

## Antibióticos y el corazón

### Parte 1 - Aspectos farmacocinéticos en infecciones cardiacas

#### Lo que se sabe

La selección del antibiótico adecuado depende de múltiples factores.<sup>1</sup> Entre ellos es fundamental la identificación del agente infeccioso. En el caso de las infecciones cardiacas, los hemocultivos constituyen una herramienta primordial, siendo su positividad por gérmenes típicos uno de los dos criterios mayores en el diagnóstico de EI.<sup>2</sup> La demostración de la existencia de gérmenes en cultivo de tejido valvular cardiaco, o por técnicas inmunológicas (ELISA) o de amplificación genética (PCR) han sido validadas en ciertas circunstancias clínicas.<sup>1</sup> El aislamiento de un microorganismo añade el beneficio de conocer la susceptibilidad cualitativa y cuantitativa a antibióticos.

Factores relacionados al huésped pueden tener influencia sobre la eficacia y toxicidad de los antibióticos. La edad del paciente es de importancia por cuanto hace variar aspectos relacionados a la absorción entérica de múltiples drogas: el pH gástrico se modifica con la edad; también la función renal cambia con la edad, y por tanto las dosis deben en muchos casos ajustarse. El embarazo, las disfunciones renal o hepática, y la concentración sérica de albúmina (dada su influencia en el volumen de distribución de algunos antibióticos) deben considerarse a la hora de prescribir antibióticos.

Finalmente, el sitio de infección también es relevante: como concepto general se pretende que el antibiótico se concentre en el tejido a niveles mayores a la

concentración inhibitoria mínima del microorganismo aislado en cultivo. Sin embargo, en el caso de los aminoglucósidos y las quinolonas, alcanzar altos picos de concentración sérica es más relevante, y la acción de estos antibióticos continua aun cuando no son detectables en el tejido.<sup>3,4</sup> Algunos laboratorios pueden medir la concentración de antibióticos en el suero de pacientes; si bien esto puede ser importante en casos de bacteriemia, lo ideal sería tener certeza de la concentración alcanzada en los tejidos en donde anida la infección. En el caso de algunos macrólidos y la azitromicina, la concentración tisular y aun intracelular excede la concentración sanguínea. Aun si la concentración tisular es adecuada no hay garantía de curación; esto es particularmente relevante en presencia de abscesos, en los que, por ejemplo, los aminoglucósidos son inefectivos;<sup>5</sup> o de hematomas, en los que algunas penicilinas y tetraciclinas, al unirse a la hemoglobina, alcanzan menores concentraciones libres en los tejidos.<sup>6</sup> Existen estudios de concentración y distribución tisular de diversos antibióticos en el tratamiento de El centradas en los antibióticos o grupos de antibióticos más comúnmente utilizadas para el tratamiento de esta enfermedad: penicilina,<sup>7</sup> teicoplanina,<sup>7</sup> tobramicina,<sup>7</sup> ceftazidime,<sup>8</sup> cefuroxime,<sup>8</sup> meticilina,<sup>8</sup> ceftriaxone,<sup>9,10</sup> ofloxacina,<sup>11</sup> vancomicina,<sup>12</sup> ceftaroline,<sup>13</sup> y daptomicina.<sup>14</sup> La minociclina se concentra dentro de las células miocárdicas; esta característica ha sido estudiada no por sus propiedades antiinfecciosas, sino por la capacidad de reducir el stress oxidativo y así limitar la extensión del infarto agudo de miocardio.<sup>15</sup>

Como se discutirá en otro capítulo, la presencia de prótesis o dispositivos cardiacos intracavitarios (marcapasos o válvulas protésicas, por ejemplo) puede modificar la eficacia de los antibióticos.

Mención especial merece la distinción entre antibióticos bacteriostáticos y bactericidas. Aunque estrictamente esta distinción es de índole farmacodinámica (es decir, más inherente al antibiótico que al contexto en el que actúa) es relevante para este capítulo. Estrictamente, se define como bactericida a un antibiótico capaz de matar a más del 99.9% de las bacterias presentes en un cultivo a las 18-24 horas, mientras que es bacteriostático si inhibe el crecimiento de bacterias in vitro, aun si mata hasta el 99% de aquellas.<sup>16</sup> Sin embargo, en la práctica, muchos factores inciden sobre esas definiciones. Por ejemplo, in vitro, la densidad de colonias, las condiciones de crecimiento, la duración del cultivo; e in vivo, la combinación de antibióticos, la actividad de aquellos en el espacio intracelular, y otros factores. Tradicionalmente, no parece haber diferencia en los resultados al usar uno u otro tipo de antibióticos. Sin embargo, no hay suficientes datos para recomendar el uso primario de antibióticos bacteriostáticos en infecciones severas tales como las que ocurren en pacientes neutropénicos, en meningitis bacteriana, y en el tópic de este ensayo, endocarditis bacteriana.<sup>17</sup>

### *Lo que no se sabe*

Aunque existe experiencia clínica respecto del uso de otros antibióticos en EI, la concentración en diferentes tejidos cardiacos no ha sido estudiada para cada uno.<sup>2</sup> La combinación de antibióticos en el tratamiento de EI obedece más a razones farmacodinámicas que farmacocinéticas.<sup>2</sup> Finalmente, el tratamiento oral de la EI,

con potencial profundo impacto -especialmente económico- en el manejo de esta enfermedad, ha sido estudiado en marco clínico.<sup>18,19</sup> Desde el punto de vista farmacokinético, es de importancia reconocer las interacciones de potenciales tratamientos orales a nivel de su absorción, primer paso hepático, y biodisponibilidad.

## REFERENCIAS

- 1- Moellering Jr. EC, Eliopoulos GM. Principles of anti-infective therapy. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier, Sixth Edition. 2005:242-252
- 2- Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis. A review. *JAMA* 2018; 320(1):72-83
- 3- Gonzalez LS III, Spencer JP. Aminoglycosides: a practical review. *Am Fam Physician* 1998; 58(8):1811-1820
- 4- Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002; 65(3):455-464
- 5- Bryant RE, Hammond D. Interaction of purulent material with antibiotics used to treat *Pseudomonas* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6(6):702-707
- 6- Kornguth ML, Kunin CM. Binding of antibiotics to the human intracellular erythrocyte proteins hemoglobin and carbonic anhydrase. *J Infect Dis* 1976; 133(2):185-193

- 7- Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989; 159(5):938-944
- 8- McColm AA, Ryan DM. Penetration of  $\beta$ -lactam antibiotics into cardiac vegetations, aorta and heart muscle in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: comparison of ceftazidime, cefuroxime and methicillin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16(3):349-358
- 9- Joly V, Pangon B, Vallois JM, et al. Value of antibiotic levels in serum and cardiac vegetations for predicting antibacterial effect of ceftriaxone in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(10):1632-1639
- 10- Martin C, Viviani X, Alaya M, et al. Penetration of ceftriaxone (1 or 2 grams intravenously) into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(3):812-815
- 11- Mertes PM, Jehl F, Burtin P, et al. Penetration of ofloxacin into heart valves, myocardium, mediastinal fat, and sternal bone marrow in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(11):2493-2496
- 12- Martin C, Alaya M, Mallet MN, et al. Penetration of vancomycin into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(2):396-399
- 13- Tascini C, Di Paolo A, Poletti R, et al. Daptomycin concentrations in valve tissue and vegetation in patients with bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(1):601-602

- 14-Singh KS, Tran TT, Nannini EC, Tam VH, Arias CA, Murray BE. Efficacy of ceftaroline against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* exhibiting the ceftazolin high-inoculum effect in a rat model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(7):1-9
- 15-Romero-Perez D, Fricovsky E, Yamasaki KG, et al. Cardiac uptake of minocycline for in vivo cardioprotection. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(13):1086-1094
- 16-Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:864-870
- 17-Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:382-395
- 18-An MM, Shen H, Zhang JD, Xu GT, Jiang YY. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41(5):426-433
- 19-Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a paradigm shift from intravenous antibiotics to oral step-down therapy for the treatment of infective endocarditis. A narrative review. *JAMA Intern Med* 2020; 180(5):769-777



**Dr. Gabriel Aisenberg**

Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas

Jefe de División de Medicina Interna del Hospital Lyndon B. Johnson, Houston, Texas

Director de Programa Asociado de la Residencia de Medicina Interna de la Universidad de Texas,

Houston, Texas

Coordinador del consejo de Medicina Interna de la Sociedad Interamericana de Cardiología

(MISIAC)