

Endocarditis neumocócica: revisión a propósito de un caso y nueva pauta de tratamiento asociada a fosfomicina

A. Sánchez Andrés, J.I. Ortuño Sempere, N. Boronat González, A. Cano Sánchez¹, B. Insa Albert¹, M.C. Otero Reigada, A. Pérez Tamarit, F. Asensi Botet
Sección de Pediatría Infecciosa. ¹Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

Se presenta un interesante caso de endocarditis bacteriana en un varón de 12 años de edad, que asociaba como patología de base una comunicación interventricular membranosa, que presentó buena respuesta al tratamiento asociado con penicilina en altas dosis, gentamicina y fosfomicina.

Se adjunta una revisión bibliográfica acerca de los distintos tratamientos antibióticos descritos, incluidas las pautas menos habituales. Se incluye en la discusión una extensa explicación de la asociación al tratamiento antibiótico de fosfomicina.

Abstract

Title: Pneumococcal endocarditis: report of a case involving a novel treatment with association of fosfomicin and a review of the literature

The authors present an interesting case of bacterial endocarditis in a 12 year-old boy, the underlying cause of which was a membranous ventricular septal defect. The infection responded well to treatment with high-dose penicillin, in combination with gentamycin and fosfomicin.

A review of the literature dealing with the different types of antibiotic therapy, including less conventional approaches, is provided, and the reasons for administering combination treatment involving fosfomicin are explained in detail.

Palabras clave

Endocarditis neumocócica, penicilina, fosfomicina

Keywords

Pneumococcal endocarditis, penicillin, fosfomicin

Caso clínico

Varón de 12 años de edad, remitido desde un hospital comarcal, con sospecha de endocarditis infecciosa. Presenta fiebre elevada de 6 días de evolución (temperatura máxima axilar de 40 °C), diaria, sin claro predominio matutino y/o vespertino, con escalofríos y tiritona. Era el cuarto episodio febril en 35 días, y fue diagnosticado de faringoamigdalitis en el segundo, quedando apirético tras el tratamiento con amoxicilina en altas dosis. Como antecedentes personales presenta una comunicación interventricular membranosa de 3 mm, diagnosticada a los 15 días de vida, por un soplo cardíaco. Estuvo controlado en consultas externas de cardiología pediátrica de nuestro hospital desde entonces. En la exploración presenta un aspecto general regular y una coloración pajiza de piel. En la auscultación cardiopulmonar se aprecia un soplo pansistólico III-IV/VI, acompañado de frémito en foco tricuspídeo y ápex, con irradiación hacia la axila, un chasquido mesodiastólico en foco tricuspídeo, un *roncus* y subcrepitanes aislados en campos medios/inferiores del hemotórax derecho. La orofaringe estaba claramente hiperémica, sin vesículas, ni exudados. No presentaba otros hallazgos relevantes.

Exploraciones complementarias

En los hemogramas seriados presentaba leucocitosis con neutrofilia desde el inicio, con un incremento progresivo de los reactantes de fase aguda, que alcanzó su valor máximo al sexto día del ingreso. Se realizó una radiografía de tórax al ingreso, en la que se observaba un patrón alveolar con derrame pleural ipsolateral. En la ecocardiografía transtorácica (figuras 1 y 2) se apreciaba una endocarditis tricuspídea, con ligera insuficiencia de dicha válvula, así como la comunicación interventricular que tenía de base. Las serologías realizadas para todos los posibles gérmenes causantes de endocarditis fueron negativas. El antígeno frente a neumococo en orina fue positivo, y en el hemocultivo, extraído el primer día previo al inicio del tratamiento antibiótico, se aisló *Streptococcus pneumoniae*, con resistencia moderada a penicilina (concentración mínima inhibitoria [CMI]= 0,65 mg/L) y moderada a ceftriaxona y cefotaxima (CMI= 0,68 mg/L). Para completar el estudio, se solicitó una valoración oftalmológica del fondo de ojo, que fue normal.

Evolución

Tras su ingreso, se pautó tratamiento antibiótico con penicilina G (400.000 UI/kg/día), gentamicina (7,5 mg/kg/día) y teicopla-

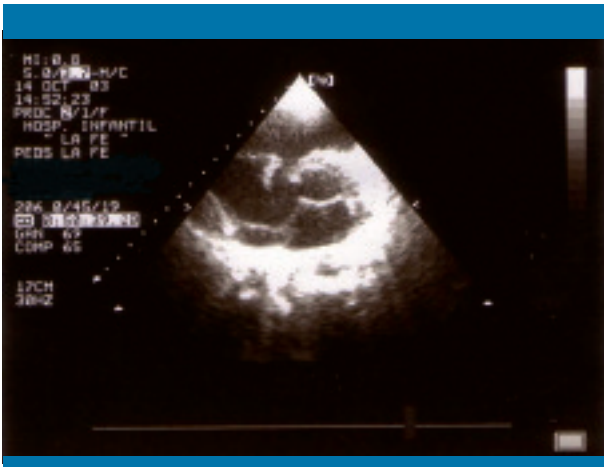


Figura 1. Plano parasternal modificado para la visualización de vegetación tricuspídea



Figura 2. Plano subcostal para la visualización de vegetación tricuspídea

nina (10 mg/kg/día) por vía intravenosa (i.v.), además de la recogida de las analíticas y de los cultivos pertinentes. Tras la obtención del resultado del hemocultivo, se cambió el tratamiento antibiótico i.v. a penicilina G en altas dosis (750.000 UI/kg/día), gentamicina y fosfomicina (70 mg/kg). La evolución del paciente durante las 2 primeras semanas fue tórpida, y los picos febriles permanecían en 39-40 °C. A partir de la tercera semana la mejoría clínica y analítica fue claramente favorable, el paciente mejoró su estado general y permaneció prácticamente afebril durante todo el tiempo. Tras haber completado un total de 32 días de tratamiento antibiótico por vía i.v., se decidió el alta hospitalaria del paciente, que completó el tratamiento antibiótico por vía oral con levofloxacino (500 mg/día) en el domicilio, cuya duración total fue de 1,5 meses. En los sucesivos controles realizados en consultas externas se mostró asintomático, sin que se observaran cambios en la magnitud del cortocircuito en la comunicación interventricular.

Discusión

La endocarditis infecciosa es una infección microbiana del endocardio, en la mayoría de los casos de origen bacteriano. La lesión característica la constituyen las vegetaciones que suelen asentarse en el endocardio valvular, aunque pueden también afectar a las cuerdas tendinosas, los músculos papilares o el endocardio mural.

Las cardiopatías mencionadas a continuación predisponen al desarrollo de endocarditis:

- Cardiopatía reumática (25-30%). Ha disminuido mucho en las 2-3 últimas décadas.
- Cardiopatías congénitas (4-26%). En particular, destacan el conducto arterioso, la comunicación interventricular, la coartación aórtica, la tetralogía de Fallot, la estenosis pulmonar y la aorta bicúspide.

- Prolapso de la válvula mitral. El riesgo de presentar una endocarditis es mayor cuando el prolapso origina una insuficiencia valvular.
- Otras cardiopatías. La miocardiopatía hipertrófica obstructiva, el síndrome de Marfan y las valvulopatías de cualquier otra etiología son también factores predisponentes.

El diagnóstico definitivo de la endocarditis infecciosa sólo puede realizarse con seguridad absoluta mediante la demostración del microorganismo o de la histología específica en las vegetaciones o en material embólico, generalmente obtenidos a través del acto quirúrgico o de la necropsia. Sin embargo, y debido a la necesidad de alcanzar un diagnóstico lo más precoz posible, en la mayoría de los casos dicho diagnóstico se basa en la clínica del paciente. Las dificultades diagnósticas de la endocarditis infecciosa derivan de la gran variedad de manifestaciones clínicas con que puede presentarse la enfermedad, pues pueden confundirse con otras afecciones sistémicas. Por ello, es fundamental un alto grado de sospecha, dado que la ausencia de cualquiera de las manifestaciones clásicas de endocarditis no excluye su diagnóstico; es decir, puede haber una endocarditis infecciosa en pacientes sin germen aislado en los cultivos, sin vegetaciones en el ecocardiograma, sin fenómenos embólicos o sin cardiopatía predisponente.

Por tal motivo, era preciso establecer una serie de criterios diagnósticos que reunieran una sensibilidad y una especificidad adecuadas. Los datos y los parámetros valorados en los criterios diagnósticos de la endocarditis infecciosa son de 3 tipos: clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos.

Durack et al., en 1994, proponen los criterios de Duke, una nueva clasificación de los criterios diagnósticos. Todos los estudios actuales indican que el diagnóstico de endocarditis debe realizarse aplicando los criterios de Duke, que presentan una sensibilidad, una especificidad y un valor pronóstico nega-

tivo superiores al 95%. Con ello se consigue aumentar el porcentaje de casos con diagnóstico de certeza.

El ecocardiograma tiene un papel muy importante en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa. En la actualidad, la presencia de vegetaciones (masas de morfología y márgenes irregulares con una densidad adheridas al anillo protésico o a las valvas y con un movimiento caótico independiente de éstas), abscesos y pseudoaneurismas, o la detección de una dehiscencia protésica o una regurgitación valvular de nueva aparición representan un criterio diagnóstico mayor de endocarditis infecciosa. Es aconsejable realizar un estudio ecográfico secuencial, primero transtorácico y después transesofágico. En algunos casos se recomienda realizar de entrada un estudio transesofágico: prótesis valvulares, ecocardiograma transtorácico negativo y alta sospecha clínica de endocarditis (bacteriemia extrahospitalaria por estafilococo), dificultad técnica para realizar un ecocardiograma transtorácico (enfisema, hábito corporal), pacientes con alteraciones valvulares estructurales previas (prolapso mitral, enfermos renales, lesiones degenerativas...) y con un resultado dudoso en el estudio transtorácico, marcapasos y otros catéteres intracavitarios, ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico adecuado (signos de infección persistente), sospecha ecocardiográfica (estudio transtorácico) o clínica (bloqueo AV) de extensión perianular de la infección e insuficiencia cardiaca.

El tratamiento óptimo de la endocarditis neumocócica incluye un acercamiento multidisciplinario, que debe ser medicoquirúrgico, que incluya un especialista en cardiología, un especialista en enfermedades infecciosas y un cirujano cardiovascular¹. Este último debe implicarse precozmente, debido a la morbilidad y, sobre todo, la mortalidad de las complicaciones quirúrgicas, que se beneficiarán de un tratamiento temprano. Aronin et al.² comprobaron que en pacientes con inestabilidad hemodinámica, la intervención quirúrgica precoz reducía la mortalidad hasta el 34%, comparada con la mortalidad que se produjo en los que sólo recibieron tratamiento antibiótico. Jackson et al.³ afirman que la insuficiencia cardiaca congestiva es una complicación común en la endocarditis neumocócica cuando hay lesiones en las válvulas izquierdas, y en estos casos recomiendan un tratamiento quirúrgico urgente con reemplazamiento valvular.

En lo que respecta al tratamiento antibiótico, que debe realizarse de un modo empírico y precozmente por vía parenteral, todos los artículos revisados concluyen que no es suficiente la monoterapia, por lo que inicialmente deben asociarse al menos 2 antibióticos. En la mayoría de los pacientes descritos hasta la fecha, se ha incluido penicilina en el tratamiento. Éste deberá tener una duración mínima de 4-6 semanas por vía i.v. (todos los supervivientes de los últimos 20 años han recibido al menos 6 semanas de tratamiento)^{4,5}.

Los datos sobre la elección y la duración del tratamiento antibiótico parten de recomendaciones basadas en la experiencia, así como de estudios *in vitro* y realizados en modelos animales. Estos estudios demuestran en repetidas ocasiones que la terapia

dual con un aminoglucósido junto con un betalactámico y/o vancomicina tiene una acción sinérgica frente al neumococo^{6,7}. Por otra parte, debido al aumento de las resistencias de este germen frente a penicilina, numerosos estudios han sugerido el uso inicial de cefalosporinas de tercera generación junto con vancomicina en la enfermedad invasiva neumocócica^{8,9}.

Debido a la variación de las tasas de resistencia en función de la localización geográfica, el tratamiento empírico debe realizarse según las tasas de la zona. Un estudio prospectivo a largo plazo, realizado en España entre los años 1978 y 1998¹⁰, que incluyó 63 endocarditis neumocócicas, encontró que la resistencia no influía en las características clínicas ni en el pronóstico de la enfermedad; sólo tenía influencia a la hora de la elección del tratamiento antibiótico, pero 3 de los 18 pacientes cuyos neumococos presentaban una resistencia intermedia a penicilina (CMI= 0,1-1 mg/L), con la que fueron tratados (entre otros antibióticos), se curaron^{11,12}. En España, se ha producido un incremento progresivo en dicha tasa, desde un 4,3% en 1979 hasta un 40-44% en 1990, y se han documentado todas las cepas sensibles a vancomicina¹². Actualmente, esta resistencia se ha estabilizado debido al uso más racional de antibióticos¹³.

Del mismo modo, se ha observado una diseminación de los serotipos resistentes, especialmente del 23F, así como del 19F y del 6B. Por orden de frecuencia, los serotipos resistentes a la penicilina son¹⁴⁻¹⁶: 6, 9, 14, 23 y 19.

Debe tenerse en cuenta la frecuencia de la meningitis concomitante (aunque, como está demostrado, es mayor en los pacientes adultos que en los niños), de cara al inicio del tratamiento antibiótico empírico, hasta que la infección del sistema nervioso central (SNC) se haya excluido; de este modo, las personas con una enfermedad susceptible a penicilina pueden tratarse con penicilina, cefotaxima y ceftriaxona, y las personas alérgicas a betalactámicos podrán tratarse con vancomicina sola o asociada a rifampicina¹⁷.

Aunque se han descrito pocos casos en la bibliografía sobre el tratamiento de los pacientes con endocarditis producidas por neumococos resistentes a penicilina, está bien demostrado que las asociaciones de betalactámico y aminoglucósido poseen un efecto aditivo y sinérgico; sin embargo, como ya hemos comentado, sucesivos casos descritos en la literatura médica han optado por el tratamiento con vancomicina y una cefalosporina de tercera generación en caso de enfermedad invasiva neumocócica documentada, debido a que, a pesar del aumento de neumococos resistentes a penicilina, la resistencia de este germen a vancomicina sigue siendo prácticamente nula^{18,19}.

¿Por qué fosfomicina?

Fosfomicina es un antibiótico natural con un efecto bactericida rápido y de amplio espectro, incluida gran parte de los gramnegativos y grampositivos, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococo resistente o con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos, y algunos estreptococos, como el

TABLA 1

Profilaxis frente a la endocarditis infecciosa (recomendaciones de la American Heart Association)

Tipo de procedimiento	Tratamiento electivo	Alergia a penicilina
Intervenciones dentarias y de las vías respiratorias superiores	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina v.o.: – 3 g 1 h antes – 1,5 g 6 h después 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina v.o.: – 1 g 1-2 h antes – 0,5 g 6 h después • Clindamicina v.o.: – 600 mg 1-2 h antes – 300 mg 6 h después
Intervenciones genitourinarias y gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina i.v./i.m. 2 g + gentamicina 1,5 g/kg/dosis 30 min antes • Amoxicilina v.o. 1,5 g 6 h después, o repetir el régimen parenteral 6 h después 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina i.v. 1 g 60 min antes + gentamicina i.v./i.m. 1,5 mg/kg/dosis 30 min antes • Puede repetirse a las 8 h
Cirugía cardíaca valvular	<ul style="list-style-type: none"> • Cefazolina i.v. 2 g 30 min antes, y 8 g y 16 h después (<24 h) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina i.v. 1 g 30 min antes, y 0,5 g 8 y 16 h después + gentamicina i.v./i.m. 1,5 mg/kg/dosis

v.o.: vía oral; i.v.: intravenosa; i.m.: intramuscular.

neumococo. A lo largo de los años ha mantenido su actividad con tasas de resistencia estables.

Tiene acción sinérgica aditiva o indiferente con glucopéptidos, linezolid, betalactámicos, aminoglucósidos, nitroimidazoles, dal-fopristina, quinupristina y quinolonas, sin antagonismos.

Se puede administrar por vía oral o parenteral, con un amplio margen de dosis. Se ha empleado en innumerables indicaciones: infecciones urinarias, respiratorias, intrabdominales, obstétrico-ginecológicas, del SNC y osteoarticulares, con resultados satisfactorios globales en el 80% de los casos y mínimos efectos secundarios. No causa alteraciones importantes de la flora normal humana. Como efectos adicionales, tiene capacidad de favorecer la fagocitosis, ser inmunomodulador y proteger las células humanas de la toxicidad de cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos, vancomicina y anfotericina B²⁰.

En cuanto a su acción en las endocarditis infecciosas, Rice et al. demuestran que en la endocarditis experimental en conejos o ratas por *S. sanguis*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* resistente o sensible a la penicilina y *Pseudomonas aeruginosa*, penicilina asociada a oxacilina, amikacina, gentamicina, vancomicina o daptomicina ha dado buenos resultados en la reducción del número de UFC/mL de las vegetaciones cardíacas, aunque no hay datos contrastables en humanos, salvo un caso de endocarditis por *Haemophilus aphrophilus*, que se curó con la asociación de fosfomicina y gentamicina²¹. Actualmente, numerosos artículos proponen su utilización clínica en combinación con betalactámicos para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas y, recientemente, en la Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), se han comunicado los resultados que demuestran la superioridad de esta combinación frente a vancomicina en el modelo experimental de endocarditis infecciosa por *S. aureus* resistente a metilicina.

Prevención

La prevención de esta enfermedad se considera otro de los beneficios de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente

(actualmente monovalente), que deberá incorporarse al calendario vacunal de los países desarrollados, e incluye las cepas más patógenas de dicho germen²²: 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y 6B.

En un estudio retrospectivo realizado por Givner et al. entre los años 1993 y 2003, que reunió un total de 11 casos de endocarditis neumocócicas, se demostró y se serotipificó el germen en 10 de ellos, y de éstos, 8 estaban incluidos entre las cepas que componen la vacuna conjugada heptavalente²³.

Se dispone de datos sobre los serotipos que causan con mayor frecuencia la enfermedad invasiva neumocócica, pero debido a la escasa frecuencia de endocarditis neumocócica en la infancia, hay pocos datos sobre las cepas responsables de la enfermedad en la infancia²⁴.

Es muy importante la profilaxis en los pacientes de riesgo que van a ser sometidos a procedimientos invasivos, ya que un gran porcentaje de los afectados por una endocarditis neumocócica presentaba algún defecto cardíaco previo²⁵. Las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Cardiología Pediátrica se resumen en la tabla 1. ■

Bibliografía

1. Ferrieri P. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics*. 2002; 109(5): 931-943.
2. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 165-171.
3. Jackson MA, Rutledge J. Pneumococcal endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis*. 1982; 1: 120-123.
4. Valencia ME, Guinea J, Enríquez A, González Lahoz J. Endocarditis por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102: 277-278.
5. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, Newburger JW, Dajani AS, Shulman ST, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics*. 2002; 109(5): 931-943.
6. García Martos P, Galán F, Marín P, Mira J. Increase in high resistance to penicillin of clinical isolates of *S. pneumoniae* in Cádiz, Spain. *Chemotherapy*. 1997; 43: 179-181.

7. Pérez Trayero E, García-Arenzana JM, Montes M, López-Lopategui C, Cilla G. Incremento de la resistencia a cefotaxima en *S. pneumoniae* en Guipúzcoa. Estudio de 14 años [resumen 7-9]. VI Reunión Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sitges (Barcelona), 1995.
8. Anadiotis L, Maskell JP, Sefton AM. Comparative in vitro activity of penicillin alone and combined with gentamicin against clinical isolates of *S. pneumoniae* with decrease susceptibility to penicillin. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 173-181.
9. Martínez-Martínez L, López-Hernández I, Pascual A, Suárez AJ, Pérez EJ. Resistance of *S. pneumoniae* to penicillin, erythromycin and third generation of cephalosporins in Seville, Southern Spain. Clin Microbiol Infect. 1997; 3: 382-385.
10. López Fornás F, Martínez García F, Roldán Conesa D, et al. Revisión y perspectivas actuales de la endocarditis por neumococo. Rev Esp Quimioter. 2001; 14(1): 22-29.
11. Martínez E, Miró JM, Almirante B. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. Clin Infect Dis. 2002; 35: 130-139.
12. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *S. pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). Clin Infect Dis. 1992; 15: 99-105.
13. Baquero F, García Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L; the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1113 *S. pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1 year (1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 357-359.
14. Michel I, Dickman D, Greenbarg Z, Bergner F. Serotype distribution of penicillin-resistant pneumococci and their susceptibilities to seven antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1983; 23: 397-401.
15. Baquero F, Martínez-Beltrán J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 28 Supl C: 31-38.
16. Elward K, Hruby N, Christy C. Pneumococcal endocarditis in infants and children: report of a case and review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9(9): 652-657.
17. Fenoll A, Martín-Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotipo, distribución and antimicrobial resistance in *S. pneumoniae* isolates producing infectious in Spain 1979-1989. Rev Infect Dis. 1991; 13: 56-60.
18. Fernández Guerrero ML, Árbol F, Verdejo L, Fernández Robles R, Soriano F. Treatment of experimental endocarditis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38: 1.103-1.106.
19. López Fornás F. Endocarditis experimental por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina [tesis doctoral]. Universidad de Murcia, 1999.
20. Gobernado M. Fosfomicina. Rev Esp Quimioter. 2003; 16(1): 15-40.
21. Rice LB, Eliopoulos GM, Moellering RC. In vivo activity of the combination of daptomycin and fosfomicin compared with daptomycin alone against a strain of *Enterococcus faecalis* with high level gentamicin in rat endocarditis model. Diagn Microbiol Infect Dis. 1992; 15: 173-176.
22. Pocheville Guruceta I, Hernández Almaraz JI, Gutiérrez Villamayor Soria P, et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*: análisis de 7 años. An Esp Pediatr. 1997; 47(2): 151-155.
23. Givner LB, Mason EO, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, Wald Bradley JS, et al. Pneumococcal endocarditis in children. Clin Infect Dis. 2004; 38(9): 1.273-1.278.
24. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Clin Cardiol. 1987; 277(22): 1.794-1.801.
25. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *S. pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). J Clin Microbiol. 1998; 36: 3.447-3.454.