE evitadas para cada puntuación de cada *score* en nuestra cohorte. Además, exponemos la tasa de acierto y tasa de fallo de las ETT en cada punto de corte.

	ETE evitadas	ETT con diagnóstico	ETT con fallo
HANDOC 3 puntos	3	1/21	1/21
HANDOC 4 puntos	6	3/27	3/27
DENOVA 3 puntos	5	2/16	3/16
DENOVA 4 puntos	8	8/22	2/22

Tabla 5: Resultados de ETE evitadas y rendimiento de la ETT.

Validación del HANDOC score según subespecies de estreptococos.

En la *Tabla 6* se muestra la sensibilidad y especificidad del *score* HANDOC para cada especie de estreptococos.

	S	E
S.viridans	0.78	0.73
S.mitis	0.93	0.60
Grupo bovis	0.9	0.1
S.anginosus	0.83	0.64
S.salivarius	0.7	0.5
S.mutans	0.5	0.44
Grupo pyogenic	0.75	0.38

Tabla 6: Sensibilidad y especificidad para cada especie de estreptococos.

7. DISCUSIÓN.

En nuestra cohorte de bacteriemias por estreptococos hemos encontrado una prevalencia de EI del 10.47 % en el total de bacteriemias por estreptococo y del 11.07 % en ENBH, ambas superiores a algunas de las series indicadas previamente que se notificaron con un 7-7.5 % aproximadamente (4,27). Esta diferencia puede explicarse por la diferencia geográfica respecto las series previas (todas del norte de Europa), además de por la complejidad de nuestros pacientes. Nuestra media para el ICC es de 4.7 versus un 2.1 en el estudio inicial del HANDOC *score*, y el 70% de nuestros pacientes presentan un ICC ≥ 4 . Sin embargo, la mediana de edad de ambas cohortes es similar, en torno a 73 años.

Otra posible explicación es la diferencia en el rango de años en el que se han recopilado las muestras. En el estudio de *Chamat-Hedemand S et al.* se recogen bacteriemias entre el año 2008 y el año 2017 mientras que las de *Sunnerhagen T et al.* son del año 2012 al año 2014. El aumento paulatino de EI en las últimas décadas (13) podría explicar nuestra mayor prevalencia, sin embargo, nuestros pacientes no tienen más factores cardiológicos de alto riesgo que los

expuestos en anteriores artículos. Tampoco mayor carga nosocomial; solo hemos encontrado un caso de EI asociada a cuidados sanitarios y otra nosocomial. Esto, unido a la baja prevalencia de bacteriemias por estreptococos en pacientes COVID-19 (muchos ingresaban con antibióticos sensibles a estreptococos; azitromicina o cefalosporinas), hace sospechar que el aumento del contacto sanitario no aumenta la prevalencia, pero la edad y complejidad de los pacientes sí. Por añadido, la paulatina sensibilización de los clínicos para buscar activamente endocarditis y la creación de unidades específicas para el seguimiento de bacteriemias (generalmente unidades de PROA -Programas de Optimización de uso de Antibióticos-) posiblemente hayan contribuido a detectar más casos de EI. Para ninguno de nuestros casos se usó ninguno de los *scores* sometidos a estudio, pues no están extendidos en nuestra práctica diaria.

Validación del HANDOC score

Hemos validado el HANDOC *score* en una cohorte diferente de la original donde se conformó. También es diferente el grupo investigador (los mismos investigadores crearon DENOVA, HANDOC y validaron sus respectivos *scores* en otros artículos como ya hemos indicado), además de ser diferente el perfil de pacientes de la cohorte y la prevalencia de EI.

Con el mismo punto de corte (3 o más puntos) para el que fue validado hemos obtenido una sensibilidad similar (97 % en nuestro caso y 100 % en el original), pero una especificidad menor (59 % versus 73 % en el original), respecto a la cohorte de creación del *score* (27). Sin embargo, respecto a la cohorte de validación externa (29) hemos obtenido una especificidad similar (59 % versus 62 %).

Validación del DENOVA score

El DENOVA *score* se creó para *Enterococcus* spp., sin embargo, por las similitudes microbiológicas, escenarios clínicos semejantes y los ítems solapados en ambos *scores*, hemos considerado potencialmente útil este *score* para estreptococos por lo que lo hemos validado en nuestra cohorte. Hemos considerado tanto 3 puntos como 4 puntos como corte, para certificar el mejor la utilidad potencial. Respecto a la cohorte original de enterococos (24) hemos obtenido una sensibilidad menor (92 % en nuestra cohorte versus 100 %), pero una especificidad mayor (94 % en nuestra cohorte versus 85 %). Con 4 puntos la sensibilidad disminuye en exceso (77 %), aunque la especificidad llega al 99%.

Comparativamente al HANDOC *score*, el DENOVA tiene menos sensibilidad que el HANDOC *score* en nuestra propia cohorte (92 % versus 97 %), pero una especificidad mucho mayor, así como un AUC mayor. Pudiera ser una escala útil para confirmar la necesidad de ETE, pero no para excluir su necesidad de forma tan taxativa como orienta el HANDOC, al menos con la presente conformación.

Microrganismos y hemocultivos

La distribución por especie de estreptococos es similar en la mayoría de los grupos, aunque bien es cierto que hemos reportado un grupo amplio categorizados como *S. viridans* (17.4 %). Aún no estando identificadas algunas especies de forma específica, sobre todo antes del 2019 ya que el MALDI-TOF no estaba implementado, hemos considerado este grupo como propio, pues es el

históricamente definido como de riesgo para EI, además de que algunas de estas técnicas moleculares no están disponibles a diario en muchos hospitales.

S. mitis y *S. sanguinis* tienen distribuciones diferentes en nuestra cohorte por dos motivos. El primero, por la imposibilidad de identificar siempre las especies y subespecies; esto ha podido influir en la puntuación de algunos pacientes categorizados solo como *S. mitis*. En segundo lugar, porque hemos incluido la subespecie *S. sanguinis* en la especie *S. mitis* como propone la publicación de *Circulation* (4), y no por separado como se propuso en el artículo original del HANDOC. Esto no influye en la puntuación, pues cuando se notificaba un *S. sanguinis* como subespecie, sumaba un punto en el *score*.

Tras analizar la similitud de la sensibilidad y especificidad del HANDOC incluyendo a parte del grupo pyogenic (*S. agalactiae* y *S. dysagalactiae*) pudiera ser planteable en un futuro introducir las en los *scores* y analizar el comportamiento de los mismos.

En lo referente a los botes de hemocultivos con crecimiento de estreptococos, cabría tener alguna consideración. En el estudio de *Sunnerhagen T et al.* hacen hincapié en las potenciales EI infradiagnosticadas por positivizar en un solo frasco de HC. Hemos encontrado en nuestra cohorte un caso de 'EI' y dos casos de 'EI posible' con crecimiento en 1/2 botes, sin embargo, los tres sumaban un *score* de 5 puntos.

Paralelamente, hasta la fecha ha habido discrepancias a partir de qué número de HC se debe puntuar en los *scores*. En el *NOVA score* (19), que emplearon tandas de HC de 3 botes, consideraron como puntuación cuando se notificaba > 50% de botes de HC positivos. En la validación externa del *NOVA score* (23), que emplearon tandas pares de HC, usaron el mismo criterio; >50% de botes positivos. Sin embargo, el *DENOVA*, aun proviniendo del *NOVA score*, emplearon sin justificación (aunque con significación estadística) el criterio de ≥ 2 botes, como se hizo en el *HANDOC score*.

Hemos empleado para el *DENOVA score* el criterio de > 50 % de positivización de los botes, cerciorándonos en los resultados que ningún paciente con 2/4 botes (16 en total) fue considerado como 'EI' ni 'EI posible'. Es más, hemos certificado que este cambio no ha provocado ningún cambio relevante en la puntuación como para modificar el punto de corte del *score* en ningún paciente y no influir en el análisis de curvas ROC.

Haciendo hincapié en esta línea, del total de 16 pacientes con 2/4 botes positivos de HC hay 7 pacientes con una puntuación en el *HANDOC score* de 3 puntos, por lo que si se hubiese considerado el ítem de > 50% de positivización de los botes, hubiesen sido 7 pacientes que habrían sumado solo 2 puntos, habiendo mejorado la especificidad.

Endocarditis posible

El grupo de 'EI posible' (19 pacientes) podría ser considerado homólogo del grupo 'Unknown' en el HANDOC. En nuestro caso es un grupo muy heterogéneo que recopila los pacientes donde existe mayor incertidumbre diagnóstico-terapéutica. La mayoría de los pacientes categorizados como 'EI posible' se parecen en lo concerniente al manejo inicial al grupo de 'EI confirmadas'. En 17 pacientes de los 19 hay registrado una patología cardíaca de riesgo elevado, especialmente 11 con prótesis valvulares. Además, tienen una tasa elevada de estudio ecográfico (84.2 % de ETT y 68.4 % de ETE), y tres tenían embolismos sistémicos sospechosos, teniendo dos de ellos patología cardíaca de riesgo alto. Este perfil de pacientes puede estar

infradiagnosticado por criterios de Duke, pero en cambio mostraban puntuaciones en los *scores* elevadas. Ejemplo que certifica esta impresión es que 9 pacientes han sido tratados con cuatro semanas de tratamiento antibiótico con un esquema de EI ante la sospecha elevada y 3 pacientes tratados durante dos semanas.

Por otro lado, en este mismo grupo de 'El posible' hay pacientes con baja sospecha, esencialmente con ausencia de patología cardíaca de riesgo elevado, en los que no se realizó ETT o se trataron menos de 2 semanas (6 pacientes) y evolutivamente no fueron sospechosos de ser infradiagnosticados.

De los 19 pacientes con 'El posible' todos tenían un HANDOC *score* de 3 o más puntos y 17 pacientes tenían un DENOVA *score* de 3 o más puntos. Es más, 10 pacientes tenían un HANDOC *score* ≥ 5 puntos y 12 tenían un DENOVA ≥ 4 puntos.

Estudio ecográfico

Considerando el número de ecografías realizadas como un parámetro de calidad o fiabilidad de la cohorte, nuestro trabajo muestra resultados satisfactorios.

Comparativamente, el estudio HANDOC (27) notificó la realización de estudio ecográfico en un 42 % del total de sus pacientes, con un 12 % de ETE (en nuestra cohorte 38.4 % y 16.2 % respectivamente). En las 'El confirmadas' notificaron un 92 % de ETT y 85 % de ETE, mientras que en nuestra cohorte un 100 % de ETT y un 90.1 % de ETE. En las 'El descartadas' se hicieron un 36 % de ETT y un 25 % de ETE, mientras que en nuestra cohorte solo un 27 % y 3 % respectivamente. Sin embargo, en nuestro grupo de 'El posible' el estudio ecográfico es amplio, marcando un buen dintel de seguridad; 84.2 % de ETT y 68.4 % de ETE realizadas.

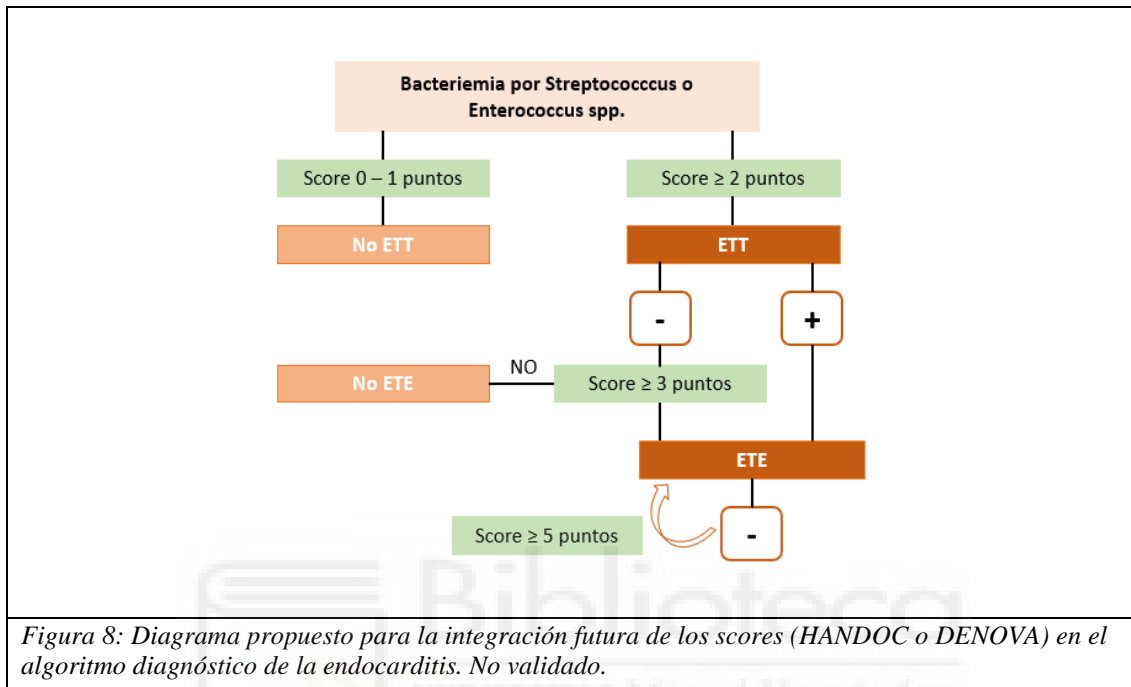
Cabe destacar, que los artículos de los *scores* NOVA, DENOVA y HANDOC refuerzan que el objetivo de los mismos es diferenciar qué pacientes se benefician de estudio ecocardiográfico y especialmente en cuáles se puede evitar, esgrimiendo el argumento de los costes, tiempos de espera, invasividad y complicaciones. Hacen un resumen de ecocardiografías realizadas y exponen las ecocardiografías potencialmente evitadas. En nuestro caso, las ETE evitadas para el HANDOC y el DENOVA son 3 y 5 respectivamente. En la cohorte del HANDOC impresiona que el número de ecocardiografías evitadas es mayor, pero no precisan cuántas ETE se han evitado, o específicamente si dichos valores de sensibilidad o especificidad son a costa de ETT o ETE. Por otro lado, el hecho de que en su grupo de 'No endocarditis' tuviera una tasa tan elevada de ecografías realizadas influye sin duda en esta disparidad de ETE evitadas.

En nuestro caso, cuando analizamos los *scores*, el aumento de los puntos de corte a 4 puntos en ambos *scores* aumenta notoriamente las ETE evitadas y aumenta la especificidad a expensas de una pérdida de la sensibilidad.

Para valorar el riesgo de pérdida de casos de EI al subir el dintel del *score* para limitar las ETE, hemos valorado también la tasa de acierto y la tasa de fallo de las ETT para esas franjas de puntuación, expuestas en la *Tabla 3* previa.

Observamos que, aparte de las ETE potencialmente evitadas, se puede añadir aquellas ETT que diagnostican EI, siendo también un estimador de ETE evitadas, aunque en muchos casos se acabe realizando para definir mejor la lesión. Por otro lado, no se ha contemplado hasta la fecha guiar a través de los *scores* la repetición de la ETE en caso de una primera valoración negativa.

Por tanto, es plausible proponer para el futuro a la ETT, que es más inocua, rápida y accesible, como herramienta para pacientes con *scores* intermedios-bajos, con el fin de aumentar especificidad y no perder sensibilidad para las ETE a realizar. Por extensión, en un futuro sería idóneo acoplar los *scores* al algoritmo diagnóstico de la EI ya definido por la *Sociedad Europea de Cardiología* (8) (Figura 8).



Criterios de Duke

Los criterios de Duke modificados no dejan de ser la herramienta esencial de diagnóstico de EI. Hay variables contempladas en los *scores* ya definidas en los criterios de Duke, con la posible argumentación de que la rentabilidad de los *scores* es gracias a consideraciones ya establecidas por los propios criterios de Duke. Ejemplo de ello sería ‘enfermedad valvular predisponente’, ‘embolismo’, ‘número de hemocultivos’ o ‘etiología microbiológica’. Aun así, los criterios mayores microbiológicos de Duke son mucho más difíciles de cumplir que los criterios microbiológicos de los *scores*, pudiendo ser óptimo complementarlos o tener en cuenta los tiempos de positividad. Las variables ‘duración prolongada de los síntomas’, ‘única especie aislada’ o ‘adquisición comunitaria’ no son parámetros establecidos en los criterios de Duke y sí proporcionan información complementaria de forma independiente.

Por otro lado, entre los criterios menores hay una gran disparidad entre criterios muy sensibles, como la fiebre > 38°C, o muy específicos, como los fenómenos inmunológicos, que bien por su alta prevalencia o escenarios clínicos en el primer caso, o bien por ser muy infrecuentes, no aportan un peso específico relativo para resolver casos dudosos. En este grupo de criterios cabe la posibilidad de optimizarlos, agruparlos o añadir alguno nuevo correspondiente a los ítems de los *scores*. Por ejemplo, en nuestro trabajo hemos encontrado una diferencia significativa a favor de EI la febrícula >37.2°C durante 3 días o más a pesar de tratamiento antibiótico.

Perspectivas futuras

Los *scores* ampliamente diseccionados son una herramienta naciente para la toma de decisiones en la práctica diaria. Aún en las semanas presentes se siguen publicando validaciones, la más reciente publicada en julio de 2022 (31) a la vez que se terminaba el presente estudio, con resultados similares a los explorados hasta ahora, encabezada por el mismo grupo investigador sueco.

Hay que destacar que los *scores* son complejos en su comprensión inicial, además de ser diferentes para cada CGP. Observando las similitudes en el presente estudio, cabe plantearse que hay margen de acción para, en primer lugar, optimizar las variables a indexar en los *scores* y, en segundo lugar, intentar unificar en un solo *score* el manejo de estreptococos y enterococos, que de otra forma no será posible instaurar con facilidad e intuición en la práctica diaria. Todo este análisis es alusivo para estas dos especies. La expresión clínica y actuación en general para el *S.aureus* debe ser totalmente diferente y específica.

Los *scores* son complejos en su manejo en una primera instancia, pero también es complejo tener un manejo ágil de los propios criterios de Duke, siendo necesario su consulta en el día a día para dirimir los juicios clínicos y la orientación diagnóstico-terapéutica.

Además, con el avance del diagnóstico microbiológico, la velocidad de instauración de tratamientos empíricos y la precocidad con la que se realizan las ecocardiografías y resto de pruebas de imagen, estamos asistiendo al cambio de concepto clásico de EI, al menos en el mundo occidental, siendo menos probable encontrar grandes lesiones ecográficas (en muchos casos ninguna), así como conseguir rendimientos microbiológicos ajustados a los criterios mayores. Por ello, es posible que en ocasiones los criterios de Duke no resuelvan algunas situaciones clínicas, especialmente los casos dudosos o posibles, cada vez más frecuentes.

Por tanto, es posible hipotetizar que los *scores* puedan orientar no solo las decisiones diagnósticas, sino también las terapéuticas, especialmente en paciente de alto riesgo sin lesiones evidentes. Es planteable, incluso, recopilarlos en calculadoras electrónicas accesibles como ya se ha realizado con los criterios de Duke en MedCalc® ().

La finalidad de este proyecto no es transformar la práctica clínica en una actividad paramétrica, sino aunar todos los conocimientos de una forma sistemática. Los *scores* no pretenden sustituir los criterios de Duke, pero sí son un camino ya establecido para orientarlos e incluso optimizarlos en un futuro.

8. CONCLUSIONES.

- En nuestra cohorte, el 11% de los pacientes con bacteriemia por ENBH tenían una EI.
- El HANDOC *score* propuesto en la literatura es un buen predictor de probabilidad de diagnosticar endocarditis y por tanto una herramienta útil para guiar la necesidad de estudio ecográfico en bacteriemias por estreptococos no betahemolíticos.
- Así mismo, el DENOVA *score* también podría ser una herramienta útil para estreptococos no betahemolíticos.
- El punto de corte de 3 o más puntos para ambos *scores* es el que mejores resultados evidencia.



9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica. 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2012, Vol. 1. 1069–1116 p.
2. Donati C, Glaser P, Mitchell T. Evolution and molecular epidemiology of streptococci. *Infect Genet Evol.* 2015; 33:333.
3. Li D, Tao C. Molecular evolution of clinical pathogenic streptococci. *Curr Issues Mol Biol.* 2019; 32(1):561–600.
4. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, Arpi M, Fosbøl E, Boel J, et al. Prevalence of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections Is Dependent on Streptococcal Species. *Circulation.* 2020;720–30.
5. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2013; 11;368(15):1425–33.
6. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. The present and future. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Col Cardiol.* 2017; 69(3):325-44.
7. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11:202–19.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J Open.* 2015; 36:3075–123.
9. Durack DT, Phil D, Lukes AS, Bright DK, Service E. New Criteria for Diagnosis of Infective Endocarditis: Utilization of Specific Echocardiographic Findings. *Am J Med.* 1994; 3:200–9.
10. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York state, 1998-2013. *JAMA.* 2017; 317(16):1652–60.
11. Østergaard L, Bruun NE, Voldstedlund M, Arpi M, Andersen CØ, Schønheyder HC, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with positive blood cultures: A Danish nationwide study. *Eur Heart J Open.* 2019; 40:3237–44.
12. Shah ASV, Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodríguez Pérez JA, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized with Infective Endocarditis. *Circulation.* 2020; 2067–77.
13. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70:2795–804.
14. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Olmos C, Sarriá C, et al. Revaluación de la endocarditis con hemocultivos negativos: su perfil es similar al de la endocarditis con hemocultivos positivos. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(10):891–900.
15. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(9):728–33.

16. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, Mcgurk M, Shanson D, Prendergast B, et al. Guidelines on prophylaxis to prevent infective endocarditis. *BDJ Open*. 2016; 220:51–6.
17. Mackie AS, Liu W, Savu A, Marelli AJ, Kaul P. Infective Endocarditis Hospitalizations Before and After the 2007 American Heart Association Prophylaxis Guidelines. *CJC*. 2016; 32(8):942–8.
18. Pérez De Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: Long-term follow-up. *Gerontology*. 2007; 53(5):245–9.
19. Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Crélixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: A proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(4):528–35.
20. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, et al. Predicting risk of endocarditis using a clinical tool (PREDICT): Scoring system to guide use of echocardiography in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(1):18–28.
21. Abu Saleh O, Fida M, Asbury K, Narichania A, Sotello D, Bosch W, et al. Prospective Validation of PREDICT and Its Impact on the Transesophageal Echocardiography Use in Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(7):1745–53.
22. Peinado-Acevedo JS, Hurtado-Guerra JJ, Hincapié C, Mesa-Abad J, Uribe-Delgado JR, Giraldo-Ramírez S, et al. Validation of VIRSTA and Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT) Scores to Determine the Priority of Echocardiography in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(5):1151–7.
23. Dahl A, Lauridsen TK, Arpi M, Sørensen LL, Østergaard C, Sogaard P, et al. Risk Factors of Endocarditis in Patients with *Enterococcus faecalis* Bacteremia: External Validation of the NOVA Score. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(6):771–5.
24. Berge A, Krantz A, Östlund H, Naucér P, Rasmussen M. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection*. 2019; 47(1):45–50.
25. Tubiana S, Duval X, Alla F, Selton-Suty C, Tattevin P, Delahaye F, et al. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect*. 2016; 72(5):544–53.
26. Kahn F, Resman F, Bergmark S, Filiptsev P, Nilson B, Gilje P, et al. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteraemia to determine risk of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(9):1345.e7-1345.e12.
27. Sunnerhagen T, Törnell A, Vikbrant M, Nilson B, Rasmussen M. HANDOC: A handy score to determine the need for echocardiography in Non- β -hemolytic streptococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(5):693–8.
28. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, Eurich DT. Risk factors for pneumococcal endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(2):277–80.

29. Sunnerhagen T, Højgaard Andersen M, Bruun NE, Bundgaard H, Iversen KK, Rasmussen M. External validation of the HANDOC score—high sensitivity to identify patients with non-beta-haemolytic streptococcal endocarditis. *Infect Dis.* 2020; 52(1):54–7.
30. Berge A, Kronberg K, Sunnerhagen T, Nilson BHK, Giske CG, Rasmussen M. Risk for Endocarditis in Bacteremia with Streptococcus-Like Bacteria: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Infect Dis.* 2019; 6(10).
31. Lindberg H, Löfström E, Rasmussen M. Risk stratification score screening for infective endocarditis in patients with Gram-positive bacteraemia. *Infect Dis.* 2022; 54(7):488–96.



10. APÉNDICES.

Apéndice 1: Justificación de la no necesidad de consentimiento informado y autorización por parte del centro y del comité de ética del Hospital Clínico San Cecilio.

JUSTIFICACIÓN DE LA NO NECESIDAD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Pedro Manuel García Ceberino investigador/a principal del proyecto titulado **Análisis del riesgo de Endocarditis Infecciosa en bacteriemias por Streptococcus spp** y correspondiente al código **TFM- STREPTO-2022** solicito la exención de la necesidad de consentimiento informado firmado por los pacientes del estudio por los siguientes motivos:

JUSTIFICACIÓN:

- La investigación biomédica, necesaria para la mejora de las condiciones de salud de los individuos y los colectivos tiene que respetar los derechos fundamentales de las personas, como está contemplado en los acuerdos internacionales (Declaración de Helsinki, Declaración de Taipei) y nacionales (Convenio de Oviedo), así como en la legislación vigente.
- El artículo 16.3 de la Ley 41/2002 prevé la posibilidad de acceder a la historia clínica con fines de investigación, pero obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que se asegure el anonimato mediante la elaboración de códigos.
- De acuerdo a la legislación vigente, se entiende por procedimiento de anonimización o disociación a todo tratamiento de datos personales de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable (Ley Orgánica 3/2018).
- Y en todo caso, la investigación y el procedimiento de obtención/exención de la información deberán ser aprobados por un Comité de Ética de la Investigación (Ley Orgánica 3/2018).

EN RELACIÓN A ELLO NUESTRO ESTUDIO SE PLANTEA: <expuesto en versión 3 del protocolo adjunto >

Al ser un estudio retrospectivo se pide la exención de consentimiento informado .

- Se asegura el anonimato y confidencialidad de los datos personales de los pacientes en los que se recojan datos de su historia clínica.

- Hacemos extensible a los argumentos antes propuestos la imposibilidad de una recopilación de consentimiento pormenorizada de todos los pacientes incluidos en la base por el amplio número de la muestra (688 en total, 315 para el análisis final).

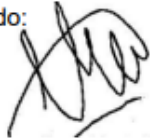
En relación con la anonimización, insistimos; la base de datos será anonimizada con una codificación que no haga posible vincular los pacientes. Ninguna información identificadora de los pacientes será obtenida. La confidencialidad será mantenida en todo momento. Ninguna identificación personal será escrita en el CDR. Además de que no se expresarán en ningún momento del proceso datos sensibles. Los datos aportados son aportados por alguien ajeno al equipo investigador.

La información clínica será anonimizada. Se solicita la exención de un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio, puesto que la naturaleza de los datos obtenidos supondría información que es usualmente obtenida de historia clínica y no existen riesgos para los pacientes que participan de este estudio debido a que dicha participación no implica ninguna intervención específica ni la obtención de información adicional. Además, al ser un estudio retrospectivo, la petición de un consentimiento informado conllevaría sesgos importantes pues no se podría recabar de aquellos fallecidos o trasladados a otros departamentos.

Por todo lo expuesto, consideramos que el estudio que se referencia al comienzo de este escrito cumple las condiciones para que no le sea exigible la solicitud de consentimiento informado para disponer de los datos de los pacientes involucrados sin suponer ninguna merma en los derechos de los pacientes, respetando la normativa y los convenios vigentes sobre este particular.

Atentamente, en Orihuela a 2 de septiembre de 2022

Fdo:



Pedro Manuel García Ceberino



DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: ANTONIO SALMERON GARCIA como secretario/a del CEIM/CEI Provincial de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Análisis del riesgo de Endocarditis Infecciosa en bacteriemias por Streptococcus spp
Protocolo, Versión: V2
HIP, Versión:
CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 25/08/2022

D/D^a. ANTONIO SALMERON GARCIA, como Secretario/a del CEIM/CEI Provincial de Granada



SALMERON
GARCIA
ANTONIO -
74666844N

Firmado digitalmente
por SALMERON GARCIA
ANTONIO - 74666844N
Fecha: 2022.08.25
09:01:42 +02'00'

DOCUMENTACIÓN NORMALIZADA PARA CEIs DE ANDALUCÍA - TFG/TFM

AUTORIZACIÓN Y CONFORMIDAD DEL CENTRO DONDE SE REALIZA EL TRABAJO DE CAMPO (CENTRO SANITARIO U OTRO)

Centro donde se realiza el trabajo de campo:	HOSPITAL CLÍNICO SAN CECILIO
Tutor/a del Centro:	Francisco Anguita Santos
Alumno/a - INVESTIGADOR PPAL:	Pedro Manuel García Ceberino
Unidad de Gestión Clínica (UGC) /Servicio/Consulta Privada/ Instituto de investigación:	Unidad de Enfermdades Infecciosas

Para su participación en el Trabajo de Fin de Grado ó Fin de Máster:

Título del TFG/TFM	Análisis del riesgo de Endocarditis Infecciosa en bacteriemias por Streptococcus spp
Código del estudio*	TFM - STREPTO - 2022
Fechas previstas de inicio y fin del estudio	1/06/22 - 31/08/22

* El código del estudio lo puede crear el/la alumno/a o el/la tutor/a y debe ser el mismo código que se use cuando se incluya el proyecto en el Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (PEIBA). La estructura es: TFG-XXXX-2017 ó TFM-XXXX-2017. Ejemplo: en un TFG sobre educación sanitaria en diabetes, elegimos el código TFG-ESDI-2017.

SE HACE CONSTAR:

- Que la realización del TFG/TFM no interfiere en el funcionamiento del Servicio/UGC implicado ni de otros Servicios/UGCs no incluidos en este documento.
- Que tras evaluar los procedimientos necesarios para la realización del TFG/TFM se da la conformidad para su puesta en marcha en el Centro. **La realización de este TFG/TFM quedará condicionado al Informe favorable de un Comité de Ética de Investigación acreditado.**
- El estudio se realizará tal y como se ha planteado, respetando la normativa legal aplicable y siguiendo las normas éticas internacionales aceptadas.

Relacionar los recursos e instalaciones necesarias para el desarrollo del TFG/TFM):

(A cumplimentar por el/la alumno/a, con el visto bueno de el/la tutor/a, antes de presentar a la firma del responsable del centro del trabajo de campo)

DESPACHO BÁSICO DE TRABAJO CLÍNICO-ASISTENCIAL HABITUAL CON ORDENADOR Y ACCESO (que ya tenemos como residente y FEA) a DIRAYA-procesador de Historias Clínicas Digitalizadas.

Fdo: D. /D^a Carlos García Macías
 Cargo: Subdirector Medicina
 Firmado por: Responsable del Centro donde se realice el trabajo de campo
 (en centros sanitarios: Director Gerente o persona en quien delegue)
 Fecha:



Apéndice 2: Criterios de Duke modificados.

Tabla S1. Criterios mayores y menores de Duke modificados (8).

Criterios mayores
1. <i>Hemocultivos positivos para EI</i>
a. Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados: <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o
b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: -Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 h o -En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra) o
c. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800
2. <i>Pruebas de imagen positivas para EI</i>
a. Ecocardiograma positivo para EI: -Vegetaciones -Absceso, pseudoaneurisma, fistula intracardiaca -Perforación valvular o aneurisma -Dehiscencia parcial nueva o válvula protésica
b. Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por 18F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos
c. Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca
Criterios menores
1. Predisposiciones como enfermedad cardiaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral
2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C
3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI.

Tabla S2. Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados.

EI definida	EI descartada
<i>Criterios patológicos</i>	Diagnóstico alternativo firme o
Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco o	Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa	Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
<i>Criterios clínicos</i>	No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados
2 criterios mayores o	EI posible
1 criterio mayor y 3 criterios menores o	1 criterio mayor y 1 criterio menor o
5 criterios menores	3 criterios menores

Apéndice 3: Variables recogidas en la base de datos.

Tabla S3-1. Variables cualitativas opción múltiple		
Año	Foco probable de la bacteriemia	<i>Streptococcus</i> especie
2017	Otorrinolaringológico	<i>S.mitis</i>
2018	Respiratorio	<i>S.salivarius</i>
2019	Articular/Trauma	<i>S.anginosus</i>
2020	Abdominal (A)	<i>S.mutans</i>
2021	Biliopancreático (B)	<i>S.viridans</i>
Centro	Colon (C)	Grupo bovis
Clínico	(A + C + B)	Grupo pyogenic (betahemolíticos)
Vega	Urinario	Otras sp.
Sexo	Cutáneo	<i>Streptococcus</i> subespecie
Hombre	Catéter	Grupal
Mujer	Meningitis	<i>S.mitis/oralis</i>
Antecedente principal	Desconocido	<i>S.sanguinis</i>
Cardiopatía isquémica	ACV	<i>S.parasanguinis</i>
Insuficiencia cardíaca	IAM	<i>S.gordonii</i>
Respiratorio		<i>S.cristatus</i>
Oncológico (en tratamiento)	Servicio de ingreso	<i>S.anginosus</i>
Terminal (oncológicos y no)	Medicina Interna / EE.Infecciosas	<i>S.constellatus</i>
Neutropénico	Cardiología	<i>S.intermedius</i>
Otro	Cirugía / Aparato Digestivo	<i>S.salivarius</i>
Ninguno	Urgencias	<i>S.vestibularis</i>
AP cardiológico de riesgo	Unidad de Cuidados Intensivos	<i>S.mutans</i>
Cardiopatía valvular	Neumología	<i>S.galloyticus</i>
Prótesis valvular	Oncología / Hematología	<i>S.lutetiensis</i>
Dispositivo (marcapasos o DAI)	Sala COVID-19	<i>S.agalactiae</i>
Endocarditis previa	Otro servicio	<i>S.dysagalactiae</i>
Adquisición	Hemocultivos (frascos)	Otros
Comunidad	1/2	CMI
Nosocomial	1/3	S
Asociado a la salud	1/4	<0.125
	2/4	0.125-0.250
Curso clínico	2/3	0.250-2
Alta de urgencias	2/2	R
Alta hospitalaria	3/3	Lesión en ecografía
Cirugía cardíaca	3/4	Mitral
Éxito	4/4	Aorta
	Otros microorganismos	Mitral y Aorta
	Otro estreptococo	Absceso
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vegetación sobre válvula protésica
	<i>Staph. Coagulasa Negativo</i>	Dehiscencia de válvula protésica
	<i>Enterococcus</i> spp.	Absceso periválvula protésica
	Bacilo Gram negativo	Ninguna
	Hongo	

AP: antecedente personal, DAI: desfibrilador automático implantable, ACV: accidente cerebro vascular, IAM: infarto agudo de miocardio, CMI: concentración mínima inhibitoria.

Tabla S3-2. Variables cualitativas dicotómicas (SI / NO)	
Charlson ≥ 4	Fiebre / febrícula $>37.2^{\circ}\text{C}$ durante tres días
Antecedente cardiológico de riesgo alto	Sepsis
Hemocultivos persistentemente positivos	Fallo multiorgánico
Estudio ecográfico	PCR cénit superior a 200 mg/dl
Ecografía transtorácica	PCR superior a 100mg/dl durante 3 días
Ecografía transesofágica	PCR superior a 100mg/dl durante 5 días
Estudio de imagen con PET/TC	Soplo
	Embolismo
Mortalidad a los 30 días	Espondilodiscitis
Mortalidad a los 90 días	Duración de los síntomas > 7 días
Mortalidad al año	
Mortalidad por causa de la endocarditis	

PET/TC: tomografía con emisión de positrones

Tabla S3-3. Variables cuantitativas	
Edad	PCT cénit en +/- 24 horas de la toma del HC
Índice de Charlson	Tiempo de positivización del primer HC
PCR cénit en +/- 24 horas de la toma del HC	Tiempo hasta la realización de la ecografía

PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, HC: hemocultivo



Apéndice 4 : Resultados del análisis descriptivo de las bacteriemias por estreptococos.

Tabla S4-1. Distribución subespecies y CMI				
<i>Streptococcus subespecies</i>				
	Total	Nº (%)	EI	Nº (%)
Grupal	112	(35.4)	6	(18.2)
<i>S.mitis/oralis</i>	57	(18.0)	7	(21.2)
<i>S.sanguinis</i>	8	(2.5)	4	(12.1)
<i>S.parasanguinis</i>	18	(5.7)	1	(3.0)
<i>S.gordonii</i>	4	(1.3)	1	(3.0)
<i>S.cristatus</i>	4	(1.3)	0	
<i>S.gallolyticus</i>	24	(7.6)	8	(24.2)
<i>S.anginosus</i>	17	(5.4)	0	
<i>S.constellatus</i>	12	(3.8)	1	(3.0)
<i>S.intermedius</i>	12	(3.8)	1	(3.0)
<i>S.salivarius</i>	3	(0.9)	0	
<i>S.vestibularis</i>	4	(1.3)	0	
<i>S.mutans</i>	7	(2.2)	1	(3.0)
<i>S.agalactiae</i>	29	(9.2)	3	(9.1)
<i>S.dysagalactiae</i>	5	(1.6)	0	
Otros	1	(0.3)	0	
	315		33	

CMI				
	Total	Nº (%)	EI	Nº (%)
S	56	(17.7)	6	(18.2)
<0.125	137	(43.4)	21	(63.6)
0.125-0.250	23	(7.3)	3	(9.1)
0.250-2	30	(9.5)	3	(9.1)
R	16	(5.1)	0	

ACV: accidente cerebro vascular, IAM: infarto agudo de miocardio, CMI: concentración mínima inhibitoria.

Tabla S4-2. Hemocultivos	No endocarditis 263		Endocarditis posible 19		Endocarditis 33	
		Nº (%)		Nº (%)		Nº (%)
1/2	104	(39.9)	1	(5.3)	1	(3.0)
1/3	7	(2.7)	1	(5.3)	0	
1/4	34	(12.9)	0		0	
2/4	16	(6.1)	0		0	
2/3	1	(0.4)	0		1	(3.0)
2/2	84	(31.9)	13	(68.4)	18	(54.5)
3/3	1	(0.4)	0		1	(3.0)
3/4	6	(2.3)	0		1	(3.0)
4/4	10	(3.8)	4	(21.1)	11	(33.3)
≤ 50% frascos de HC	161	(61.2)	2	(10.5)	1	(3.0)
>50 % de frascos de HC	102	(38.8)	17	(89.5)	32	(97.0)

Tabla S4-3. Ecografías	Total 315	No endocarditis 263	EI posible 19	Endocarditis 33
		Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Ecografías transtorácicas totales	121 (38.4%)	71 (27%)	17 (89.5%)	33 (100%)
Ecografías transesofágicas	51 (16.2%)	52 (16.5)	13 (68.4%)	30 (90%)

Tiempo hasta ecografía	5.37 / 5.00	6.35 / 5		4.1 / 4
Media/Mediana y desv. std.	+/- 4.257	+/- 4.90		+/- 3.1

Operabilidad de la ETT	Nº (%)
Excluye correctamente endocarditis	91 (74.59)
Diagnostica correctamente endocarditis	21 (17.21)
Falla en diagnosticar endocarditis	10 (8.20)

Lesiones halladas de EI (n=33)	Nº (%)
Aorta	8 (13.33)
Mitral	15 (25.00)
Aorta y Mitral	2 (3.33)
Absceso	1 (1.66)
EIVP-absceso	2 (3.33)
EIVP-dehiscencia	3 (3.33)
Dispositivo	0
Ninguna	2 (3.33)
Tamaño de la lesión (n=29)	Nº (%)
Menor	6 (20.69)
10mm	16 (57.17)
30mm	5 (17.24)
Válvulas destruidas	2 (4.90)