

Puesta al día

Endocarditis Infecciosa: epidemiología y tratamiento empírico

Prof. Adj. Daniela Paciel

20 de octubre 2017



Agenda

- Guías por qué y para qué
- Criterios diagnósticos
- Epidemiología actual: Mundo, Región, Uruguay?
- Hemocultivos negativos: por qué?
- Tratamiento empírico (pero antes un poquito de tratamiento dirigido...)
- Notas para recordar... o no



Guías previas 2009 vs actuales

a) desde que se limitó la profilaxis a pacientes de alto riesgo en situaciones de alto riesgo, han aparecido varios registros amplios con conclusiones diferentes, y parece conveniente que la ESC actualice su postura en este aspecto;

b) se plantea la necesidad de una unidad especializada formada por expertos de diferentes disciplinas colaborando, y se especifican los criterios para derivar a los pacientes a estas unidades;

incluye por primera vez un estudio aleatorizado en el que se compara el tratamiento médico con el quirúrgico

c) avance en el papel de técnicas de imagen no utilizadas hasta ahora en el diagnóstico de la endocarditis; en este caso sí hay cambios importantes, pues se incluyen nuevos criterios para el diagnóstico de la enfermedad,

d) cambios sustanciales en el tratamiento antibiótico propuesto, fundamentalmente dirigidos a evitar la toxicidad.

Kang DH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-73.

Grupo de Trabajo de la SEC y revisores expertos para la guía ESC 2015 sobre endocarditis infecciosa y Comité de Guías de la Rev Esp Cardiol. Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa a SEC. 2016;69:7-10 - Vol. 69 Núm.01 DOI: 10.1016/j.recesp.2015.12.001



AHA Scientific Statement

Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

Endorsed by the Infectious Diseases Society of America

Habib G, et al. Eur Heart J.2015;36:3075-123. doi:10.1093/eurheartj/ehv319



European Heart Journal (2015) **36**, 3075–3123
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

ESC GUIDELINES

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)



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)

- solo una recomendación con nivel de evidencia A (“Preoperative screening of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is recommended before elective cardiac surgery in order to treat carriers”)
- 48 con nivel B (la mitad de ellas referentes al tratamiento antibiótico)
- 50 con nivel C (de las que 13 se refieren al tratamiento antibiótico)

Diagnóstico

- Clínica, imagen y microbiología.
- Ecocardiografía: técnica de imagen de elección para el diagnóstico de endocarditis aunque su sensibilidad es reducida en el estudio de las válvulas protésicas y la detección de complicaciones perianulares.
- Indicación de ecocardiograma transesofágico (ETE): siempre que haya una válvula protésica y tras un ecocardiograma transtorácico (ETT) altamente sospechoso o positivo para evaluar la presencia de complicaciones.
- Se aconseja utilizar la vía transesofágica cuando haya alta sospecha clínica de enfermedad, pero —como en guías previas— no define «alta sospecha clínica de endocarditis» (tampoco se define «sospecha» para la indicación de ETT).



Diagnóstico: aspectos novedosos

- Se incluye como criterio mayor la perforación valvular y el aneurisma detectados con ecocardiografía, hallazgos no frecuentes.
- Momento de realizar un nuevo ETE a pacientes en que la alta sospecha persiste: a los 5-7 días (7-10 en la guía previa).
- Se introduce la ecocardiografía transesofágica 3 D como complementaria a la convencional.
- Se incluyen nuevas técnicas de imagen (resonancia magnética, tomografía computarizada, técnicas nucleares) en el proceso diagnóstico, con tres objetivos posibles: a) detección de abscesos; b) detección de actividad inflamatoria alrededor de válvulas protésicas 3 meses después de la cirugía, y c) detección de embolias cerebrales y periféricas.
- Se considera criterios mayores a los primeros dos y criterio menor al tercero.



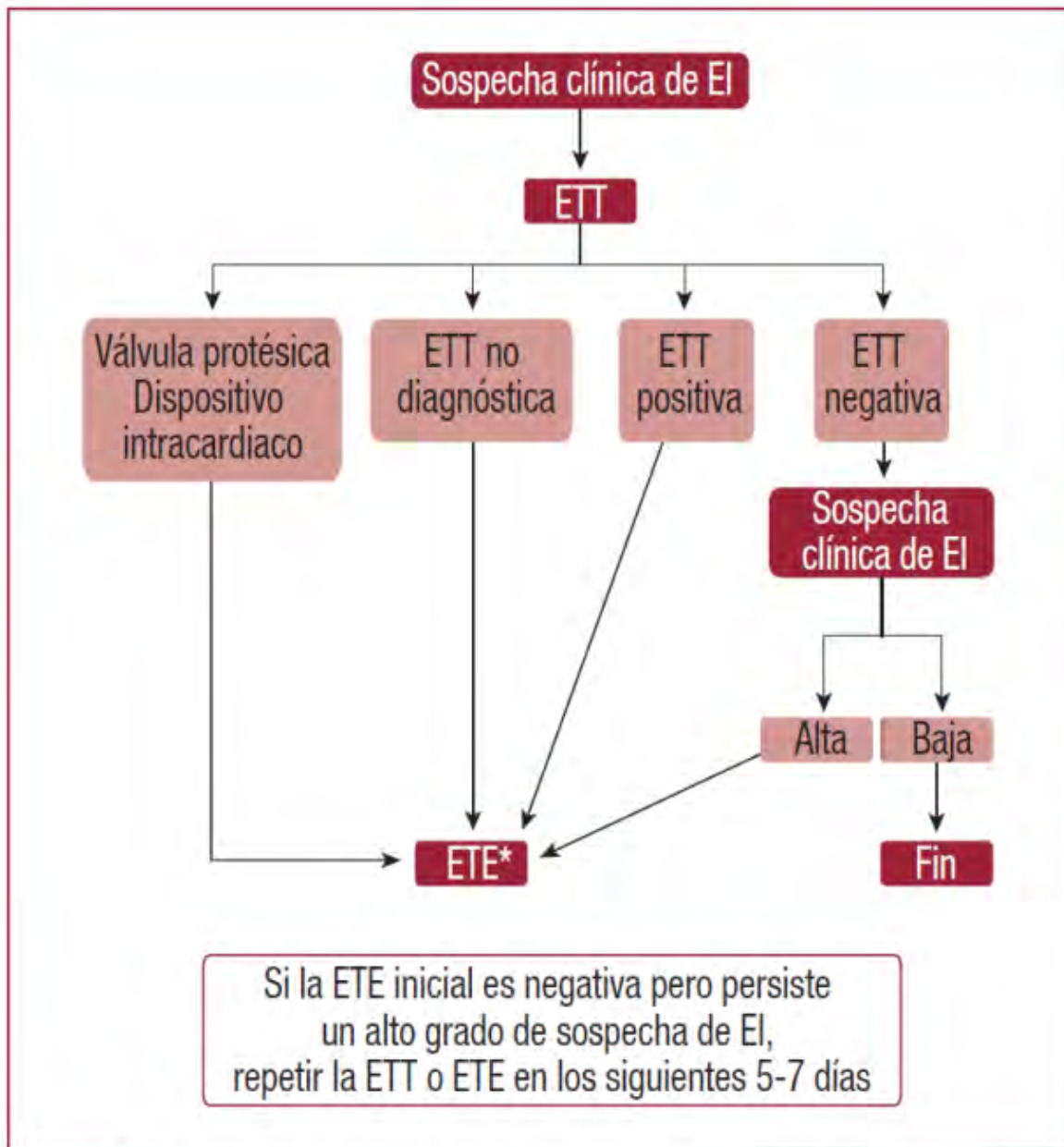


Figura 1. Indicaciones de la ecocardiografía en caso de sospecha de endocarditis infecciosa. EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica. *La ETE no es obligatoria en la EI derecha aislada de válvula nativa que tenga una ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos.

Diagnóstico de EI

Table 13 Definition of infective endocarditis according to the modified Duke criteria (adapted from Li et al.⁸⁷)

Definite IE
Pathological criteria <ul style="list-style-type: none"> • Microorganisms demonstrated by culture or on histological examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or • Pathological lesions; vegetation or intracardiac abscess confirmed by histological examination showing active endocarditis
Clinical criteria <ul style="list-style-type: none"> • 2 major criteria; or • 1 major criterion and 3 minor criteria; or • 5 minor criteria
Possible IE
<ul style="list-style-type: none"> • 1 major criterion and 1 minor criterion; or • 3 minor criteria
Rejected IE
<ul style="list-style-type: none"> • Firm alternate diagnosis; or • Resolution of symptoms suggesting IE with antibiotic therapy for ≤ 4 days; or • No pathological evidence of IE at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for ≤ 4 days; or • Does not meet criteria for possible IE, as above

Table 14 Definitions of the terms used in the European Society of Cardiology 2015 modified criteria for the diagnosis of infective endocarditis

Major criteria
1. Blood cultures positive for IE <ol style="list-style-type: none"> Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus galloyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), <i>HACEK group</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>; or • Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or • All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre $>1:900$
2. Imaging positive for IE <ol style="list-style-type: none"> Echocardiogram positive for IE: <ul style="list-style-type: none"> • Vegetation; • Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; • Valvular perforation or aneurysm; • New partial dehiscence of prosthetic valve. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for >3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.
Minor criteria
<ol style="list-style-type: none"> Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use. Fever defined as temperature $>38^\circ\text{C}$. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.

Habib G, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis of the ESC. Endorsed by: EACTS, EANM. Eur Heart J.2015;36:3075-123. doi:10.1093/eurheartj/ehv319

Tabla 13

Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados

El definida*Criterios patológicos*

Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco o

Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa

Criterios clínicos

2 criterios mayores o

1 criterio mayor y 3 criterios menores o

5 criterios menores

El posible

1 criterio mayor y 1 criterio menor o

3 criterios menores

El descartada

Diagnóstico alternativo firme o

Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o

Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o

No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados

EI: endocarditis infecciosa.

Adaptado de Li et al⁸⁷.

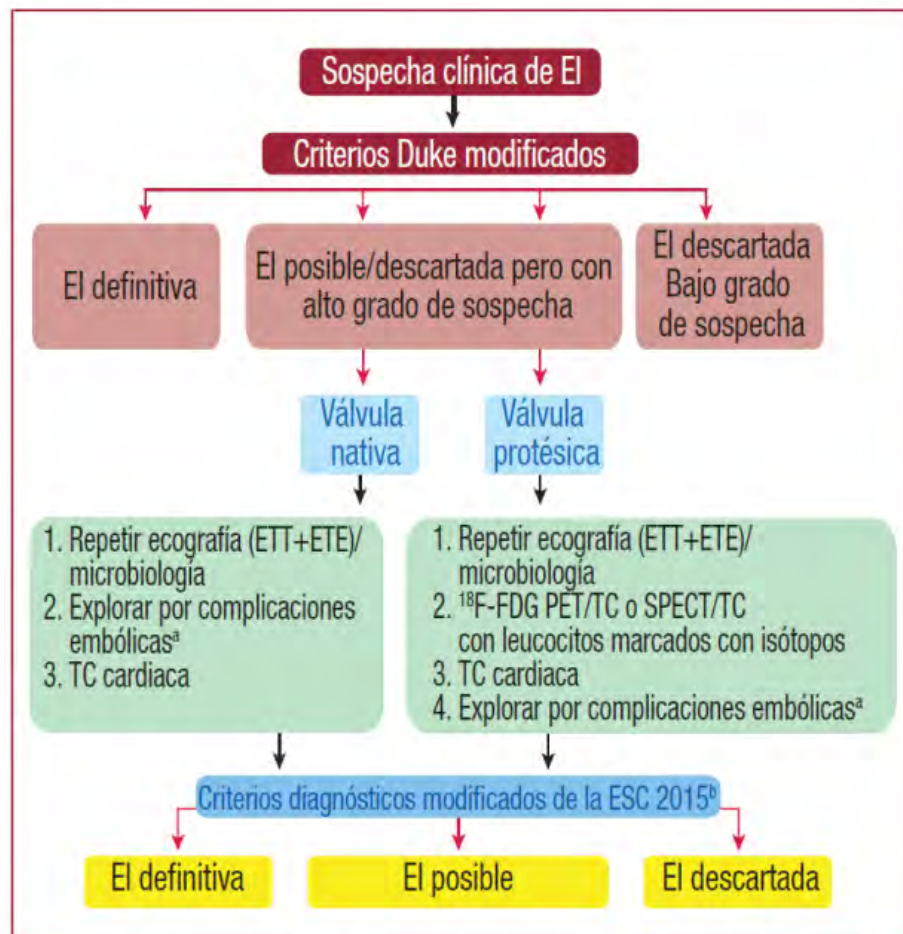


Figura 3. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa. EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transtorácica; ETT: ecocardiografía transtorácica; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada.

^aPuede incluir RM cerebral, TC de cuerpo entero o PET/TC.

^bVéase la tabla 14.



Microbiología

Cuál puede ser el microorganismo causal ?

- Cuadro clínico
- Evolución: aguda, subaguda
- Gravedad
- Profesión
- Procedencia: comunidad, nosocomial, IAAS
- Patología previa
- Nativa vs Protésica precoz vs Protésica tardía
- Antimicrobianos previos: MDR, XDR, PDR
- Epidemiología: Hemisferio, continente, región, país, etc



Table 6. Epidemiological Clues That May be Helpful in Defining the Etiological Diagnosis of Culture-Negative Endocarditis

Epidemiological Feature	Common Microorganism
IDU	<i>S aureus</i> , including community-acquired oxacillin-resistant strains Coagulase-negative staphylococci β -Hemolytic streptococci Fungi Aerobic Gram-negative bacilli, including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Polymicrobial <i>S aureus</i>
Indwelling cardiovascular medical devices	Coagulase-negative staphylococci Fungi Aerobic Gram-negative bacilli <i>Corynebacterium</i> sp <i>Enterococcus</i> sp Group B streptococci (<i>S agalactiae</i>) <i>Listeria monocytogenes</i> Aerobic Gram-negative bacilli <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Genitourinary disorders, infection, and manipulation, including pregnancy, delivery, and abortion	<i>S aureus</i> β -Hemolytic streptococci VGS Nutritionally variant streptococci <i>Abiotrophia defectiva</i> <i>Granulicatella</i> sp <i>Gemella</i> sp HACEK organisms <i>Bartonella</i> sp <i>Aeromonas</i> sp <i>Listeria</i> sp <i>S pneumoniae</i>
Chronic skin disorders, including recurrent infections	β -Hemolytic streptococci
Poor dental health, dental procedures	VGS Nutritionally variant streptococci <i>Abiotrophia defectiva</i> <i>Granulicatella</i> sp <i>Gemella</i> sp HACEK organisms <i>Bartonella</i> sp <i>Aeromonas</i> sp <i>Listeria</i> sp <i>S pneumoniae</i>
Alcoholism, cirrhosis	<i>Bartonella</i> sp <i>Aeromonas</i> sp <i>Listeria</i> sp <i>S pneumoniae</i> β -Hemolytic streptococci <i>S aureus</i>
Burn	β -Hemolytic streptococci <i>S aureus</i> Aerobic Gram-negative bacilli, including <i>P aeruginosa</i> Fungi <i>S aureus</i>
Diabetes mellitus	β -Hemolytic streptococci <i>S pneumoniae</i>
Early (≤ 1 y) prosthetic valve placement	Coagulase-negative staphylococci <i>S aureus</i> Aerobic Gram-negative bacilli Fungi <i>Corynebacterium</i> sp <i>Legionella</i> sp
Late (> 1 y) prosthetic valve placement	Coagulase-negative staphylococci <i>S aureus</i> Viridans group streptococci <i>Enterococcus</i> species Fungi <i>Corynebacterium</i> sp

(Continued)

Table 6. Continued

Epidemiological Feature	Common Microorganism
Dog or cat exposure	<i>Bartonella</i> sp <i>Pasteurella</i> sp <i>Capnocytophaga</i> sp
Contact with contaminated milk or infected farm animals	<i>Brucella</i> sp <i>Coxiella burnetii</i> <i>Erysipelothrix</i> sp
Homeless, body lice	<i>Bartonella</i> sp
AIDS	<i>Salmonella</i> sp <i>S pneumoniae</i> <i>S aureus</i>
Pneumonia, meningitis	<i>S pneumoniae</i>
Solid organ transplantation	<i>S aureus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Enterococcus</i> sp <i>Candida</i> sp
Gastrointestinal lesions	<i>S gallolyticus (bovis)</i> <i>Enterococcus</i> sp <i>Clostridium septicum</i>

HACEK indicates *Haemophilus* species, *Aggregatibacter* species, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* species; IDU, injection drug use; and VGS, viridans group streptococci.

Los microorganismos más frecuentes

- *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus* Coagulasa Negativo
- *Staphylococcus* meticilina resistentes y vancomicina resistentes
- *Streptococcus* orales y *Streptococcus* del group bovis susceptibles a penicilina
- *Streptococcus* orales y *Streptococcus* del grupo bovis resistentes a penicilina.
- *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* betahemolíticos (grupos A, B, C, G)
- *Granulicatella* y *Abiotrophia* (ex variantes nutricionales de *Streptococcus*)
- *Enterococcus* spp
- Bacteria Gram Negativas
 - HACEK
 - No HACEK
- *Legionella* sp, *Brucella* sp, *Bartonella* sp, *Coxiella burnetti*, *Tropheryma whipplei*, *Mycoplasma*
- Hongos



Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review

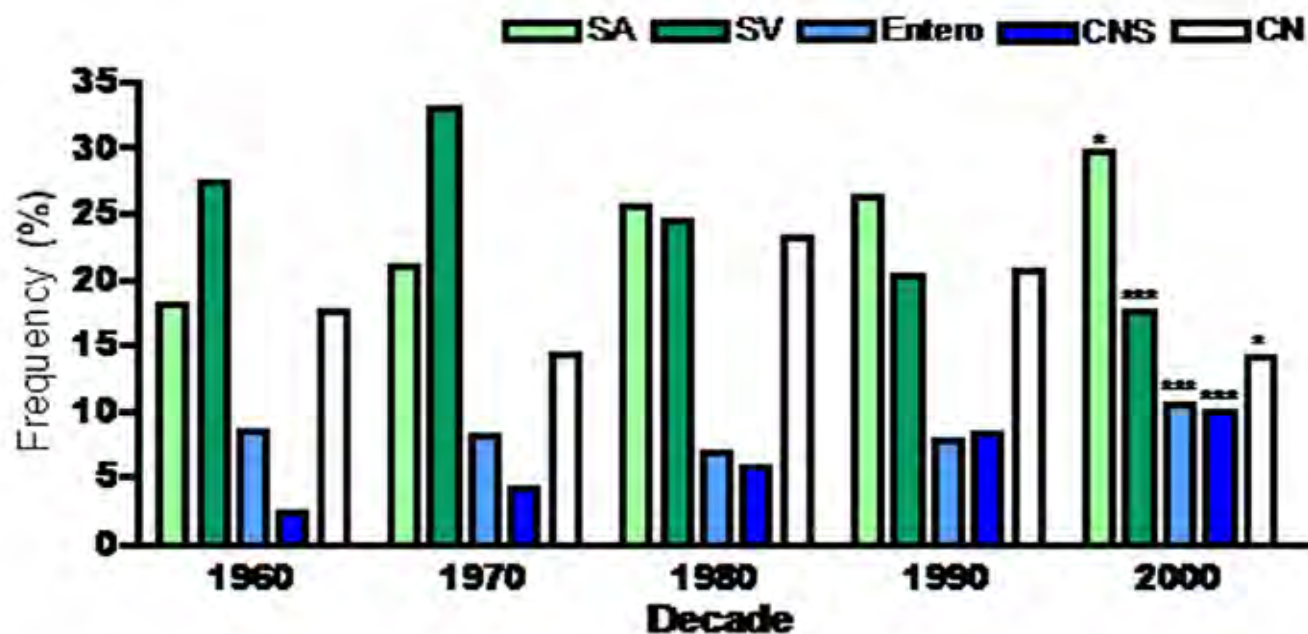


Figure 3. Summary of Worldwide Microbiology of Infective Endocarditis. Bars represent percentage of *Staphylococcus aureus* (SA) (light green), *Streptococcus viridans* (SV, dark green), enterococci (Entero, light blue), coagulase-negative staphylococcus (CNS, dark blue), and Culture negative (CN, white) endocarditis in each decade. *= $p < 0.05$; **= $p < 0.01$; ***= $p < 0.001$.

doi: 10.1371/journal.pone.0082665.g003

Citation: Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, et al. (2013) Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. PLoS ONE 8(12): e82665. doi:10.1371/journal.pone.0082665



ICE –PCS

International Collaboration on Endocarditis – Prospective cohort study
 Organización Internacional de colaboración en materia de Endocarditis (ICE). Inicio en el año 1999 un estudio prospectivo de cohortes con en fin de tener una visión global de la endocarditis, comprobar los cambios epidemiológicos que los distintos autores observaron en series no extensas. La base de datos incluye un importante número centros terciarios de Europa , Asia, América y Oceanía.(58 hospitales/25 países)
 Población de 2781 pacientes fueron identificados prospectivamente, Información clínica, datos demográficos, clínicos y paraclínicos.2000-2005
 El definitivas.

		Microbiología N 2781		EI válvulas nativas		EI dispositivos i/c	
		No UDIV n1644	UDIV n237	EI VP n563	Otros dispositivos n 172		
Estafilococo aureus	869 (31%)	457 (28%)	160 (68%)	129 (23%)	60 (35%)		
Estafilococo Coagulasa negativa	304 (11%)	148 (9%)	7 (3%)	95 (17%)	45 (26%)		
Grupo viridans	483 (17%)	345 (21%)	24 (10%)	70 (12%)	14 (8%)		
Estreptococo bovis	165 (6%)	119 (7%)	3 (1%)	29 (5%)	5 (3%)		
Otros estreptococos	162 (6%)	118 (7%)	5 (2%)	26 (5%)	7 (4%)		
Enterococo spp	283 (10%)	179 (11%)	11 (5%)	70 (12%)	10 (6%)		
HACEK	44 (2%)	30 (2%)	0	13 (2%)	1 (0.5%)		
Fúngica	45 (2 %)	16 (1 %)	3 (1 %)	23 (4 %)	2 (1 %)		
Polimicrobiana	28 (1%)	16 (1%)	6 (3%)	5 (0.8%)	0		
Cultivos negativos	277 (10%)	154 (9%)	12 (5%)	65 (12%)	18 (11%)		
Otros	121 (4%)	62 (4%)	6 (3%)	38 (7%)	10 (6%)		
Cirugia		784 (48%)	89 (38%)	274 (49%)	104 (61%)		
Mortalidad intrahospitalaria		281(17%)	23 (10%)	131 (23%)	17/172 (10%)		

Murdoch et al. Clinical Presentation, Etiology an Outcome of Infective endocarditis in the 21 st. Century. Arch Inter Med 2009;169:463-473. www.archintermed.com



Table 3. Clinical Characteristics of Patients With Surgical Indications Treated With Surgery Versus No Surgery

	Overall (n=863)	Surgery (n=661)	No Surgery (n=202)	OR (95% CI)
Microbiology				
<i>Staphylococcus aureus</i>	182 (21)	116 (17.5)	65 (32.2)	0.45 (0.31, 0.65)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> species	81 (9.3)	60 (9.1)	21 (10.4)	0.86 (0.5, 1.53)
<i>Enterococcus</i> species	103 (11.9)	80 (12.1)	23 (11.4)	1.07 (0.64, 1.84)
Viridans group streptococcal species	139 (16)	115 (17.4)	22 (10.9)	1.72 (1.05, 2.94)
Gram-negative (including HACEK)	37 (4.3)	29 (4.4)	7 (3.5)	1.28 (0.54, 3.51)
Fungal	17 (2)	13 (2)	4 (2)	0.99 (0.30,4.23)

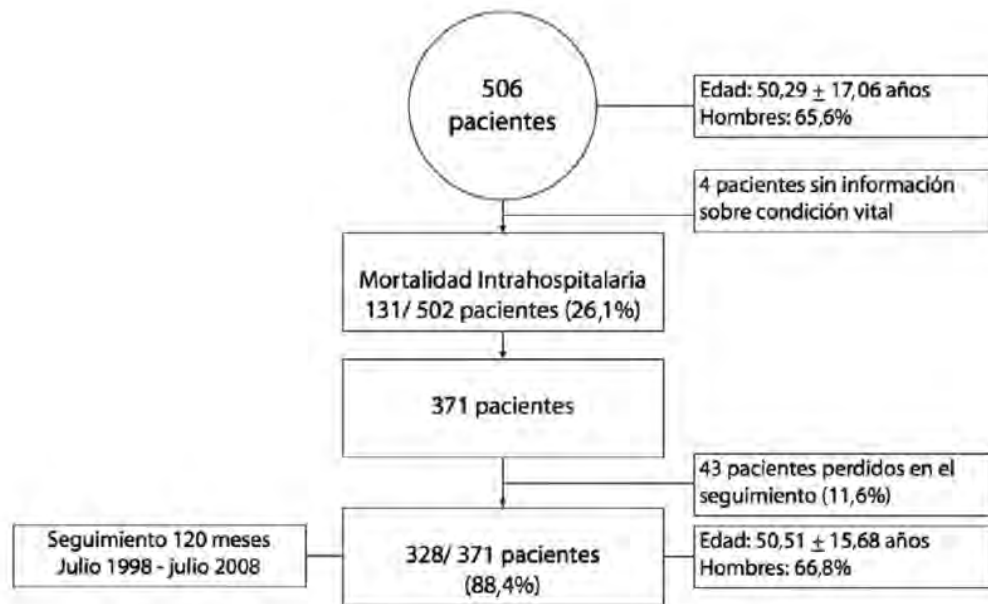
USA. 2008 a 2012. 1296 pacientes El izquierda, 76% indicación Q, pero 57% Q

Chu et al. Between surgical indication, operative risk and clinical outcome in endocarditis. Prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Circulation* 2015; 131: 131-140.



Endocarditis infecciosa: características clínicas, complicaciones y mortalidad en 506 pacientes y factores pronósticos de sobrevida a 10 años (1998-2008). Estudio cooperativo nacional en endocarditis infecciosa en Chile (ECNEI-2)

MIGUEL OYONARTE¹, RODRIGO MONTAGNA², SANDRA BRAUN³,
PAMELA ROJO⁴, JOSÉ L. JARA², MAURICIO CERECEDA⁵,
MARCELO MORALES⁶, CAROLINA NAZAL³, FAUSTINO ALONSO⁷



Característica	Hallazgo	
	n	(%)
Variables demográficas		
Edad, promedio ± DE años	50,2 (rango: 12 - 88) ± 17,0	
Hombres	332	65,6
El Definida	461	91,1
Período de latencia (días)	35,9 (rango: 1 - 365) ± 43,9	
Forma Subaguda	286	63,1
Microorganismos aislados		
<i>Staphylococcus aureus</i>	95	29,0
<i>Streptococcus</i> grupo	75	22,9
Otros <i>Streptococcus</i>	69	21,1
Estáfilococo coagulasa negativo	36	11,0
Enterococo	24	7,3
Bacilos Gram negativos	17	5,2
Hongos	6	1,8
HACEK	5	1,5
Hemocultivos negativos	168	33,2
Sin información	11	2,1



Endocarditis infecciosa por *S. aureus* en la Argentina: EIRA 2. Análisis comparativo luego de 10 años de los estudios EIRA 1 y 2

ERNESTO R. FERREIRÓS^{MTSAC}, JOSÉ H. CASABÉ^{MTSAC, #}, FRANCISCO NACINOVICH, SANDRA SWIESZKOWSKI[†], HERNÁN COHEN ARAZI, CLAUDIA CORTÉS, JUAN CARLOS MODENESI, SERGIO VARINI^{MTSAC, #}, en representación de los Investigadores del Estudio EIRA-2, del Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica y del Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología

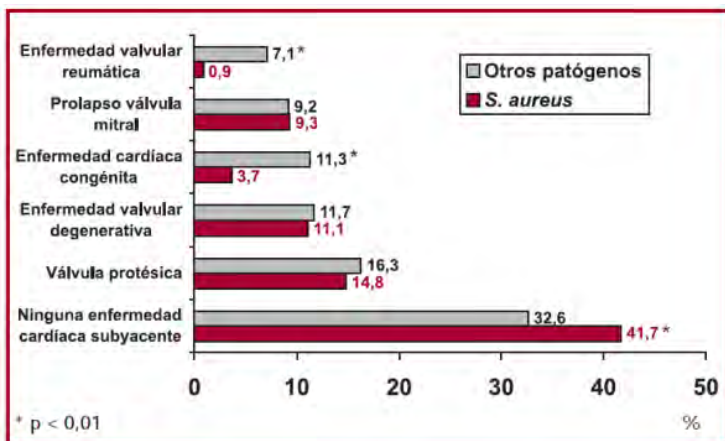
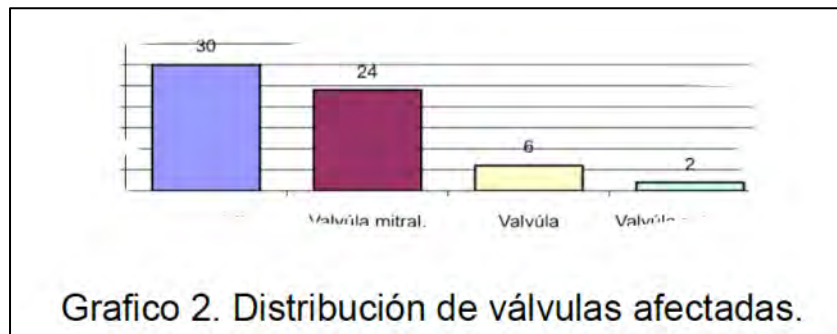
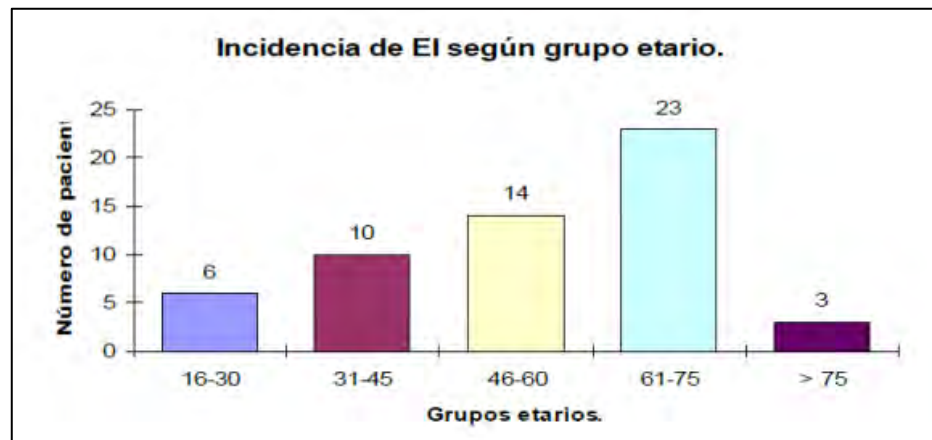


Fig. 1. Distribución de las enfermedades cardíacas subyacentes en 390 pacientes con EI definida de acuerdo con el microorganismo responsable (%; [n]).

	EIRA-1	EIRA-2
Número de centros participantes	33	82
Número de episodios de EI relevados	294	470
Episodios de EI definida de acuerdo con los criterios de Duke	75,5%	83%
Edad	51,3 ± 18,7	58,1 ± 17,6
Relación sexo masculino/femenino	2,3/1	2,3/1
Ausencia de enfermedad cardíaca subyacente	45%	33,8%
Prótesis valvular	8,5%	19,2%
Enfermedad valvular degenerativa	4,8%	12,4%
Enfermedad valvular reumática	13,0%	5,5%
Cardiopatías congénitas	4,2%	9,5%
Prolapso valvular mitral	9,5%	8,2%
Episodios previos de endocarditis infecciosa	10,2%	11,3%
Hemocultivos negativos	20,4%	17,7%
Infección por <i>Streptococcus viridans</i>	30,8%	26,8%
Infección por otros estreptococos	16,2%	12,6%
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	26%	30%
Infección por estafilococo coagulasa negativo	1,7%	8%
Infección por enterococo	11%	10,8%

Quiroga C. Análisis de una serie de pacientes con EI asistidos en el CTI del Hospital de Clínicas. 2013. Monografía de posgrado

Características generales de la población.	
Total de pacientes.	56
Edad.	54 años.
Sexo M/F	64% / 36%
Estadía en UCI	17 ± 21 días.
Formas de presentación	
EI agudas.	48%
EI subagudas	52%
Origen de las E.I.	
No Nosocomiales.	93%
Nosocomiales	7%

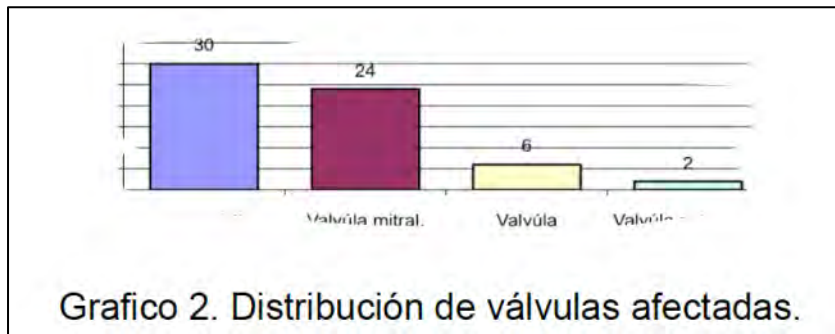
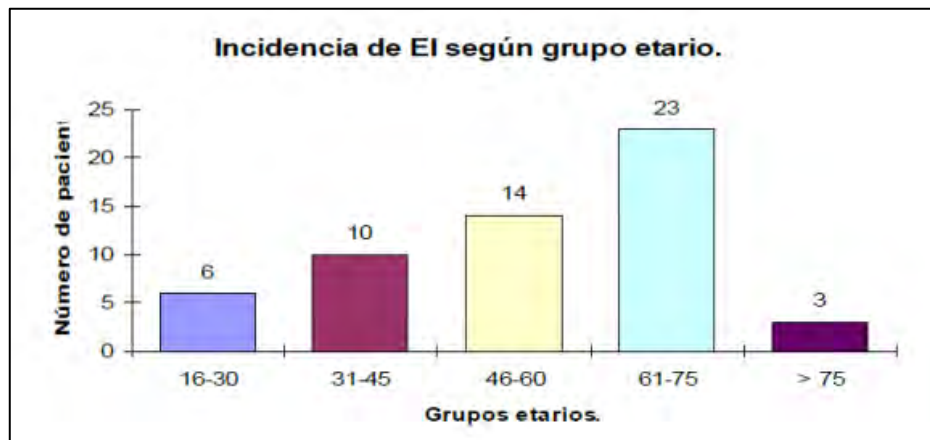


Frecuencia de los gérmenes identificados

	EIVN.	EIVpt.	EIMP.
Enterococo.	8	1	
Estafilococo hominis.	1		
SAMS.	9	1	
SAMR.	4		
ECN.	6	2	2
Klebsiella.	2	1	
Corinebacterium.	1		
Streptococo viridans.	7		
Streptococo sanguis.	2		
Streptococo Neumoniae.	1		
Acinetobacter.	1		
No se identifico germen.	5	2	

Quiroga C. Análisis de una serie de pacientes con EI asistidos en el CTI del Hospital de Clínicas. 2013. Monografía de posgrado

Características generales de la población.	
Total de pacientes.	56
Edad.	54 años.
Sexo M/F	64% / 36%
Estadía en UCI	17 ± 21 días.
Formas de presentación	
El agudas.	48%
El subagudas	52%
Origen de las E.I.	
No Nosocomiales.	93%
Nosocomiales	7%



Frecuencia de los gérmenes identificados

	n	%
<i>S.aureus</i>	14	25
<i>Streptococcus sp</i>	9	16
<i>Enterococcus sp</i>	9	16
HC negativo	7	12,5

Para llegar a un Diagnóstico microbiológico

**Antes
de dar antibióticos
tome muestras !!!!!**



Para llegar a un Diagnóstico microbiológico

- 3 sets de HC (aerobio y anaerobios) separados al menos por 30 minutos cada set
- Set: dos botellas, cada una de 10 ml de sangre
- Venopunción periférica, técnica aséptica
- No hay evidencia que sustente retrasar los cultivos a los picos febriles
- Virtualmente la mayoría de los hemocultivos son positivos
- Avisar a microbiología de la sospecha de EI
- Si se aísla MO repetir HC a las 48 – 72 horas de tratamiento adecuado (efectividad del tratamiento)

Lee A, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546–3548



Hemocultivos negativos por...

- 1) **tratamiento antibacteriano anterior** (por lo general debido a bacterias habituales: estreptococos, estafilococos, o enterococos)
- 2) **microorganismos exigentes** por ejemplo, bacterias HACEK; estreptococos defectuosa - Gemella, Granulicatella, y Abiotrophia SP - Propionibacterium acnes, Candida sp. (incubación prolongada permitirá identificar el patógeno causante en pocos días)
- 3) "**verdaderos**": bacterias intracelulares que no pueden ser cultivadas de forma rutinaria en la sangre u hongos, pasibles de ser identificados con técnicas serológicas o biología molecular: *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*.
- 4) **no es infecciosa**: rara, endocarditis marántica y endocarditis relacionada con enfermedades sistémicas (lupus, Behçet)

Tattevin P, et al. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect.* 2015 Jan-Feb;45(1-2):1-8. doi: 10.1016/j.medmal.2014.11.003.



Hemocultivos negativos...

- 10% -15% (hasta 30 % de los casos)
- Buscar por medio de otras técnicas:
 - Serología según epidemiología local
(*Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumonia*, *Brucella* spp. , *Legionella pneumophila*)
 - Biología Molecular
(PCR, PCR RT, Multiplex: En general se identifican *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus mitis*, *Enterococcus*, *S. aureus*, *Escherichia coli* y bacterias fastidiosas)

Habib G, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis of the ESC. Endorsed by: EACTS, EANM. *Eur Heart J.*2015;36:3075-123. doi:10.1093/eurheartj/ehv319



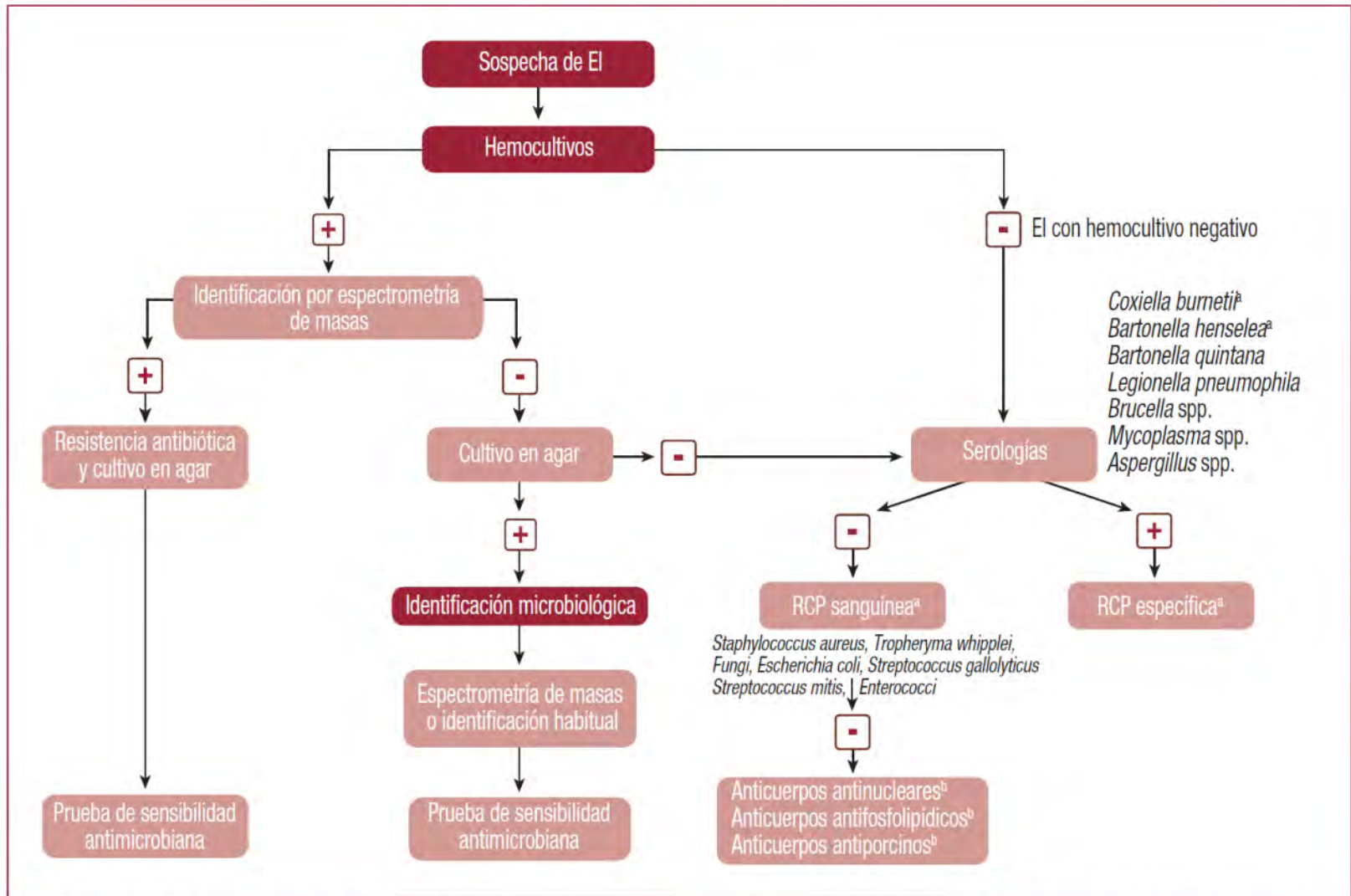


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico microbiológico en la EI con hemocultivos positivo y negativo. EI: endocarditis infecciosa; RCP: reacción en cadena de la polimerasa.

^aLaboratorio de microbiología cualificado.

^bLaboratorio de inmunología.

Diagnóstico microbiológico

Table 12 Investigation of rare causes of blood culture negative infective endocarditis

Pathogen	Diagnostic procedures
<i>Brucella spp.</i>	Blood cultures, serology, culture, immunohistology, and PCR of surgical material.
<i>Coxiella burnetii</i>	Serology (IgG phase I > 1:800), tissue culture, immunohistology, and PCR of surgical material.
<i>Bartonella spp.</i>	Blood cultures, serology, culture, immunohistology, and PCR of surgical material.
<i>Tropheryma whippelii</i>	Histology and PCR of surgical material.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Serology, culture, immunohistology, and PCR of surgical material.
<i>Legionella spp.</i>	Blood cultures, serology, culture, immunohistology, and PCR of surgical material.
<i>Fungi</i>	Blood cultures, serology, PCR of surgical material.

Ig = immunoglobulin; PCR = polymerase chain reaction.

Habib G, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis of the ESC. Endorsed by: EACTS, EANM. *Eur Heart J* 2015;36:3075-123. doi:10.1093/eurheartj/ehv319



Antimicrobianos:

- Bactericidas, PK/PD
- Sitio de acción, ciclo de replicación del microorganismo
- Sinergia, antagonismo, efectos adversos.
- Monitorización: del fármaco y de los efectos adversos!!!
- Antibióticos:
 - _betalactámicos (penicilinas antistaphylococicas, ampicilina, cefazolina)
 - _glicopéptidos (vancomicina)
 - _aminoglucósidos
 - _rifampicina
 - _Trimetoprim/sulfametoxazol
 - _otros: nuevas drogas, viejas drogas.
- Antifúngicos: anfotericina, voriconazol, equinocandinas



Novedades

- Uso de antimicrobianos
- Optimización del uso de antimicrobianos

Habib G, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis of the ESC. Endorsed by: EACTS, EANM. *Eur Heart J* 2015;36:3075-123. doi:10.1093/eurheartj/ehv319



Prevención

- medidas generales de prevención para todos los pacientes, **no solo los de alto riesgo**; especial mención a hospitalizados y sometidos a intervenciones, para disminuir la incidencia de EI relacionadas con la atención sanitaria.
- se debe identificar y tratar a los portadores nasales de *Staphylococcus aureus* antes de someterlos a cirugía cardiaca. Esta es la única recomendación de la guía con un nivel de evidencia A.
- se recomienda eliminar potenciales focos sépticos, principalmente dentales, antes de procedimientos quirúrgicos programados.
- se incluye a los pacientes portadores de prótesis transcatóter entre los grupos que requieren profilaxis, pues su incidencia es similar a la que se da en las prótesis y su mortalidad es muy alta.
- Lo más importante: se justifica el mantenimiento de las mismas recomendaciones sobre profilaxis que se daban en la guía previa, a pesar de la publicación artículos que podrían apuntar a un cambio.

lung B, et al. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):529-30. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61468-4.

Keller K, et al. *Am J Cardiol* 2017 Jan 15;119(2):317-322. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.035. Epub 2016 Oct 8.

van den Brink FS, et al. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 3, Issue 2, 1 April

2017, Pages 141–147, <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcw039>



Tabla 4

Medidas de prevención no específicas que se debe seguir para pacientes de riesgo alto e intermedio

Idealmente se debería aplicar estas medidas a la población general y reforzarlas especialmente para pacientes de alto riesgo:

Higiene dental y cutánea estricta. El seguimiento dental debe darse dos veces al año a pacientes de alto riesgo y anualmente al resto

Desinfección de las heridas

Eliminación o disminución de bacterias crónicas en portadores: piel, orina

Antibióticos curativos para cualquier foco de infección bacteriana

No automedicarse con antibióticos

Medidas estrictas de control de infección en cualquier procedimiento de riesgo

Desaconsejar los *piercings* y tatuajes

Limitar el uso de catéteres de infusión y procedimientos invasivos siempre que sea posible. Preferir el uso de catéteres periféricos a los centrales y sustituir sistemáticamente los catéteres periféricos cada 3-4 días. Se debe practicar una adherencia estricta a las recomendaciones de manejo de cánulas centrales y periféricas



Tratamiento

1) restricción del tratamiento con aminoglucósidos:

- No se recomienda para endocarditis por *Staphylococcus aureus* sobre válvula nativa
- Administración en dosis única diaria
- Dos semanas para estreptococos resistentes a penicilina y enterococos

>>>> Si los usa MONITORICE (función renal, ototoxicidad, niveles en plasma: valle)

Cosgrove SE, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713–21.



2) régimen alternativo para endocarditis por *Enterococcus faecalis*:

- Ampicilina y ceftriaxona
- Todos los casos de endocarditis por *E. faecalis* aun sin riesgo de toxicidad e independientemente del grado de resistencia a los aminoglucósidos.
- Riesgo: presión de selección !!



3) *Staphylococcus aureus*

- Desensibilización si alergia a betalactámicos
- Dosis altas de vancomicina: 30–60 mg/kg/día dividida en 2–3 dosis (nivel valle \geq 20 mg/l) MONITORICE (renal, vancominemia)
- Daptomicina a dosis altas en pacientes alérgicos a penicilina y para SAMR en combinación con un segundo antibiótico para aumentar la actividad y evitar la aparición de resistencias.
- Alternativa: Trimetoprim-sulfametoxazol + Clindamicina
- Rifampicina para endocarditis protésicas tras 3–5 días de tratamiento efectivo (900–1.200 mg/día repartidos en 2–3 dosis)
Controversial.

(Casalta JP. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin-Preliminary report *Int J Antimicrob Agents* 2013 Aug;42(2):190-1. doi: 10.1016)



4) Más para *S.aureus* y otros *Staphylococcus coagulasa negativos*

- daptomicina, fosfomicina, netilmicina: alternativas porque no están siempre disponibles
- daptomicina en El *por Staphylococcus aureus* para alérgicos a penicilina y resistencia a la meticilina.
- dosis altas y combinarla con un segundo antibiótico para aumentar la actividad y evitar la aparición de resistencias, monitorizar semanalmente CPK.
- evidencia uso de daptomicina todavía es débil (estudios de cohortes, series pequeñas y heterogéneas en las que previamente se utilizó vancomicina).
- Recomendaciones para otros estafilococos se basa en estudios para *S. aureus*.
- se está suponiendo los mismos patrones cuando esta presunción puede no ser correcta.



5) Otros microorganismos

- Seis semanas de duración del tratamiento de la endocarditis por microorganismos del grupo HACEK sobre válvulas protésicas
- Doxiciclina e hidroxiclороquina para la endocarditis por *Coxiella burnetii* (fiebre Q)
- Equinocandinas a altas dosis como tratamiento de la endocarditis por *Candida* spp.
- Voriconazol (combinado o no con equinocandinas o anfotericina B) para el tratamiento de la endocarditis por *Aspergillus*



6) *Streptococcus*

- Simplificación puntos de corte para considerar estreptococos sensibles a la penicilina (CIM $\leq 0,125$ mg/l), con resistencia intermedia (CIM 0,25–2 mg/l) y resistentes (CIM > 4 mg/l)
- Puntos de corte de las cepas de neumococo sensibles a penicilina (CIM $\leq 0,06$ mg/l), intermedias (CIM 0,125–2 mg/l) y resistentes (CIM ≥ 4 mg/l)
- Ceftriaxona como opción para las endocarditis causadas por estreptococos orales o del grupo bovis relativamente resistentes a penicilina (CIM 0,125–2 mg/l), de elección en administración ambulatoria.



Tratamiento empírico

- Tratamiento debe ser precoz, pero antes **tomar muestras**
- Inicio empírico: antibióticos previos, válvula nativa o protésica, origen de la infección
- Cloxacilina/cefazolina: se asocian con menor mortalidad
- En EVN y en EVP tardía: cubrir Staphylococcus, Streptococcus y enterococcus principalmente.
- EVP precoz: Staphylococcus meticilino resistente, Enterococcus y Gram negativos no HACEK.
- Una vez se identifica el patógeno adaptar el tratamiento
- Inicio empírico: paciente grave, complicaciones



Tratamiento empírico

Table 20 Proposed antibiotic regimens for initial empirical treatment of infective endocarditis in acute severely ill patients (before pathogen identification)^a

Antibiotic	Dosage and route	Class ^b	Level ^c	Comments
Community-acquired native valves or late prosthetic valves (≥ 12 months post surgery) endocarditis				
Ampicillin with (Flu)cloxacillin or oxacillin with Gentamicin ^d	12 g/day i.v. in 4–6 doses 12 g/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	IIa	C	Patients with BCNIE should be treated in consultation with an ID specialist.
Vancomycin ^d with Gentamicin ^d	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose			
Early PVE (<12 months post surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare associated endocarditis				
Vancomycin ^d with Gentamicin ^d with Rifampin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	IIb	C	Rifampin is only recommended for PVE and it should be started 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. In healthcare associated native valve endocarditis, some experts recommend in settings with a prevalence of MRSA infections >5% the combination of cloxacillin plus vancomycin until they have the final <i>S. aureus</i> identification

BCNIE = blood culture-negative infective endocarditis; ID = infectious disease; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; PVE = prosthetic valve endocarditis.

^aIf initial blood cultures are negative and there is no clinical response, consider BCNIE aetiology (see Section 7.10) and maybe surgery for molecular diagnosis and treatment, and extension of the antibiotic spectrum to blood culture-negative pathogens (doxycycline, quinolones) must be considered.

^bClass of recommendation.

^cLevel of evidence.

^dMonitoring of gentamicin or vancomycin dosages is as described in Tables 16 and 17.



EN BACTERIEMIA POR SAMS CEFAZOLINA IDEM A PENICILINAS ANTIESTAFILOCOCCICAS, TAMBIÉN EN ENDOCARDITIS POR SAMS? Aún falta evidencia

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

TABLE 2. Multivariable logistic regression analysis for 30-day mortality: empirical antibiotic treatment^a

Variable ^b	OR, 95% CI n = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013
Other beta-lactams	0.81 (0.35–1.9)	0.629
Age (per 1 year increment)	1.04 (1.02–1.06)	<0.001
Female sex	1.69 (1.08–2.63)	0.021
Poor functional capacity (bedridden)	1.73 (1.02–2.93)	0.041
Malignancy	1.89 (1.15–3.09)	0.012
Shock at onset	5.61 (2.75–11.45)	<0.001
Urea (per 1 mg/dL increment)	1.01 (1.007–1.016)	<0.001
Albumin (per 1 mg/dL increment)	0.54 (0.38–0.78)	0.001
Thrombocytes (per 1 K/ μ L increment)	0.996 (0.994–0.998)	<0.001
Mechanical ventilation	Not retained in final model	0.078
Skin/soft tissue source of infection		0.111

^aSignificance of the model's constant p 0.004, Hosmer and Lemeshow, p 0.71, area under ROC curve for model's prediction of 30-day mortality 0.84 (95% CI 0.81–0.88), p <0.001.

^bThe following variables were significantly associated with mortality on univariate analysis, but not used in the multivariable analysis due to significant correlation with other included variables: MSSA isolation in specimens other than blood cultures, urinary catheter, recent surgery, use of corticosteroids before onset of infection, chronic renal failure, congestive heart failure, dementia and primary source of infection. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Empirical treatment with cloxacillin or cefazolin (n = 131) was associated with lower 30-day mortality as compared with cefuroxime (n = 98, p 0.058), ceftriaxone or cefotaxime (n = 194, p 0.008) and beta-lactam-beta-lactamase combinations (n = 61, p 0.013), with adjusted odds ratios (OR) for death ranging from 1.98 to 2.68. Definitive treatment with cefazolin (n = 72) was not significantly different from cloxacillin (n = 281); adjusted OR for 90-day mortality 0.91 (95% confidence interval 0.47–1.77).

Treatment with cefazolin is not significantly different from treatment with cloxacillin, while treatment with other beta-lactams, including second and third generation cephalosporins, might be associated with higher mortality.

Paul M et al. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1581–1586 10.1111/j.1469-0691.2010.03425.x

EN BACTERIEMIA POR SAMS CEFAZOLINA IDEM A PENICILINAS ANTIESTAFILOCOCCICAS, TAMBIÉN EN ENDOCARDITIS POR SAMS? Aún falta evidencia



Comparison of Cefazolin versus Oxacillin for Treatment of Complicated Bacteremia Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

TABLE 2 Treatment outcomes with cefazolin and oxacillin for complicated MSSA bacteremia

Outcome or parameter	Value ^a for patients treated with:			P value
	Overall (n = 93)	Oxacillin (n = 34)	Cefazolin (n = 59)	
Clinical cure at end of therapy	86 (92)	32 (88)	56 (95)	0.25
Duration of bacteremia (days) ^b	4 (2–6)	4 (3–7)	4 (2–5)	0.20
Time to defervescence (days) ^b	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–4)	0.33
Median no. of blood cultures drawn ^b	4 (4–8)	5 (4–9)	4 (3–8)	0.21
Median no. of blood cultures positive ^b	4 (3–7)	4 (3–10)	4 (2–6)	0.28
Overall treatment failure	30 (32)	16 (47)	14 (24)	0.04
Persistent bacteremia	13/30 (43)	7/16 (44)	6/14 (43)	0.55
Progression of infection on therapy	9/30 (30)	5/16 (31)	4/14 (29)	0.16
Relapse of infection	7/30 (23)	3/16 (19)	4/14 (29)	1.0
Death	1/30 (3)	1/16 (6)	0/14 (0)	0.37
Antibiotic discontinuation due to failure	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0.30
Infection-related 90-day readmission	13 (14)	8 (24)	5 (9)	0.06
Recurrence of bacteremia	3 (3)	2 (6)	1 (2)	0.55
30-day mortality	1 (1)	1 (3)	0 (0)	0.37
90-day mortality	1 (1)	1 (3)	0 (0)	0.37

^a Values are numbers (with percentages in parentheses) unless indicated otherwise.

^b Values are medians (with interquartile ranges in parentheses).



Uruguay?

- Datos microbiológicos
- Perfiles de susceptibilidad
- Tratamientos específicos: disponibilidad de fármacos
- Tratamientos empíricos: diagnóstico de situación epidemiológica



Uruguay: podría ser...

	Elección	Alternativo (alergia grave a betalactámico)	Observaciones:
El VN o El VP tardía (más de 12 meses desde Q)	Ampicilina 12 gr/ día en 4 dosis + Cefazolina 6 gr/día en 3 dosis + Gentamicina 3 a 5 mg/Kg día en 1 dosis	Vancomicina 30 mg/Kg día en 2 a 3 dosis (previo dosis carga de 30mg/Kg) + Gentamicina 3 a 5 mg/Kg día en 1 dosis	. Monitorizar gentamicina . Monitorizar Vancomicina . considerar F de R específicos para SAMR: vancomicina + ceftriaxona
El VP precoz (menos de 12 meses desde Q) o El nosocomial o factores de riesgo para MOMDR (*)	Vancomicina 30 mg/Kg día en 2 a 3 dosis (previo dosis carga de 30mg/Kg) + Gentamicina 3 a 5 mg/Kg día en 1 dosis + Rifampicina 900 a 1200 mg (300 mg iv cada 8 horas)		. Rifampicina: luego de controlada bacteriemia . considerar F de R específicos para otros MO y para MOMDR

* MOMDR: microorganismos multidrogoresistentes., considerar especialmente en El VP en primer mes



Resumen

- Cambio epidemiológico: cambio poblacional: cambio etiológico
- Criterios de Duke modificados: cambio sobretodo criterios imagenológicos
- Confirmación por: microorganismos identificados + detección de lesiones valvulares o abscesos en modalidades de imagen como US PET/TC o cardio TC o métodos nucleares.
- Manejo por equipo multidisciplinario: 50% requerirán cirugía
 - la urgencia de la misma está determinada por la insuficiencia cardíaca, la persistencia del patógeno en HC a pesar del tratamiento ATB adecuado y las complicaciones neurológicas
- Necesidad de identificar el microorganismo imperiosa: tiempo de exposición a ATB, efectos adversos (IR, alergias, farmacodermias, *Clostridium difficile*...)
- Tratamientos optimizados y ajustados al MO y susceptibilidad y CIM (PKPD)
- Tratamiento Antimicrobiano: cambios no sustanciales excepto en *S. aureus*.
 - PERO aún no evidencia suficiente que avale uso de cefazolina sin aminoglucósidos versus penicilinas antiestafilocóccicas que es el gold standard





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2017.

