

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial: Espacio Cochrane

Endocarditis infecciosa: retos actuales y perspectiva futura☆**Infectious endocarditis: current challenges and future perspectives**María Sánchez-Ledesma^a, Daniel Encinas-Sánchez^{a,*} y Ana Elvira-Laffond^b^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España^b Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 3 de mayo de 2021

La endocarditis infecciosa (EI)¹, pese a ser una infección de baja incidencia (15-80 casos por millón de habitantes), está asociada a una gran morbilidad². Previamente, la EI se presentaba en pacientes más jóvenes con antecedentes de fiebre reumática, pero en la actualidad el perfil de paciente con esta infección ha cambiado y frecuentemente presentan edad avanzada, múltiples comorbilidades, son portadores de dispositivos o prótesis, reciben tratamiento con inmunosupresores, asocian infecciones relacionadas con la atención sanitaria o presentan cardiopatías congénitas corregidas. A esto hay que añadir que el perfil microbiológico en EI también ha variado, reemplazando al estreptococo el estafilococo, siendo en la actualidad el germen más frecuente.

A pesar de las mejoras en el diagnóstico por imagen y el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas, la mortalidad en la EI continúa siendo elevada y es un reto desde el punto de vista diagnóstico y del tratamiento. Todavía, el tratamiento de la EI supone el empleo de antibioterapia durante periodos de tiempo prolongados, de al menos 2 semanas, generalmente de 4 a 6 semanas. Las recomendaciones actuales de trata-

miento en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹ no se han actualizado desde 2015, pese a la publicación de estudios relevantes en este campo. Por tanto, en el momento actual existen múltiples áreas de mejora e incertidumbre en relación con su abordaje.

Por este motivo, consideramos muy interesante la excelente revisión de Martí-Carvajal et al.³ publicada recientemente en la *Cochrane Library*. Los autores intentan dar respuesta a dos preguntas esenciales: qué régimen antibiótico es superior para el tratamiento de pacientes con EI y cuáles son los beneficios y perjuicios de estos regímenes. Para ello analizan 6 estudios aleatorizados con 1.143 pacientes publicados entre 1998 y 2019 que comparan diferentes regímenes antibióticos con diferentes tipos y dosis de fármacos. Los autores exponen la necesidad de conocer los regímenes de antibióticos de elección en los diferentes grupos de la población, así como los posibles efectos secundarios e inconvenientes de su utilización.

Tras un análisis metódico y exhaustivo concluyen que hay una clara falta de evidencia que demuestre superioridad entre las diferentes líneas de tratamiento comparadas,

☆ Este artículo se refiere a la revisión Cochrane publicada en Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5, Art. No.: CD009880, DOI: 10.1002/14651858.CD009880.pub3 (más información en <http://www.cochranelibrary.com>). Las revisiones Cochrane se actualizan periódicamente en respuesta a nuevas evidencias y comentarios. Las versiones actualizadas de dicha revisión Cochrane deben consultarse en Cochrane Database of Systematic Reviews.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dencinassanchez@gmail.com (D. Encinas-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.04.001>

2605-1532/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

salvo en el caso de las penicilinas antiestafilocócicas sobre los glucopéptidos. Sin embargo, los autores consideran que hay un alto riesgo de sesgo por ser algunos estudios organizados por compañías farmacéuticas y que la heterogeneidad en las definiciones de los resultados y los diferentes antibióticos utilizados hacen imposible el análisis conjunto de los datos. En todo caso, en todos los estudios analizados hay consenso en que la gravedad de esta enfermedad hace imprescindible una actuación rápida y contundente, con el empleo de pautas de antibióticos bactericidas, de inicio intravenoso, y efecto sinérgico tras la extracción de hemocultivos, que cubran de forma empírica estafilococo, estreptococo y enterococo.

Partiendo de los resultados de esta revisión³ y apoyados en nuestra experiencia, resumimos a continuación los puntos fundamentales sobre los que basar nuestra actuación y las cuestiones a resolver en un futuro.

Tratamiento ambulatorio

Tratamiento oral

El elevado riesgo de infección asociado a los cuidados sanitarios hace imprescindible evaluar estrategias alternativas al tratamiento antibiótico intravenoso de larga duración para evitar ingresos prolongados. En este sentido en el estudio POET⁴ se aleatorizó a 400 pacientes en condiciones estables con EI no complicada por *Streptococcus* sp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus coagulans* negativos a un régimen de tratamiento antibiótico intravenoso durante 4 o 6 semanas frente a antibioterapia oral tras al menos 10 días de tratamiento parenteral. No se observaron diferencias significativas en mortalidad, progresión de la infección o cirugía cardíaca. En base a estos resultados se podría continuar el tratamiento antibiótico de la EI de manera ambulatoria con regímenes vía oral. No obstante, resulta fundamental la adecuada selección de los pacientes, limitar esta estrategia a pacientes estables y haber descartado previamente complicaciones valvulares o abscesos mediante ecocardiograma transesofágico. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones, solo el 20% de los pacientes son incluidos, siendo la mayoría jóvenes, con pocas comorbilidades, predomina la infección sobre válvula nativa frente a válvula protésica, el microorganismo predominante es el estreptococo y no incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, por lo que en la práctica clínica es difícil encontrar pacientes que podamos tratar con seguridad bajo estas premisas. Antes de generalizar esta estrategia a más escenarios de la práctica clínica, será necesario conocer los resultados de los estudios RODEO1 (NCT02701608) y RODEO2 (NCT02701595), actualmente en curso, que comparan la efectividad del cambio de antibioterapia intravenosa a oral en un perfil más amplio de pacientes y microorganismos.

Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso

La creación de hospitales de día ha permitido la atención continuada del paciente ambulatorio en tratamiento intravenoso o bien el uso de tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE). El empleo de estas herramientas per-

mite reducir la estancia hospitalaria, conlleva un menor riesgo de complicaciones asociadas al ingreso, mejora la calidad de vida y disminuye los costes. En cualquier caso, el tratamiento debe ser secuencial (tras ingreso y al menos 10 días de tratamiento intravenoso) y valorar las contraindicaciones¹ para tratamiento ambulatorio, como son la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, hepatopatía, fenómenos a distancia como clínica neurológica o abscesos, complicaciones quirúrgicas o microorganismo de difícil tratamiento; además, estos pacientes deben ser valorados 1-2 veces por semana.

Antibióticos de vida media prolongada

El reciente desarrollo de antibióticos de vida media prolongada (superior a la semana) permite distanciar las infusiones, lo que facilita la terapia ambulatoria. Destaca la dalbavancina⁵, un glucopéptido de interesantes características farmacocinéticas, de administración hasta bisemanal con alto poder bactericida, eficaz en biofilms y con muy infrecuentes resistencias, con resultados similares en cuanto a eficacia que regímenes de antibioterapia intravenosa convencional. Podría ser una excelente opción en pacientes de alto riesgo en los que se quiere evitar la presencia continuada de vías (ej., dispositivos, EI sobre prótesis) o cuando no haya alternativas orales frente a *S. aureus* resistente a meticilina (toxicidad, intolerancia, etc.).

Profilaxis

Es indispensable la educación sobre la profilaxis primaria en pacientes de riesgo para intentar disminuir la incidencia. Como recalcan las guías de la Sociedad Europea de Cardiología¹ es necesario promover conductas de higiene y hábitos saludables de autocuidado (correcto cuidado de heridas, contraindicación de piercings y tatuajes, etc.), medidas que son infraestimadas en la práctica diaria.

Uno de los aspectos más controvertidos y en constante revisión es la profilaxis antibiótica de la EI. Las últimas guías¹ han sido bastante restrictivas con respecto a las previas, recomiendan únicamente la profilaxis antibiótica en el grupo de pacientes de alto riesgo y limitan la profilaxis solo a procedimientos dentales. A esto hay que añadir que se ha demostrado que los profesionales sanitarios no se adhieren a las indicaciones de las guías, siendo la práctica clínica muy distinta a la recomendada⁶. En consecuencia, la literatura más reciente nos alerta de un posible aumento de la incidencia de EI⁷ en pacientes de riesgo moderado, como pueden ser la válvula aórtica bicúspide o el prolapso mitral, y, sobre todo, en pacientes de riesgo elevado sometidos a procedimientos invasivos. Por ello, algunos centros están extendiendo la profilaxis a pacientes de riesgo ya que se espera que las futuras guías extiendan sus recomendaciones.

«Endocarditis team»

Hoy en día es indispensable la implantación de grupos de trabajo multidisciplinar para el abordaje de esta enfermedad, los denominados «endocarditis teams». Estos equipos han per-

mitido disminuir de manera significativa la mortalidad de los pacientes con EI, describiéndose una reducción absoluta de un 10% (del 18,5 al 8,2%) en algunas series⁸. Por ello se recomienda que los pacientes con EI complicada sean evaluados y tratados en una fase temprana de la enfermedad en un centro de referencia, que disponga de instalaciones para cirugía cardíaca inmediata y cuente con un equipo multidisciplinario de endocarditis¹ que incluya médicos especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología, cardiología, imagen, cirugía cardíaca e intensivistas.

Dispositivos intracardíacos

El reciente auge del intervencionismo estructural, de las asistencias mecánicas circulatorias y de la electroestimulación cardíaca ha ampliado el número de pacientes con una potencial puerta de entrada y lecho de una posible infección, conllevando este tipo de EI mortalidad más elevada. Además, este tipo de infecciones conllevan dificultades en el diagnóstico y en la estrategia terapéutica. En cuanto al microorganismo, el enterococo comienza a mostrar una prevalencia importante en el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) y en la práctica clínica algunos autores defienden el uso de la antibioterapia en profilaxis primaria que incluya este germen. En las EI fúngicas, algunos estudios describen beneficio en aquellos pacientes no subsidiarios de cirugía, beneficiándose de tratamiento supresor crónico de larga duración con fluconazol para evitar recidivas⁹.

En situaciones especiales en EI por dispositivos, las cuestiones que se nos plantean sobre implante de TAVI en la práctica clínica son:

- En pacientes sometidos a TAVI por tener riesgo alto para cirugía, ¿estaría indicada la cirugía ante una EI? En este caso, se debería hacer un análisis muy delicado del riesgo/beneficio y, si el paciente se considerase candidato a cirugía, se podría valorar el tratamiento supresor crónico con antibioterapia oral con fármacos con buena biodisponibilidad oral (como por ejemplo cotrimoxazol).
- En pacientes sometidos a TAVI, ¿por qué no realizar cultivo nasal y/o profilaxis universal con mupirocina como se realiza en cirugía cardíaca? Potencialmente esta estrategia disminuiría la incidencia de EI en estos pacientes, pero todavía no ha sido recomendada.

Por último, nos parece indispensable, dentro de la coordinación de los «endocarditis teams», insistir a nuestros hemodinamistas sobre la indicación de una segunda dosis de profilaxis antibiótica intraquirúrgica si se alarga el procedimiento (más de 3 horas)¹⁰.

Ante un paciente con EI sobre dispositivos de electroestimulación cardíaca, las mayores dificultades son valorar la extensión de la infección (del bolsillo frente sistémica), decidir el momento idóneo del segundo implante y resolver la duración total del antibiótico. Adicionalmente, debemos recordar que es necesario realizar profilaxis quirúrgica frente a *S. aureus* resistente a meticilina en el momento del implante, en el segundo procedimiento tras la infección hay que usar una vía alternativa y que las envueltas impregnadas en minociclina o

rifampicina absorbible disminuyen la incidencia de infección en pacientes de alto riesgo¹¹. Finalmente, en aquellos casos en los que no se realiza la extracción completa del dispositivo, se recomienda el tratamiento oral crónico supresor y la retirada, al menos, del generador.

Por último, cabe indicar que aún son muchas las preguntas que no se han planteado o que no tienen respuesta actualmente. Además, el cambio en el perfil microbiológico y en el tipo de pacientes con EI suponen un nuevo reto a nivel del tratamiento y prevención en EI. El abordaje en conjunto por distintos especialistas organizados en los «endocarditis teams» son y serán, aún más en el futuro próximo, nuestra esperanza para poder disminuir la morbimortalidad de esta grave enfermedad. Porque como dice el proverbio etíope: «cuando las arañas tejen juntas pueden atar a un león».

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:69e1-749e.
2. Anguita P, Castillo JC, López-Aguilera J, Herrera M, Pan M, Anguita M. Cambios en el espectro microbiológico causal de la endocarditis infecciosa en nuestro medio en las últimas 3 décadas (1987-2019). *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:272-275.
3. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista C. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5:CD009880.
4. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380:415-424.
5. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019; 18:30.
6. Sánchez Ledesma M, Arias-Peso B, González Calle D, Elvira Laffond A, Villacorta Argüelles E. Prevention of infective endocarditis and clinical practice guidelines: From theory to real clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2020;79:134-135.
7. Thornhill MH, Gibson TB, Cutler E, et al. Antibiotic prophylaxis and incidence of endocarditis before and after the 2007 AHA Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2443-2454.
8. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009;169:1290-1298.

-
9. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, et al. Prosthetic valve *Candida* spp endocarditis: New insights into long-term prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis*. 2018;66:825–832.
 10. Sánchez Ledesma M, Elvira Laffond A, Arias Del Peso B, González Calle D. Infective endocarditis after transvalvular aortic replacement: A call for a joined effort to improve its results. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38:249.
 11. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1895–1905.