

## Antibióticos y el corazón

### Parte 4 - Tratamiento de endocarditis infecciosa (EI) por gérmenes multirresistentes

#### Lo que se sabe

Se define como gérmenes multirresistentes (GMR) a los microorganismos, predominantemente bacterias, resistentes a una o más clases de antibióticos.<sup>1</sup> La incidencia de este fenómeno viene en aumento por múltiples razones, generando dificultades de manejo e incremento en los costos. Para combatir los GMR existe la necesidad de implementar múltiples estrategias como la combinación de medicamentos o el uso de monoterapia de espectro ampliado, alta eficacia y baja toxicidad.<sup>2</sup> Por otra parte, debe tenerse en cuenta que la mayor parte de las recomendaciones terapéuticas disponibles surgen de estudios in vitro, experimentos en animales, o estudios clínicos observacionales. Sumado esto a que las vegetaciones presentes en las válvulas muestran evidencia de alta concentración bacteriana con escasa actividad local antibacteriana, podría decirse que, en cierto grado, toda EI debe considerarse como debida a gérmenes resistentes.<sup>3</sup>

La mayor parte de las EI causadas por GMR son atribuibles a especies de estafilococo, estreptococo y enterococo.<sup>3</sup> Por esta razón, la vancomicina es el tratamiento empírico de elección inicial (objetivo: concentración en valle de 15 a 20 mg/L), particularmente en el caso de las infecciones causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR), siendo la daptomicina su alternativa. Las penicilinas anti-estafilococo o la cefazolina siguen prefiriéndose como tratamiento para el estafilococo sensible a la meticilina

(SAMS).<sup>3</sup> No obstante, debe considerarse que el uso de cefazolina, más práctico que la nafcilina, puede asociarse a efecto de inóculo cuando es elegido como opción inicial de tratamiento. El efecto inóculo implica que a mayor concentración microbiana, la concentración inhibitoria mínima del antibiótico sube al menos 16 µg/ml, y está asociado a una mayor mortalidad a los 30 días del diagnóstico de EI.<sup>4</sup> Dependiendo de la capacidad de controlar la bacteriemia y de la presencia de focos embólicos secundarios, se recomienda seis a ocho semanas de terapia antibiótica intravenosa.<sup>3</sup> Aunque tradicionalmente se ha visto que a medida que la concentración inhibitoria mínima (MIC) de vancomicina supera 1 mg/L, la mortalidad en EI por MRSA aumenta;<sup>2</sup> este hecho ha sido cuestionado en metaanálisis.<sup>5</sup>

En la infección por MRSA, tratamientos con lipoglicopéptidos como dalbavancin y telavancin, y aun con combinaciones de vancomicina y beta lactámicos, daptomicina y beta lactámicos, linezolid, ceftarolina han sido probados, pero en su mayor parte, no forman parte de recomendaciones establecidas en guías.<sup>6,7</sup>

En las infecciones por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* la resistencia a aminoglucósidos ha ido en aumento. Estos gérmenes son naturalmente resistentes a las cefalosporinas de tercera generación por lo que requieren sinergismo con penicilinas tipo amoxicilina o penicilina.<sup>3-7</sup> Las terapias más novedosas incluyen la combinación de dos betalactámicos, pero no está libre de complicaciones.<sup>8</sup> *E. faecium*, responsable de cerca del 10% de las EI por enterococo, es muchas veces resistente a la vancomicina (VRE). El tratamiento más prometedor contra EI atribuida a VRE utiliza combinaciones basadas en daptomicina con beta lactámicos.<sup>3,6,9,10</sup>

Las endocarditis por gérmenes Gram-negativos se ven en una menor proporción. Aquellas causadas por miembros del grupo HACEK son más frecuentemente reportadas en usuarios de diálisis, hospitalizados con vías intravenosas, con factores de riesgo y con dispositivos intracardiacos.<sup>11</sup> Datos acerca de resistencia microbiana por estos gérmenes resultan muchas veces desconocidos. Ceftriaxona es recomendada como tratamiento de primera línea,<sup>3</sup> por cuatro semanas en EI en válvula nativa, y seis en las protésicas.

Existen reportes de casos por *Pseudomonas aeruginosa* resistente en pacientes con prótesis y sin prótesis, con incidencias de hasta el 1.8%.<sup>12</sup> También la *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae* han sido ocasionalmente reportadas como agentes causales de EI.<sup>13</sup> Estados de inmunosupresión, infecciones genitourinarias, y la presencia de dispositivos implantables intracardiacos son considerados como factores de riesgo.<sup>13</sup> Combinación de beta lactámicos con aminoglucósidos o quinolonas por seis semanas o, en las GMR, especialmente productores de beta lactamasas de espectro ampliado, el uso de carbapenem por seis semanas se asocian a un alto grado de curación.<sup>3</sup>

Independientemente del manejo antibiótico de la EI, debe recordarse que existen indicaciones quirúrgicas relacionadas con el pobre control infeccioso: persistencia de bacteriemia a pesar de siete días de tratamiento bacteriológico adecuado, presencia de abscesos perivalvulares con compromiso mecánico o electrocardiográfico, o embolismo séptico.<sup>14,15</sup>

Lo que no se sabe:

Hasta el momento, los tratamientos antibióticos orales han sido reservados para situaciones específicas que combinan pacientes estables y organismos sensibles. El estudio POET se enfoca en Gram-positivos pero no ha sido explorada en el caso de Gram-negativos, especialmente si son multirresistentes.<sup>16</sup>

Finalmente, la aproximación preventiva mediante vacunas en contra de infecciones por estafilococo o enterococo ha sido explorada, pero este enfoque no sería de utilidad en el tratamiento de EI ya establecida.

## REFERENCIAS

- 1- Harrison PF, Lederberg J. Institute of Medicine 1998. Antimicrobial Resistance: Issues and Options. Washington, DC: The National Academies Press.  
<https://doi.org/10.17226/6121>
- 2- Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection-a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. Clin Microbiol Infect. 2020 Feb;26(2):151-157
- 3- Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. Expert Rev Anti Infect Ther 2021; 19(3):297-307
- 4- Miller WR, Seas C, Carvajal LP, et al. The cefazolin inoculum effect is associated with increased mortality in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Open Forum Infect Dis 2018; 5(6):ofy123.

- 5- Ishaq H, Tariq W, Talha KM, et al. Association between high vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Infection* 2021; 49(5):803-811
- 6- Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(9):3061-7
- 7- Lampejo T. Dalvabancin and telavancin in the treatment of infective endocarditis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(3):106072. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106072
- 8- Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis. A review. *JAMA* 2018;320(1):72-83
- 9- 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). *European Heart Journal* 2015; 36:3075–28
- 10- Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(2):303-309

- 11-Durante-Mangoni E, Andini R, Agrusta F, Iossa D, Mattucci I, Bernardo M, et al.  
Infective endocarditis due to multidrug resistant gram-negative bacilli: single centre experience over 5 years. *Eur J Intern Med* 2014; 25(7):657-61
- 12-Domitrovic TN, Hujer AM, Perez F, Marshall SH, Hujer KM, Woc-Colburn LE, et al.  
Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* causing prosthetic valve endocarditis: A genetic-based chronicle of evolving antibiotic resistance. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Oct 21; 3(4):ofw188
- 13-Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, et al. Risk factors and outcomes of endocarditis due to Non-HACEK Gram-negative bacilli: data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(4): e02208-17. doi: 10.1128/AAC.02208-17
- 14-Scully PR, Woldman S, Prendergast BD. Infective endocarditis: we could (and should) do better. *Heart*. 2021; 107(2):96-98
- 15-Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothor Surg* 2019; 8(6):630-644
- 16-Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019; 380(5): 415-424



**Dr. Germán C. Giraldo**

Médico, especialista en medicina interna y cardiología

PhD (c) ciencias de la salud

Docente de posgrado Medicina interna, universidad de Caldas

Presidente capitulo eje cafetero sociedad colombiana de Cardiología