



**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL**

**CURSO 2021-2022**

**REVISIÓN DE LA CASUÍSTICA DE ENDOCARDITIS  
ENTEROCÓCICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO Y SU  
POSIBLE ASOCIACIÓN CON PATOLOGÍA COLÓNICA**

Autor: Rosa Blanes Hernández

Tutores: Francisco Jover Díaz, Miguel Salavert Lletí,  
Miguel Ángel Arnau Vives, Marino Blanes Juliá

San Juan de Alicante,

**RESUMEN/ABSTRACT**

*En los últimos años, se ha observado un aumento de la incidencia y ciertos cambios en la epidemiología de la endocarditis enterocócica. Así mismo, E. faecalis forma parte de la flora habitual del intestino humano y, por esta razón, se ha intentado relacionar la endocarditis por este patógeno con patología colorrectal. Sin embargo, hasta el momento actual, no existen estudios que establezcan esta asociación de forma definitiva, por lo que no se han podido realizar recomendaciones específicas en el manejo diagnóstico-terapéutico. El objetivo de este trabajo es analizar la epidemiología de la endocarditis por E. faecalis en nuestro hospital y evaluar el posible aumento de incidencia de patología colorrectal en estos pacientes. Para ello hemos realizado un estudio de cohortes retrospectivo en el que se analizan los factores epidemiológicos y se compara la prevalencia de patología colorrectal en las colonoscopias realizadas, en 185 pacientes diagnosticados de endocarditis por diferentes etiologías en nuestro hospital, entre las cuales 74 fueron por E. faecalis. Los resultados de la epidemiología de la endocarditis enterocócica en nuestro hospital coinciden con la literatura, con una edad media avanzada, múltiples comorbilidades y con una mortalidad precoz del 23%. En cuanto a la patología colorrectal, los resultados apuntan hacia un aumento de incidencia de patología colónica en los pacientes con endocarditis enterocócica, especialmente en aquellos sin foco de infección extracolónico conocido. Sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos con realización reglada de colonoscopias para confirmar estos datos y determinar la necesidad de indicación de cribado de patología colorrectal en estos pacientes.*

*In recent years an increase in the incidence and change in the epidemiology of enterococcal endocarditis has been observed. Likewise, given that E. faecalis is part of gut microbiota, attempts have been made to correlate the enterococcal endocarditis with colorectal lesions. However, to date, there are no studies that definitively confirm this association, so it has not been possible to make specific recommendations on management. Our objective is to analyze the epidemiology of this etiology of endocarditis in our hospital and to evaluate the possible increase in incidence of colorectal pathology in these patients. For this purpose, we have carried out a retrospective cohort study*

*comparing epidemiological factors and the prevalence of colorectal pathology in colonoscopies performed, in 185 patients diagnosed with endocarditis for different etiologies in our hospital, of which 74 were due to E. faecalis. The results of the epidemiology of enterococcal endocarditis in our hospital correspond to the literature, with an advanced mean age, multiple comorbidities, and an early mortality rate of 23%. Regarding colorectal pathology, the results favour an increased incidence of colonic pathology in patients with enterococcal endocarditis, especially in those without an unknown source of extracolonic infection. Nevertheless, more studies with systematic colonoscopies are needed to confirm these data and determine the indication of screening for colorectal pathology in these patients.*



## **Palabras clave/Keywords**

Endocarditis infecciosa

Endocarditis por *Enterococcus faecalis*

Epidemiología

Pólipos colónicos

Neoplasia de colon

Colonoscopia

## **Abreviaturas**

EI: endocarditis infecciosa

EIEF: endocarditis por *Enterococcus faecalis*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

TAVI: implantación de la válvula aórtica transcáteter.

DAI: desfibrilador automático implantable

HTA: hipertensión arterial

DM: diabetes mellitus

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

HD: hemodiálisis

SOH: sangre oculta en heces

OR: razón de posibilidades

OR<sub>a</sub>: razón de posibilidades ajustada

## ÍNDICE

1. Introducción .....	5
2. Objetivos .....	6
3. Hipótesis .....	6
4. Material y métodos	
Diseño del estudio .....	7
Sujetos (criterios de inclusión y exclusión, número y muestreo) .....	8
Variables a estudio .....	8
Recogida de las variables .....	10
Análisis de los datos.....	10
Dificultades y limitaciones .....	11
5. Plan de trabajo .....	12
6. Aspectos éticos .....	12
7. Resultados .....	13
8. Discusión .....	19
9. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos.....	24
10. Bibliografía .....	25

## 1. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una patología infrecuente, con una incidencia de entre 3-4 casos por cada 100.000 habitantes en España <sup>1</sup>, pero grave con una mortalidad de entorno al 15-30% <sup>1-3</sup>. Las etiologías más frecuentes son la estafilocócica y estreptocócica, seguidas en tercer lugar de la enterocócica que representa el 10-15% de los casos en países desarrollados <sup>1,2,4-7</sup>

En los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de endocarditis por *Enterococcus faecalis* (EIEF) así como cambios en su epidemiología <sup>6</sup>. Por esta razón, en recientes estudios se ha intentado profundizar en el conocimiento de diferentes aspectos de esta entidad.

En cuanto a su epidemiología, en las series publicadas <sup>8,6,5</sup> en los últimos años, se observa una afectación creciente en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades y con importante proporción de adquisición nosocomial. En muchas ocasiones se trata de pacientes instrumentalizados o sometidos a pruebas invasivas o cirugías previas, procedimientos que han experimentado un aumento en los últimos años. Estos aspectos pueden contribuir a que su mortalidad sea superior a otras etiologías como las estreptocócicas, aunque inferior a la de otros microorganismos más virulentos como es *Staphylococcus aureus*. Por otra parte, se han publicado estudios que muestran que se trata de una etiología frecuente en las EI asociadas a prótesis (muy frecuentemente a TAVI<sup>9-12</sup>) o dispositivos cardíacos<sup>6</sup>.

Por otro lado, existe interés en evaluar su posible asociación con patología colorrectal <sup>13-19</sup>. Desde hace años la asociación entre neoplasia colorrectal y EI por *Streptococcus gallolyticus* (anteriormente denominado *Streptococcus bovis*) está claramente establecida<sup>20,21</sup>. En el caso de la EIEF, el foco más habitualmente descrito es el genitourinario. Sin embargo, en muchas ocasiones no se detecta el foco de la infección. Dado que esta bacteria forma parte de la microbiota intestinal habitual humana, se ha planteado la posibilidad de que la existencia de lesiones en la mucosa intestinal pudiera facilitar su translocación al torrente sanguíneo. Recientemente se han publicado algunos estudios en los que se analiza esta posible relación, tanto de tipo retrospectivo <sup>13,15,16</sup> como prospectivo <sup>19</sup>. Por otro lado, existen varios estudios recientes en los que se estudia el

papel que podría tener esta bacteria en el proceso de oncogénesis en el epitelio intestinal<sup>22,23</sup>.

Sin embargo, hasta la actualidad la relación entre EIEF y patología colónica no ha sido claramente establecida por lo que no existen recomendaciones específicas de realización de colonoscopia en estos pacientes. Esclarecer la existencia de esta posible asociación sería de gran relevancia clínica dado que podría permitir el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo primario de este estudio es evaluar las características clínicas de la EIEF en nuestro hospital y comparar la incidencia de patología colónica de alto riesgo en los pacientes con EIEF frente a pacientes con otras etiologías de EI.

Como objetivos secundarios, en primer lugar, se analiza la epidemiología, factores de riesgo, clínica y pronóstico de la EIEF en un hospital terciario de referencia para el manejo de endocarditis en la Comunidad Valenciana y se comparó con lo publicado en la literatura en los estudios más recientes.

En segundo lugar, se analiza la incidencia de patología colónica en tres grupos de pacientes según etiología de EI: 1) EIEF, 2) EI por otras etiologías (estreptocócicas exceptuando *S. gallolyticus* y estafilocócicas exceptuando SARM) y 3) EI por *S. gallolyticus*.

Además, dentro del grupo de pacientes con EIEF también se realiza un subanálisis de la incidencia de patología colónica entre dos subgrupos: 1) aquellos pacientes con foco extracolónico establecido o claro factor de riesgo para bacteriemia por *E. faecalis* y 2) aquellos pacientes sin foco ni factores de riesgo conocidos.

## 3. HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo de este estudio es que existen diferencias en la incidencia de patología neoplásica colónica de alto riesgo en los pacientes con diagnóstico de EIEF frente a los pacientes con EI por otras etiologías.

## 4. METODOLOGÍA

### *DISEÑO DEL ESTUDIO*

Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional, recogiendo los datos de todos los pacientes diagnosticados en el Hospital La Fe de Valencia desde enero 2010 hasta abril 2022 de EI por las siguientes etiologías: grupo 1) *E. faecalis*; grupo 2) *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. (exceptuando SARM); y grupo 3) *Streptococcus gallolyticus*. La muestra recogida incluye la totalidad de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, sin cálculo de tamaño muestral, dado que se trata de un estudio piloto con objetivo de evaluar la existencia de posibles diferencias.

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra de pacientes con EIEF, analizándose edad, sexo, comorbilidades, válvula afectada, portador o no de prótesis valvular, existencia o no de foco de infección extracolónico conocido y mortalidad.

En segundo lugar, se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo separando a los pacientes en tres grupos: 1) el grupo de pacientes con EIEF como grupo expuesto, 2) el grupo de pacientes con EI por otras etiologías (por estafilococos no SARM y estreptocócicas exceptuando *S. gallolyticus*), como grupo no expuesto y 3) el grupo de pacientes con EI por *S. gallolyticus*, como grupo con factor de riesgo ya descrito para aumento de incidencia de patología colónica. El grupo 2) no expuesto se seleccionó ajustado por edad, comorbilidades y mortalidad temprana tras diagnóstico de EI, para evitar posibles sesgos de confusión.

Se ha realizado en los 3 grupos un análisis comparativo de la tasa de realización de colonoscopias y resultados de las mismas.

Finalmente, dentro del grupo de EIEF se han dividido dos subgrupos: 1) aquellos con foco extracolónico establecido o claro factor de riesgo para bacteriemia por *E. faecalis* (como son manipulaciones urológicas, intervenciones recientes, colocación de catéter venoso central, hemodiálisis) y 2) aquellos pacientes sin foco ni factores de riesgo conocidos. De esta forma, se ha analizado comparativamente la realización de colonoscopias y resultados en ambos subgrupos.



### *SUJETOS (criterios de inclusión y exclusión, número y muestreo)*

Para la realización del estudio se han recogido los datos de forma retrospectiva de los pacientes diagnosticados de EIEF, así como las EI por otras etiologías desde 2010 hasta 2022 en el Hospital Universitario La Fe (Valencia). Este hospital es un hospital terciario que atiende a una población de 300.000 habitantes y es centro de referencia para derivación de pacientes con endocarditis complejas. El criterio de inclusión fue: pacientes diagnosticados de EI forma definitiva según criterios de Duke para cada uno de los 3 grupos señalados anteriormente desde enero 2010 hasta abril 2022. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de EI por otras etiologías menos frecuentes para la selección de grupo más homogéneos en cuanto a edad, comorbilidad y mortalidad al primer mes del diagnóstico de EI. Se excluyeron los pacientes en los cuales existía diagnóstico de EI por *S. gallolyticus* previo al diagnóstico de otra etiología, dado el riesgo ya incrementado de patología colónica en estos pacientes. También se excluyó del estudio a un paciente con hallazgo en PET-TC sugestivo de pólipo malignizado en el que no se realizó colonoscopia por mal estado general y posterior exitus.

### *VARIABLES A ESTUDIO*

Para el análisis descriptivo inicial se han recogido datos de edad al diagnóstico, sexo, existencia de valvulopatía previa, válvula afectada, portador de válvula protésica o dispositivos intracardiacos y fecha de intervención, y otras comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, IMC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo, enfermedad renal crónica e inclusión en programa de hemodiálisis, adicción a drogas por vía parenteral, infección por VIH, portador de trasplante de órgano sólido). Así mismo se han recogido los datos de antecedentes de intervenciones, instrumentalización o ingresos en UCI en los 3 meses previos al diagnóstico de EI. Finalmente se ha analizado la mortalidad temprana (en el primer mes tras el diagnóstico de EIEF) y a largo plazo hasta la actualidad.

Las variables continuas (edad e IMC) fueron expresadas en mediana  $\pm$  percentil 25 y 75 (Q1, Q3) y las variables categóricas como porcentajes.

En los 3 grupos se ha analizado la aparición o no de patología colónica diagnosticada por colonoscopia como variable dependiente. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la

colonoscopia no se realizó de forma reglada. La colonoscopia en los dos primeros grupos (EIEF y EI estreptocócicas exceptuando *S. gallolyticus* y estafilocócicas no SARM) se solicitó por indicación clínica. En la mayoría de los pacientes por decisión del médico responsable (ante sospecha de patología de colon: anemia, sangrado digestivo, cuadro constitucional, etc.) y en algún paciente por indicación de cribado según criterios generales. Sin embargo, en el grupo de los pacientes con EI por *S. gallolyticus*, la realización de colonoscopia en muchos pacientes estuvo indicada como cribado de lesiones colónicas ante la relación ya establecida de esta etiología de EI con existencia de lesiones colónicas<sup>20,24</sup>.

Se han incluido en el análisis todas aquellas colonoscopias realizadas en los 2 años posteriores al diagnóstico de EI, ante la lenta evolución de los pólipos colónicos<sup>25</sup>. Las lesiones de mucosa intestinal halladas en la colonoscopia se clasificaron en diferentes grupos basado en los criterios de la ESGE (figura 1) según el diagnóstico final anatomopatológico: patología benigna (1), 1-4 adenomas o pólipos serrados <1cm sin displasia o con displasia de bajo grado (2), ≥5 adenomas o adenoma o pólipo serrado > 1cm o displasia de alto grado (3) y carcinoma invasivo (4). Además se registraron la existencia de lesiones colónicas no neoplásicas.

ESGE		
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-4 adenomas o pólipo serrado &lt; a 10mm con DBG.</li> <li>• Independientemente del componente vellosos.</li> </ul>	No requieren vigilancia. Retorna a la pesquisa.
Riesgo intermedio		
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 5 adenomas.</li> <li>• 1 adenomas o pólipo serrado ≥ 10mm.</li> <li>• DAG.</li> <li>• Pólipo serrado con displasia.</li> </ul>	Vigilancia: 3 años.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 10 adenomas.</li> </ul>	Consejería genética.

Figura 1. Clasificación hallazgos colonoscopia según ESGE

## *RECOGIDA DE VARIABLES*

Las diferentes variables han sido recogidas a partir de las historias clínicas de los pacientes incluidos (en papel y en formato electrónico) que previamente habían firmado un consentimiento informado para ser incluidos en la base de datos.

## *ANÁLISIS DE DATOS*

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de la epidemiología y evolución de las EIEF en nuestro centro. Posteriormente se han comparado los datos encontrados en nuestra serie, con lo publicado previamente en la literatura.

En segundo lugar, para analizar la comparabilidad de los 3 grupos se ha analizado mediante chi cuadrado la existencia de diferencias en edad, comorbilidades y mortalidad en el primer mes tras el diagnóstico de EI entre los grupos. Se ha realizado el análisis de mortalidad temprana ya que ello condicionaría la falta de diagnóstico de la patología de colon en estos pacientes.

Posteriormente, para valorar la existencia de diferencias en la incidencia de patología colónica en las colonoscopias realizadas en la EIEF con respecto a otras EI, se han analizado los resultados de las mismas y se han seleccionado aquellos hallazgos de patología premaligna avanzada o carcinoma *in situ* o invasivo. Esta decisión se ha tomado ante la elevada prevalencia de lesiones de bajo riesgo en población general de edad media similar a la de nuestro estudio<sup>26-28</sup>. En ese contexto, las diferentes tasas de realización de colonoscopias entre los diferentes grupos de nuestra serie podrían haber condicionado un importante sesgo en nuestro estudio.

Con estos datos, se ha realizado un estudio comparativo mediante tablas de contingencia comparando la incidencia de patología de colon entre los diferentes grupos, tanto EIEF con otras EI, como dentro del grupo de EIEF diferenciando entre aquellas con foco extracolónico conocido y las de foco desconocido y, a su vez, comparando con la incidencia de las otras EI.

Para evaluar posibles factores de confusión se ha comprobado mediante chi cuadrado que en ambos grupos de pacientes existiera una incidencia similar de comorbilidad

relacionada con el desarrollo de lesiones neoplásicas en el colon según las guías: edad, sexo, tabaquismo y el IMC <sup>29</sup>.

### *DIFICULTADES Y LIMITACIONES*

Como principal limitación del estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo en el cual las colonoscopias no se realizaron de forma sistemática, se podría haber infraestimado la incidencia de patología colorrectal en todos los grupos. La proporción de pacientes con colonoscopia en el grupo de pacientes con EIEF o EI por *S. gallolyticus* es muy superior al grupo de pacientes con otras etiologías de EI.

En el caso de las EIEF, este aumento en la tasa de realización de colonoscopias puede ser atribuido a un mayor índice de sospecha por parte de los médicos asistenciales de patología colónica en estos pacientes, ante la existencia de estudios recientes que apoyan la posible asociación de esta etiología de EI con patología colónica. Debido a ello, el mayor número de colonoscopias realizadas pudiera haber condicionado un sesgo diferencial. Ello podría conllevar un sobrediagnóstico de alteraciones colónicas con respecto al otro grupo. A pesar de ello, como se ha comentado con anterioridad, la indicación de colonoscopia fue mayoritariamente clínica. Con intención de minimizar este sesgo, se consideraron únicamente las lesiones de alto riesgo, dado que son menos prevalentes en los estudios de cribado en población general.

En cuanto a la EI por *S. gallolyticus*, las colonoscopias se indicaron en la mayoría de los casos como cribado de lesiones colónicas ante la relación de esta etiología de EI con la existencia de lesiones colónicas ya establecida en la literatura <sup>20,24</sup>. Por esta razón, en este grupo existiría un importante sesgo que podría conllevar un sobrediagnóstico de estas lesiones. El hecho de considerar en este estudio únicamente aquellas lesiones de alto riesgo, también minimizaría este sesgo.

También la elevada mortalidad de esta patología, la edad avanzada y las comorbilidades de estos pacientes podría condicionar la no realización de colonoscopia con el consiguiente infradiagnóstico de esta patología en estos pacientes. Para intentar minimizar este sesgo, se analizó que mortalidad, edad y comorbilidades fueran similares en los 3 grupos.

Como otra limitación de este estudio, no se pudo disponer de los datos de antecedentes familiares de patología colónica en la mayoría de pacientes por lo que no fue una variable analizada en el estudio.

Por otro lado, al tratarse de un estudio realizado en un hospital terciario donde se incluyen pacientes derivados de otros hospitales, existe la posibilidad de pérdida de seguimiento de pacientes lo cual también infraestimaría esta incidencia, para minimizar este posible sesgo se realizará revisión de su historia clínica en sus centros de referencia.

Así mismo, en el largo período de tiempo en el que se recogieron los pacientes incluidos en este estudio, ha habido importantes cambios tanto en la epidemiología de la EIEF como en las técnicas diagnósticas tanto de endocarditis como de patología colónica por lo que algunas tasas calculadas podrían haber variado en la actualidad.

Finalmente, el pequeño tamaño de la muestra y la baja tasa de realización de colonoscopias (que no se realizaron de forma reglada), no permiten extraer conclusiones robustas, para lo que se necesitarían más estudios.

## **5. PLAN DE TRABAJO**

El trabajo se ha elaborado a lo largo de unos 7 meses. En primer lugar se planteó el tema a revisar y la población a estudio. Se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada para valorar el contexto de nuestro estudio y la situación actual del mismo en la literatura. Posteriormente se elaboró la base de datos de los pacientes a estudio, con ayuda de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y del Servicio de Cardiología del hospital, y se recogieron las diferentes variables a estudio. A continuación, se realizó el análisis estadístico de los datos obtenidos y la descripción de los mismos. Por último, se elaboró este documento siguiendo el esquema propuesto desde la Universidad Miguel Hernández.

## **6. ASPECTOS ÉTICOS**

Durante el tratamiento de los datos se anonimizó la muestra mediante la asignación de un número a cada paciente para garantizar la protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Nº de registro: 2022-381-1).

## 7. RESULTADOS

Se incluyeron 185 pacientes en el estudio: 74 pacientes diagnosticados de EIEF, 45 pacientes diagnosticados de EI estreptocócica exceptuando *S. gallolyticus*, 40 pacientes diagnosticados de EI estafilocócicas no SARM y 26 pacientes diagnosticados de EI por *S. gallolyticus*. La mediana de edad fue de 69,9 años (Q1 61,2 – Q3 71,5) y un 28% de pacientes mujeres (49 mujeres).

En el análisis descriptivo del subgrupo de pacientes con EIEF, la mediana de edad fue de 73,3 años (Q1 61,6 – Q3 78,0) con un 27% de pacientes mujeres (21 pacientes mujeres). En cuanto a las comorbilidades, hubo 62,2% de pacientes con HTA; 31,1% con DM; 33,8% de pacientes con EPOC; 9,5% de los pacientes eran fumadores; 32,4% con ERC (de los cuales el 45,8% estaban en hemodiálisis) y un IMC medio de  $28 \pm 6,2$ .

En el 33,8% de los pacientes la EI fue sobre válvula protésica (25 pacientes), y de entre estos, en dos pacientes sobre TAVI. El 14,9% (11 pacientes) fueron portadores de dispositivos intracardíacos.

En cuanto a la válvula afectada, en el 67,6% de los casos (50 pacientes), hubo afectación aórtica, en el 32,1% (23 pacientes) mitral y en 4,1% (3 pacientes) afectación del dispositivo intracardíaco.

El 33,7% de los pacientes (25 pacientes) tenían potencial foco de infección extracolónico que fueron en su mayoría de tracto urinario (10 pacientes con infección clínica confirmada con urocultivo como posible foco o manipulaciones de tracto urinario en los 3 meses previos, 11 pacientes en hemodiálisis, 2 pacientes con paso por UCI e instrumentalización en los 3 meses previos, 3 pacientes con intervenciones quirúrgicas en los 3 meses previos y 3 paciente con colocación de marcapasos, TAVI y DAI en el mes previo).

La mortalidad al mes tras el diagnóstico de EIEF fue del 23% (17 pacientes).

En cuanto al análisis comparativo de incidencia de patología colónica según etiología de EI, en primer lugar, para examinar la comparabilidad de los grupos se realizó un análisis comparativo de edad, sexo, factores de riesgo y mortalidad entre ambos grupos (Tabla 1). Al realizar el análisis no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias por sexo, portadores de válvula protésica, FRCV ni mortalidad, exceptuando de ERC y tasa de pacientes e HD, entre el grupo de pacientes con EIEF y los grupos de pacientes con EI por otras etiologías.

	EIEF	El por estreptococos ( <i>no S. gallolyticus</i> ) y estafilococos no SARM	El por <i>S. gallolyticus</i>	P
Edad (años)	73,3 (61,6-78,0)	67,9 (60,7-77,7)	69,2 (59,2-76,3)	0,441
Sexo (mujer)	20 (27,0%)	28 (32,9%)	4 (15,4%)	0,211
Válvula protésica	25 (33,8%)	32 (37,6%)	8 (30,8%)	0,774
HTA	48 (64,9%)	48 (56,5%)	15 (57,7%)	0,541
Diabetes mellitus	25 (33,8%)	16 (18,8%)	5 (19,2%)	0,072
IMC	27,9 (23,7-32,0)	26,8 (23,4-30,3)	27,0 (24,1-27,0)	0,377
EPOC	19 (25,7%)	16 (18,8%)	5 (19,2%)	0,579
Tabaquismo	7 (30,1%)	18 (21,2%)	8 (30,8%)	0,248
ERC	25 (33,8%)	13 (15,3%)	3 (11,5%)	<b>0,004</b>
Hemodiálisis	11 (14,9%)	2 (2,4%)	1 (3,8%)	<b>0,009</b>
Exitus al mes	17 (23,0%)	19 (22,4%)	2 (7,7%)	0,386

Tabla 1. Análisis descriptivo de los 3 grupos de pacientes según etiología de EI

En el grupo de pacientes con EIEF se realizó colonoscopia en el 24,3% de los pacientes (18 colonoscopias). La incidencia de patología maligna o premaligna de alto riesgo colónica diagnosticada mediante colonoscopia fue del 12,2% (9 pacientes) del total de pacientes y 50% de las colonoscopias realizadas. Los hallazgos fueron 6 pacientes con pólipos de alto riesgo (8,1% del total) y 3 pacientes con carcinoma *in situ* o invasivo (4,1% del total) (figura 2).

En el segundo grupo de pacientes con EI por otras etiologías se realizó colonoscopias en el 8,2% de los pacientes. La incidencia de lesiones de alto riesgo fue del 2,4% del total de pacientes y en el 28,6% de las colonoscopias realizadas. Los hallazgos fueron lesiones premalignas de alto riesgo en un paciente y carcinoma invasivo en otro paciente.

Finalmente, en el grupo de pacientes con EI por *S. gallolyticus* se realizó colonoscopias en el 53,9% de los pacientes con hallazgos de alto riesgo en el 34,6% del total de pacientes y 64,3% de las colonoscopias realizadas. En este caso, hubo 7 pacientes con lesiones premalignas de alto riesgo (26,9%) y 2 pacientes con carcinoma *in situ* (7,7%).

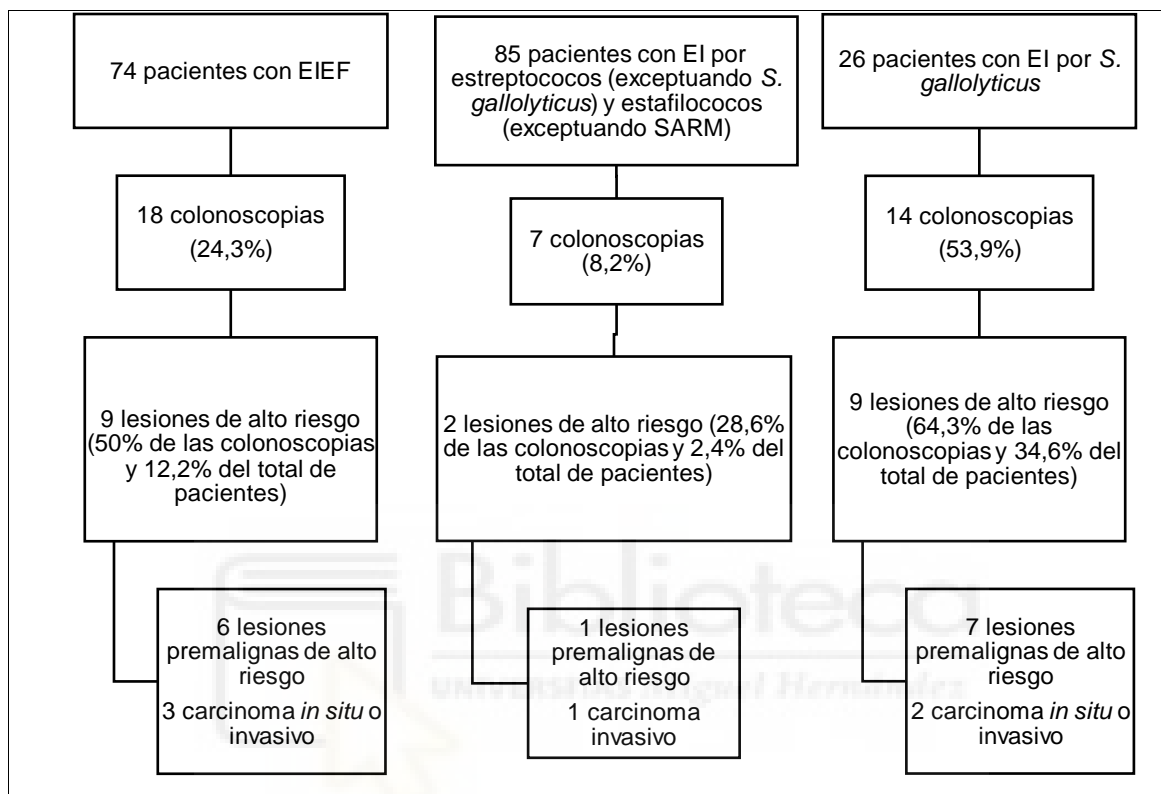


Figura 2. Realización y hallazgos de colonoscopias en los pacientes incluidos en el estudio.

Se realizó un subanálisis de incidencia de patología colónica de alto riesgo según foco de infección en el grupo de pacientes con EIEF. La tasa de realización de colonoscopias fue superior en este subgrupo frente a los pacientes con foco conocido (32,6% frente al 8%). La incidencia de esta patología fue superior en los pacientes sin foco conocido, siendo la cifra superior que en grupo completo de pacientes con EIEF (16,3% frente al 12,2% del grupo completo).

Para valorar comparabilidad de estos grupos se realizó también un análisis comparativo de comorbilidades en los pacientes con EIEF con o sin foco extracolónico de infección conocido (Tabla 2). En este subanálisis se observó que hubo más portadores de prótesis valvulares en los pacientes sin foco extracolónico conocido. La mortalidad fue superior en los pacientes con foco conocido, aunque no estadísticamente significativo. La tasa de



ERC y HD fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con foco conocido ya que la HD fue considerada como posible foco de infección.

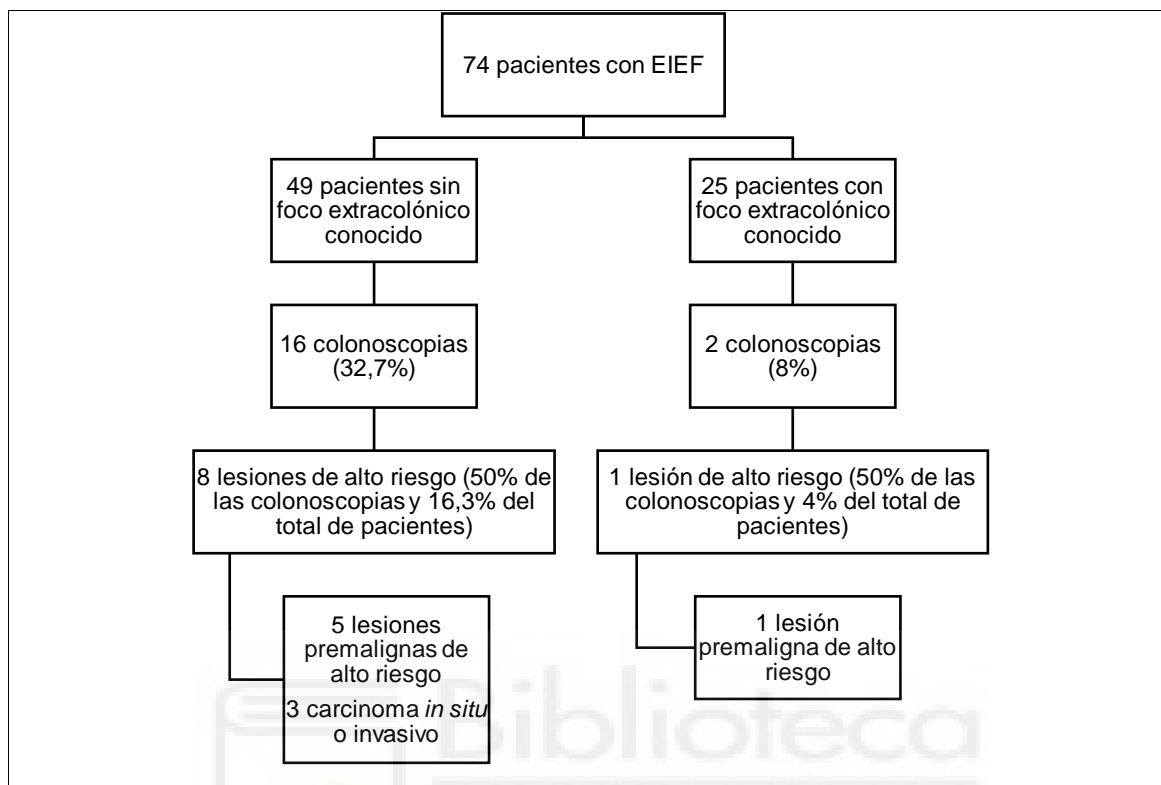


Figura 3. Realización y hallazgos de colonoscopias en los pacientes con EIEF según foco

	EIEF		P
	Sin foco (N=49)	Con foco extracolónico conocido (N=25)	
Edad (años)	73,9 (62,7-77,6)	68 (60,5-79,5)	0,489
Sexo (mujer)	16 (32,7%)	4 (16%)	0,127
Válvula protésica	21 (22,9%)	4 (16%)	<b>0,021</b>
Dispositivos intracardíacos	7 (14,3%)	4 (16%)	0,845
HTA	32 (65,3%)	16 (64%)	0,911
Diabetes mellitus	15 (30,6%)	10 (40%)	0,419
IMC	28,7 (23,5-30,8)	26,6 (23,7-34,5)	0,401
EPOC	16 (32,7%)	3 (12%)	0,054
Tabaquismo	26 (53,1%)	11 (44%)	0,410
ERC	10 (20,4%)	15 (60%)	<b>&lt;0,001</b>
Hemodiálisis	0 (0%)	11 (44%)	<b>&lt;0,001</b>
Exitus al mes	9 (18,4%)	9 (36%)	0,094

Tabla 3. Subanálisis descriptivo de comorbilidades dentro del grupo de pacientes con EIEF según foco de infección y significación estadística de las diferencias observadas

Finalmente, aunque el pequeño tamaño muestral no permite sacar conclusiones robustas, se realizó una regresión logística mediante un análisis multivariante ajustando los resultados obtenidos de las colonoscopias por etiología, junto con edad, sexo, IMC y tabaquismo, para valorar posibles variables de confusión al tratarse de factores de riesgo de carcinoma colorrectal (Tabla 4). En el análisis realizado el  $OR_a$  de los posibles factores de confusión (edad, sexo, IMC y tabaquismo), no alcanzó significación estadística. Sin embargo, con respecto a las EI estreptocócicas exceptuando *S. gallolyticus* y estafilocócicas no SARM, en las EIEF la probabilidad de patología colorrectal avanzada fue 11,18 veces superior ( $OR_a$  11,18 IC95 1,34-93,17). Por su parte las EI por *S. gallolyticus* frente a las estreptocócicas exceptuando *S. gallolyticus* y estafilocócicas no SARM mostraron una probabilidad aumentada de 37,52 veces de padecer patología colorrectal avanzada ( $OR_a$  37,52 IC95 4,22-333,42), ambas significativamente estadísticas. En cuanto a las EIEF frente a las de *S. gallolyticus* la probabilidad de lesiones fue un 70% menor en las primeras ( $OR_a$  0,30 IC95 0,09-0,97). Estos resultados precisarían de un nuevo análisis con mayor tamaño muestral para confirmar esta tendencia dado los posibles sesgos y pequeño tamaño muestral del estudio.

Factores	OR (IC95)
<b>Etiología</b>	
* Ref. EI estreptocócica (excepto <i>S. gallolyticus</i> ) y estafilocócica no SARM	
- EIEF	<b>11,18 (1,34-93,17)</b>
- EI por <i>S. gallolyticus</i>	<b>37,52 (4,22-333,42)</b>
* Ref. EI por <i>S. gallolyticus</i>	
- EIEF	<b>0,30 (0,09-0,97)</b>
Edad	1,03 (0,98-1,09)
<b>Sexo</b>	
- Mujer	1
- Varón	2,28 (0,41-12,76)
IMC	0,99 (0,89-1,10)
<b>Tabaquismo</b>	
- No fumador	1
- Fumador o exfumador	1,39 (0,41-4,66)

Tabla 4. Análisis multivariante de los grupos por etiología

Por otro lado, se realizó otro análisis de regresión logística dentro de las EIEF según existencia o no de foco, ajustado por los factores de riesgo de patología colorrectal

previamente comentados (Tabla 5). La probabilidad de hallazgo en colonoscopia de lesiones avanzadas fue 5,03 veces mayor en los pacientes sin foco extracolónico conocido aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (OR<sub>a</sub> 5,03 IC95 0,54-47,30). Como ya se ha mencionado, se precisaría de más estudios para comprobar estos resultados.

Factores	OR (IC95)
Foco	
- EIEF con foco extracolónico conocido	1
- EIEF sin foco	5,14 (0,56-47,54)
Edad	1,05(0,96-1,15)
Sexo	
- Mujer	1
- Varón	1,25(0,15-10,20)
IMC	0,99 (0,87-1,13)
Tabaquismo	
- No fumador	1
- Fumador o exfumador	1,48 (0,23-9,47)

Tabla 5. Análisis multivariante dentro del grupo de EIEF según foco

Al analizar conjuntamente las diferentes etiologías con las EIEF subdivididas según existencia de foco, la OR<sub>a</sub> de las EIEF sin foco frente al grupo control (EI estreptocócicas y estafilocócicas no SARM) aumentó a 16,90 (1,94-147,35) y la OR<sub>a</sub> de las que tenían foco se redujo a 2,82 (0,16-48,64), dejando de ser estadísticamente significativa.

	OR (IC95)
Etiología	
*Ref. EI estreptocócica (excepto <i>S. gallolyticus</i> ) y estafilocócica no SARM	
- EIEF con foco extracolónico conocido	2,82 (0,16-48,64)
- EIEF sin foco	16,90 (1,94-147,63)
- EI por <i>S. gallolyticus</i>	39,70 (4,39-359,00)

Tabla 5. Análisis multivariante según etiología y foco

Por último, se realizó un análisis univariante de los diferentes factores de riesgo (Tabla 6). El tabaquismo incrementó en 2,41 veces el riesgo el riesgo de patología colorrectal, aunque de forma no significativa (OR<sub>a</sub> 2,41, IC95 0,97-6,01). El ser varón también incrementó la probabilidad de hallazgo de lesiones en 2,92 veces aunque también sin

significación estadística (OR 2,92 IC95 0,83-10,27). Por tanto, probablemente son factores que influyen en el desarrollo de lesiones colorrectales pero en este estudio no alcanzan significación estadística, posiblemente por problema de tamaño muestral.

Factores	OR (IC95)
Edad	1,02 (0,98-1,06)
Sexo	
- Mujer	1
- Varón	2,92 (0,83-10,27)
IMC	1,02 (0,93-1,11)
Tabaquismo	
- No fumador	1
- Fumador o exfumador	2,41 (0,97-6,01)

Tabla 6. Análisis univariante de posibles factores de confusión

## 8. DISCUSIÓN

En primer lugar, los resultados del análisis descriptivo de nuestra muestra de pacientes con EIEF fueron similares a lo publicado previamente en la literatura <sup>4-6,8,30</sup> en cuanto a epidemiología, participación de válvula protésica, comorbilidades y mortalidad. Como se ha ido publicando en los últimos años, observamos en nuestra serie una elevada incidencia de EIEF en pacientes de edad avanzada y con múltiples comorbilidades.

La tasa de mortalidad en el primer mes post diagnóstico del 23% es similar a la publicada en otros estudios<sup>2,6,8,30,31</sup>.

En nuestro estudio se observa una elevada incidencia de EIEF entre los pacientes en hemodiálisis (14,9% de los pacientes con EI estaban en hemodiálisis). Esta elevada incidencia ya ha sido comunicada en otros estudios previos (11,2%) <sup>6</sup>.

Resaltar que el subgrupo de pacientes con foco conocido extracolónico de infección, la mortalidad fue significativamente superior frente a los pacientes del subgrupo sin foco conocido (34,8% frente a 17,6%) a pesar de que la mediana de edad fue similar en ambos grupos. Este hecho es probablemente consecuencia de la mayor instrumentalización de estos pacientes así como de haber considerado la hemodiálisis como foco de infección (por la cateterización que conlleva), dado que esta comorbilidad habitualmente

condiciona un peor pronóstico. Además, en los pacientes con foco conocido la bacteriemia mantenida o recurrente podría haberse atribuido a la instrumentalización o presencia de cuerpos extraños y haber condicionado por ello un diagnóstico más tardío de EI.

En cuanto a la comparabilidad de los 3 grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los factores de riesgo de cáncer de colon: edad, sexo, tabaquismo e IMC.

En el subanálisis según foco dentro del grupo de EIEF, tampoco se observaron diferencias significativas entre los subgrupos en cuanto a factores de riesgo de cáncer colorrectal. Como ya se ha comentado, la mortalidad en el primer mes post-diagnóstico fue significativamente superior en el subgrupo de paciente con foco extracolónico, lo que pudiera haber disminuido la tasa de realización de colonoscopias y, por tanto, el diagnóstico de patología colorrectal en este subgrupo de pacientes.

La tasa de realización de colonoscopia en los diferentes grupos de EI por etiología fue baja: 24,3% en los pacientes por EIEF, 8,2% en los pacientes con EI por otras etiologías (estreptocócica no *S. gallolyticus* y estafilocócica no SARM) y 53,8% en los pacientes con EI por *S. gallolyticus*. La mayor tasa de realización de colonoscopias en pacientes por EI por *S. gallolyticus* se puede explicar por las recomendaciones de realización de colonoscopias sistémicas en estos pacientes de las guías americanas<sup>32</sup> y europeas<sup>33</sup> más recientes. Sin embargo, esta tasa sigue siendo mínimamente superior a la mitad de los pacientes diagnosticados de EI por esta etiología. Este dato coincide con el de otros estudios publicados<sup>34</sup>. Probablemente esta baja tasa de realización de colonoscopias esté influida por la situación clínica, comorbilidades y edad avanzada de estos pacientes.

La incidencia de patología neoplásica colónica de alto riesgo en estos tres grupos de pacientes es significativamente diferente en nuestro estudio (12,2%, 2,4% y 34,6% del total de pacientes respectivamente según EIEF, EI estreptocócica no *S. gallolyticus* y estafilocócica no SARM y EI por *S. gallolyticus*) (figura 5). La cifra de incidencia de patología colónica de alto riesgo en pacientes con EI por *S. gallolyticus* se encuentra por debajo de los rangos publicados en la literatura de tasa de hallazgos de patología colónica

en pacientes con bacteriemia o EI por *S. gallolyticus*<sup>20,31</sup>, dado que se consideraron aquellas lesiones de alto riesgo.

Al realizar el subanálisis dentro del grupo de pacientes con EIEF, comparando los que tienen foco de infección extracolónico conocido frente los que no, se observa que este incremento en la incidencia de lesiones avanzadas se encuentra en los pacientes sin foco conocido (15,7% del total). En este grupo se diagnosticaron 8 de las 9 lesiones encontradas. Mientras que en el subgrupo de pacientes con foco extracolónico conocido la incidencia se reduce al 4,3% del total de pacientes, mínimamente superior a la del grupo de EI por otras etiologías (figura 4).

Se debe tener en cuenta el posible sesgo de sobreestimación de la incidencia de lesiones colónicas en los pacientes con EI por *S. gallolyticus* ante la diferente indicación de colonoscopia frente a los otros grupos de pacientes. Por lo tanto, valorando la incidencia de patología colónica de alto riesgo únicamente en aquellos pacientes en los que se realizó colonoscopia, se observa que las mayores tasas de hallazgos de alto riesgo son muy similares en el grupo de pacientes con EI por *S. gallolyticus* y en el subgrupo de pacientes con EIEF sin foco extracolónico conocido (64,3% vs. 50%).

Al analizar los pacientes en 4 grupos, dividiendo el grupo de pacientes con EIEF según foco, se observa que las incidencias más elevadas se encuentran en el grupo de pacientes con EI por *S. gallolyticus* y en segundo lugar en el grupo de pacientes con EIEF sin foco extracolónico conocido. En los análisis de regresión realizados los datos van a favor de este aumento de incidencia de patología colorrectal avanzada en los pacientes con EIEF, especialmente en aquellos sin foco extracolónico conocido, sin parecer estos resultados influidos por otras variables de confusión. Sin embargo, ante el pequeño tamaño muestral y la baja tasa de realización de colonoscopias, los resultados obtenidos mediante los análisis estadísticos realizados no permitirían conclusiones robustas.

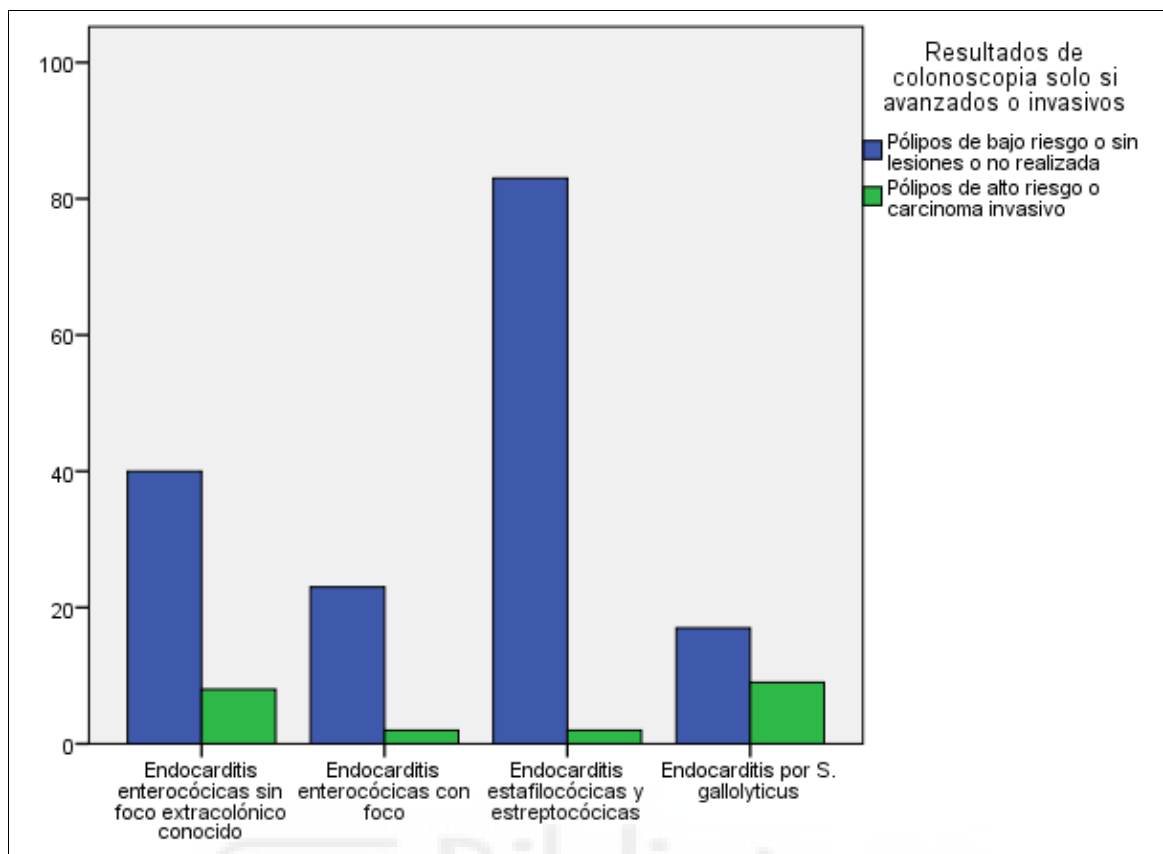


Figura 4. Diferencias de incidencia de patología colónica de alto riesgo o maligna en pacientes con EIEF según existencia o no de foco frente a pacientes con EI por otras etiologías

Con los datos aportados parece que tanto *S. gallolyticus* como *E. faecalis* serían etiologías de EI que podrían estar relacionadas con un aumento de incidencia de patología neoplásica colorrectal. En el primer caso se trata de una asociación ya bien descrita en la literatura, sin embargo, todavía no existe evidencia suficiente en los estudios publicados hasta el momento que avale la asociación de la EIEF con lesiones neoplásicas colorrectales. Existe algún estudio reciente que indica que ambas etiologías podrían originarse del mismo foco ante una elevada frecuencia de coexistencia de EI sucesivas por ambas etiologías en el mismo paciente<sup>35</sup>.

Por otra parte, comparando con estudios publicados con respecto a población general, la incidencia de lesiones colónicas con displasia de alto grado o invasivas dentro de las colonoscopias realizadas (50%, 28,6% y 64,3%) fue superior a la descrita en estudios publicados con respecto a población general. Las tasas descritas en la literatura varían mucho, siendo de entre 0,5 y el 14% en estudios en los que se realiza colonoscopia como

cribado en población de edad media similar a la de nuestro estudio <sup>26,28,36-38</sup>, hasta del 10 al 35,5% en estudios en los que se realiza colonoscopia de forma dirigida en pacientes con test SOH+ o sintomatología compatible con patología maligna de colon (anemia, sangrado digestivo, dolor abdominal, diarrea crónica o estreñimiento) <sup>39,40</sup>. Sin embargo, estas tasas de incidencia son en todos los casos inferiores a las encontradas en el grupo de pacientes con EIEF en el que se realizó colonoscopia.

En cuanto a la incidencia de patología neoplásica colónica de alto riesgo en la totalidad de la población estudiada, tanto los que se realizaron como los que no se realizaron colonoscopia, en el caso del subgrupo de pacientes con EIEF la incidencia de 12,2% y del 15,7% en el subgrupo sin foco conocido, es superior a la reportada en otros estudios de cribado en población general de en torno al 0,5-1% <sup>26,37,39,41</sup>. Estas cifras son más similares a la encontradas en el grupo de pacientes con EI por etiologías diferentes a *E. faecalis* y *S. gallolyticus* (2,4%) o en el subgrupo de pacientes con EIEF con foco extracolónico conocido (4,3%).

La incidencia de carcinoma *in situ* o invasivo entre los pacientes con EIEF fue de 4,1% con respecto al total y 16,7% de entre los que se realizaron colonoscopia, superior a la incidencia reportada en otros estudios en población general <sup>37-39</sup>, que reportaron una incidencia de entre 0,1-1,9% de entre el total y 8,1% de entre los que se realizaron colonoscopia, más similar a la del grupo de pacientes de EI por otras etiologías (1,2% con respecto al total y 12,5% de entre los que se realizaron colonoscopia).

Por tanto, los datos aportados van a favor de la hipótesis inicial de este estudio del aumento de incidencia de patología colónica en los pacientes con EIEF. Sin embargo, se trata de un estudio piloto con baja tasa de realización de colonoscopias entre los pacientes estudiados y un tamaño muestral limitado. Se necesitan estudios prospectivos con realización de colonoscopia reglada para confirmar la existencia de estas diferencias y hacer recomendaciones generales en relación a la necesidad de cribado de patología colorrectal en los pacientes con EIEF y, especialmente, en aquellos sin foco de infección extracolónico conocido.



## **9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**

Los resultados obtenidos en este estudio parecen indicar que la incidencia de patología colónica de elevado riesgo en los pacientes con EIEF, y, más específicamente, en el subgrupo de pacientes sin foco extracolónico conocido, es superior a la encontrada en pacientes con EI de otras etiologías (excluyendo *S. gallolyticus*) y a la reportada en población general en diferentes estudios. Es necesario ahondar en esta cuestión en el futuro. En caso de confirmarse el incremento de incidencia de patología colónica en estos pacientes, conllevaría la necesidad de realización de colonoscopia de forma sistemática tras el diagnóstico de EIEF, o, al menos, en aquellos en los que no existiera un foco de infección conocido extracolónico, para el diagnóstico precoz de patología colónica.



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(9):728-733. doi:10.1016/j.recesp.2013.05.003
2. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(5):21. doi:10.1007/s11908-017-0574-9
3. Arshad V, Talha KM, Baddour LM. Epidemiology of infective endocarditis: novel aspects in the twenty-first century. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022;20(1):45-54. doi:10.1080/14779072.2022.2031980
4. Bashore TM, Turner NA. Addressing the Menace of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):495-497. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.009
5. Chirouze C, Athan E, Alla F, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(12):1140-1147. doi:10.1111/1469-0691.12166
6. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):482-494. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.047
7. Apolinário P, Campos I, Oliveira C, et al. Infective endocarditis: Epidemiology and prognosis. *Rev Port Cardiol.* 2022;41(4):283-294. doi:10.1016/j.repc.2021.02.027
8. Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Larrosa MN, Fernandez-Galera R, Almirante B. Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral center (2007–2018). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1137-1148. doi:10.1007/s10096-020-04117-x
9. Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Subsequent Infective Endocarditis and In-Hospital Death. *JAMA.* 2016;316(10):1083-1092. doi:10.1001/jama.2016.12347
10. Miranda WR, Connolly HM, Baddour LM, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: Diagnostic yield of echocardiography and associated echo-Doppler findings. *Int J Cardiol.* 2018;271:392-395. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.124
11. Stortecky S, Heg D, Tueller D, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3020-3030. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.044
12. Amat-Santos IJ, Ribeiro HB, Urena M, et al. Prosthetic Valve Endocarditis After Transcatheter Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):334-346. doi:10.1016/j.jcin.2014.09.013

13. Escolà-Vergé L, Peghin M, Givone F, et al. Prevalence of colorectal disease in Enterococcus faecalis infective endocarditis: results of an observational multicenter study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2020;73(9):711-717. doi:10.1016/j.rec.2019.07.007
14. Falces C. Association between Infective Endocarditis and Premalignant Colorectal Lesions. *Am J Infect Dis.* 2021;17(2):125-126. doi:10.3844/ajidsp.2021.125.126
15. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, et al. Relationship Between Enterococcus faecalis Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2017;70(6):451-458. doi:10.1016/j.rec.2016.10.013
16. Pericàs JM, Ambrosioni J, Muñoz P, et al. Prevalence of Colorectal Neoplasms Among Patients With Enterococcus faecalis Endocarditis in the GAMES Cohort (2008–2017). *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):132-146. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.056
17. Sengodan P, Thota P, Asadi T, Gordon S, Gopalakrishna K, Shrestha N. Colonic Lesions in Patients with Enterococcal Endocarditis. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(suppl\_1):S551. doi:10.1093/ofid/ofx163.1432
18. Corredoira J, Romay E, Pericàs JM, Miró JM. Associating enterococcal endocarditis and colorectal neoplasia: is colonoscopy mandatory? *Eur J Intern Med.* 2021;85:112-113. doi:10.1016/j.ejim.2020.11.010
19. Ursi MP, Bertolino L, Andini R, et al. Enterococcal infective endocarditis is a marker of current occult or future incident colorectal neoplasia. *Eur J Intern Med.* 2021;83:68-73. doi:10.1016/j.ejim.2020.10.006
20. Boleij A, van Gelder MMHJ, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;53(9):870-878. doi:10.1093/cid/cir609
21. Pasquereau-Kotula E, Martins M, Aymeric L, Dramsi S. Significance of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus Association With Colorectal Cancer. *Front Microbiol.* 2018;9. Accessed June 20, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.00614>
22. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(8):575-582. doi:10.1038/nrmicro2819
23. de Almeida CV, Taddei A, Amedei A. The controversial role of Enterococcus faecalis in colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818783606. doi:10.1177/1756284818783606
24. Zarkin BA, Lillemoe KD, Cameron JL, Efron PN, Magnuson TH, Pitt HA. The triad of Streptococcus bovis bacteremia, colonic pathology, and liver disease. *Ann Surg.* 1990;211(6):786-792.

25. Garrido Botella A, Garrido Gómez E. Pólipos de colon. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2007;99(1):48-48.
26. Aller de la Fuente R, de la Calle Valverde F, Arranz Santos T, et al. Pólipos de colon: factores predictivos de displasia. *Rev Clínica Esp.* 2004;204(5):251-254.
27. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072
28. Delavari A, Bishehsari F, Salimzadeh H, et al. Adenoma detection rates in an opportunistic screening colonoscopy program in Iran, a country with rising colorectal cancer incidence. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):196. doi:10.1186/s12876-014-0196-8
29. Grahn SW, Varma MG. Factors that Increase Risk of Colon Polyps. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008;21(4):247-255. doi:10.1055/s-0028-1089939
30. Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L, Pericàs JM. *Enterococcus faecalis* endocarditis: what's next? *Future Microbiol.* 2020;15(5):349-364. doi:10.2217/fmb-2019-0247
31. J C, Mj GP, A C, et al. Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2015;34(8). doi:10.1007/s10096-015-2402-1
32. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435-1486. doi:10.1161/CIR.0000000000000296
33. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
34. Corredoira J, Grau I, Garcia-Rodriguez JF, et al. The clinical epidemiology and malignancies associated with *Streptococcus bovis* biotypes in 506 cases of bloodstream infections. *J Infect.* 2015;71(3):317-325. doi:10.1016/j.jinf.2015.05.005
35. Romay E, Pericàs JM, García-País MJ, et al. Relationship among *Streptococcus gallolyticus* Subsp. *gallolyticus*, *Enterococcus faecalis* and Colorectal Neoplasms in Recurrent Endocarditis: A Historical Case Series. *J Clin Med.* 2022;11(8):2181. doi:10.3390/jcm11082181
36. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a

- systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009;7(12):1272-1278. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.032
37. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-Specific Prevalence of Adenomas, Advanced Adenomas, and Colorectal Cancer in Individuals Undergoing Screening Colonoscopy. *JAMA.* 2011;306(12):1352-1358. doi:10.1001/jama.2011.1362
38. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2012;366(8):697-706. doi:10.1056/NEJMoa1108895
39. Navarro M, Peris M, Binefa G, et al. Hallazgos colonoscópicos del estudio piloto de cribado de cáncer colorrectal realizado en Cataluña. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2008;100(6). doi:10.4321/S1130-01082008000600006
40. Zahedi MJ, Sharifi M, Darvish Moghadam S, et al. Polyp Detection Rate in Performed Colonoscopies in Afzalipour and Mehregan Hospitals of Kerman. *J Kerman Univ Med Sci.* 2021;28(3). doi:10.22062/jkmu.2021.91673
41. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1065-1075. doi:10.1056/NEJMra1513581

