
Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**Alternativas terapéuticas de la endocarditis
infecciosa causada por *Staphylococcus aureus*
resistente a meticilina**

Curso 2020-2021

Autora:
Leire Astola Melchor
Directora:
Elena Eraso Barrio

Leioa, 21 de abril de 2021

RESUMEN

La endocarditis infecciosa es una infección del endocardio que causa una gran morbilidad y mortalidad siendo el cuarto síndrome infeccioso potencialmente mortal más frecuente. El agente causal más habitual en la actualidad es *Staphylococcus aureus*, pero están aumentando los casos endocarditis por *S. aureus* resistente a meticilina, hecho que limita las opciones terapéuticas.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento de primera línea, la vancomicina, para tratar la endocarditis infecciosa de válvula nativa izquierda causada por *S. aureus* resistente a meticilina. Además, se han analizado las posibles causas del fracaso de este tratamiento, así como la utilidad de otras terapias alternativas en monoterapia y en combinación.

En los casos seleccionados de endocarditis infecciosa la vancomicina solo resultó eficaz en el 25% de los pacientes. Este hecho podría explicarse por el efecto inóculo, ya que las altas densidades bacterianas hacen que disminuya la actividad de los antibióticos.

Como alternativa a la vancomicina podrían emplearse otros fármacos bactericidas o la combinación de uno bactericida con un bacteriostático. Se podría utilizar la daptomicina en combinación con linezolid o fosfomicina, ya que el uso combinado reduce la aparición de resistencias y se ha observado su efecto sinérgico.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.2.	PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD	1
1.3.	DIAGNÓSTICO.....	2
1.4.	ETIOLOGÍA.....	2
1.5.	TRATAMIENTO	3
2.	OBJETIVOS	4
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
3.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	5
4.	RESULTADOS.....	7
4.1.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	7
4.2.	CLÍNICA, HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y SENSIBILIDAD	8
4.3.	TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	9
5.	DISCUSIÓN	13
6.	CONCLUSIONES	17
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección del endocardio o revestimiento cardíaco que incluye las válvulas cardíacas, endocardio mural y el revestimiento cardíaco de los materiales implantados como las válvulas protésicas y dispositivos intracardiacos (1). En la mayoría de los casos está causada por bacterias, siendo las especies *Staphylococcus* y *Streptococcus* las responsables en un 80% de los casos; sin embargo, ocasionalmente la producen algunos hongos (2).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La EI es una Actualmente patología poco común, con una incidencia anual que va de tres a siete casos por 100.000 personas/año (3,4), pero con una gran morbilidad y mortalidad (casi una de cada cuatro personas no sobrevive). Es el cuarto síndrome infeccioso potencialmente mortal más frecuente tras la sepsis, la neumonía y los abscesos intrabdominales (5,6). La incidencia en hombres es mayor que en las mujeres con una ratio 2:1 (2).

La EI tradicionalmente se ha asociado a la presencia de afecciones valvulares cardíacas preexistentes (cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, válvulas protésicas y a EI previa) y su causa principal era *Streptococcus* del grupo *viridans*. Sin embargo, en los últimos años se han producido cambios epidemiológicos significativos, sobretodo en los países desarrollados (2,7,8).

La EI clásica que se presenta en pacientes jóvenes con valvulopatía, es poco común. En la actualidad, la EI se diagnostica principalmente en personas mayores (9), en pacientes sin antecedentes de valvulopatía (10), en pacientes con comorbilidades (11) y en pacientes con marcapasos, desfibriladores y prótesis valvulares (12). Además, los estreptococos han dejado de ser los microorganismo más frecuentes en las EI, siendo *Staphylococcus aureus* el patógeno identificado con más frecuencia en la última década (13, 14).

1.2. PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

En cuanto a su forma de presentación, podemos distinguir la EI aguda y la EI subaguda. La primera se presenta con fiebre, sepsis y embolismos y la segunda, con

fiebre y malestar general que no hacen sospechar una enfermedad grave (15). La EI también se pueden clasificar como EI derecha (si afecta al lado derecho del corazón) e izquierda (si afecta al lado izquierdo, donde se encuentra la válvula mitral). La derecha se asocia a personas con adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) y el patógeno responsable suele ser *S. aureus*. Las izquierdas, las más frecuentes, por el contrario, no se asocian a ADVP y en el caso de que el agente causal sea *S. aureus* la duración de la terapia antibiótica debe ser más prolongada que en la EI derecha (dos-cuatro semanas versus cuatro-seis semanas) y, además, la mortalidad es mayor.

1.3. DIAGNÓSTICO

Para llevar a cabo el diagnóstico de la EI se tienen en cuenta los síntomas clínicos, los hallazgos microbiológicos y las técnicas de imagen, en particular la ecocardiografía (tanto la ecocardiografía transtorácica –ETT– como la ecocardiografía transesofágica –ETE–), pero con un papel cada vez mayor de la tomografía computarizada (TC) y las técnicas nucleares. Los criterios de Duke agrupan los tres apartados y en base a la puntuación obtenida nos da el diagnóstico de EI definitiva o EI probable o se descarta el diagnóstico. El diagnóstico de EI suele ser sencillo cuando se reconocen los síntomas: los hemocultivos y la ecocardiografía confirmarán o descartarán el diagnóstico en la mayoría de los casos. Sin embargo, la sospecha diagnóstica se suele retrasar porque los primeros síntomas clínicos no se evalúan adecuadamente, lo que conlleva a un retraso en el inicio del tratamiento. (14, 16).

1.4. ETIOLOGÍA

Como se ha mencionado, *S. aureus* es el patógeno más frecuentemente aislado en la actualidad. Esta bacteria es un coco gram positivo, coagulasa y catalasa positiva que puede llegar a encontrarse hasta en un 30% de las fosas nasales de los adultos sanos (17). Este microorganismo dispone de tres mecanismos de resistencia a los antibióticos β -lactámicos: resistencia mediada por enzimas que desactivan el antibiótico (penicilinasas o β -lactamasas); resistencia intrínseca, que le confiere la resistencia a meticilina; y la modificación de las proteínas de unión a la penicilina (PBP) (18). Por otro lado, es capaz de formar y regular biopelículas mediante un mecanismo llamado *quorum sensing* (mecanismo de comunicación célula-célula). La formación de

biopelículas se realiza en tres pasos: en el primero son secretadas una gran variedad de proteínas de superficie de adhesión celular por la bacteria; en el segundo, los microorganismos se organizan en pequeños agregados hasta llegar a formar una matriz extracelular cuyo principal componente son los polisacáridos de adhesión intracelular (pia); y en el tercero, el patógeno se disemina y coloniza nuevas superficies. La biopelícula limita la difusión del antibiótico e incrementa diez a mil veces la resistencia bacteriana, lo que hace que se necesiten altas dosis de fármacos y durante tiempos prolongados (19).

En la década de los 1980 aparecieron las primeras cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) en los hospitales españoles y en los últimos años ha aumentado de forma importante su detección tanto en la población general como entre las personas institucionalizadas (17). Como se ha explicado en el párrafo anterior, estos microorganismos suelen ser resistentes a múltiples antibióticos, por lo que las opciones terapéuticas de las que se disponen son limitadas y dificulta el manejo de la infección (17).

1.5. TRATAMIENTO

Uno de los antibióticos indicado para tratar las infecciones por SARM es la vancomicina. Este fármaco es un antibiótico bactericida empleado en las infecciones graves causadas por bacterias gram positivas que son resistentes o no responden a otros antibióticos, como las penicilinas o las cefalosporinas. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la biosíntesis de la pared bacteriana, además de interferir en la síntesis de ARN y dañar la membrana celular bacteriana (20). La guía de la *European Heart Association* (ESC) de 2015 sobre el tratamiento de la EI propone el uso de la vancomicina a dosis de 30-60 mg/kg/día vía intravenosa (IV) durante cuatro-seis semanas (17) para la EI de válvula nativa (EVN) causada por SARM.

2. OBJETIVOS

En los últimos años ha habido un cambio en la epidemiología de la EI, siendo en la actualidad una enfermedad más frecuente en personas sin afectación valvular previa. La EI izquierda es la más común, siendo la válvula mitral la más frecuentemente afectada. Este hecho conlleva que para su tratamiento se utilicen dosis más altas de antimicrobianos y terapias más prolongadas en comparación con las EI derechas.

Además, han aumentado los casos de EI causados por SARM. Teniendo en cuenta la dificultad que presenta el manejo de las infecciones producidas por este microorganismo, en este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática con los siguientes objetivos:

- Evaluar la eficacia del tratamiento de primera línea para tratar la EI nativa izquierda causada por SARM es efectivo.
- En caso de que el tratamiento de primera línea no fuera efectivo, determinar las posibles causas del fracaso y buscar terapias alternativas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Los artículos se identificaron tras realizar una búsqueda en PubMed utilizando los siguientes términos MeSH: *Endocarditis, bacterial; Drug Therapy; y Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. Estos términos MeSh incluyen las siguientes palabras: *Bacterial Endocarditis; Endocarditides, Bacterial; Bacterial Endocarditides; Drug Therapies; Therapies, Drug; Chemotherapy; Chemotherapies; Pharmacotherapy; Pharmacotherapies; Methicillin-Resistente Staphylococcus aureus; y MRSA*. En el buscador se introdujo (Endocarditis, Bacterial [Majr]) AND "Drug therapy"[Mesh] obteniendo 114 resultados y "Endocarditis, Bacterial"[Mesh] AND "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus"[Mesh] obteniendo 55 resultados. Para acotar la búsqueda se emplearon los siguientes filtros: periodo de publicación últimos cinco años, con resumen y los idiomas inglés y español. En total, se obtuvieron 169 resultados, pero 9 de los artículos se repetían, por lo que el resultado final fueron 160.

Tras realizar una revisión de esos 160 resultados 158 fueron descartados por los motivos que se exponen en la **Figura 1**. Dado que no había muchos reportes de casos sobre endocarditis infecciosa de válvula mitral producida por *S. aureus* resistente a meticilina, se realizó una segunda búsqueda introduciendo (Endocarditis, Bacterial [Majr]) AND "Drug therapy" [Mesh] AND "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus" [Mesh] en el buscador con los filtros mencionados anteriormente, a excepción del periodo de publicación que se amplió de cinco a diez años y se obtuvieron dos artículos más.

El resto de la bibliografía que aparece en el apartado 7 de este Trabajo de Fin de Grado se obtuvo de la siguiente manera: artículos recuperados de la búsqueda inicial, artículos seleccionados manualmente y citas de los artículos seleccionados. Todo ello con el propósito de hacer una introducción y una discusión lo más completas posibles.

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Como criterios de inclusión se establecieron los siguientes: reportes de casos con pacientes adultos diagnosticados de endocarditis infecciosa definitiva de válvula mitral nativa causada por *S. aureus* resistente a meticilina.

Los criterios de exclusión fueron: artículos no recientes, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios realizados en animales, ensayos in vitro, estudios observacionales, libros y guías médicas.

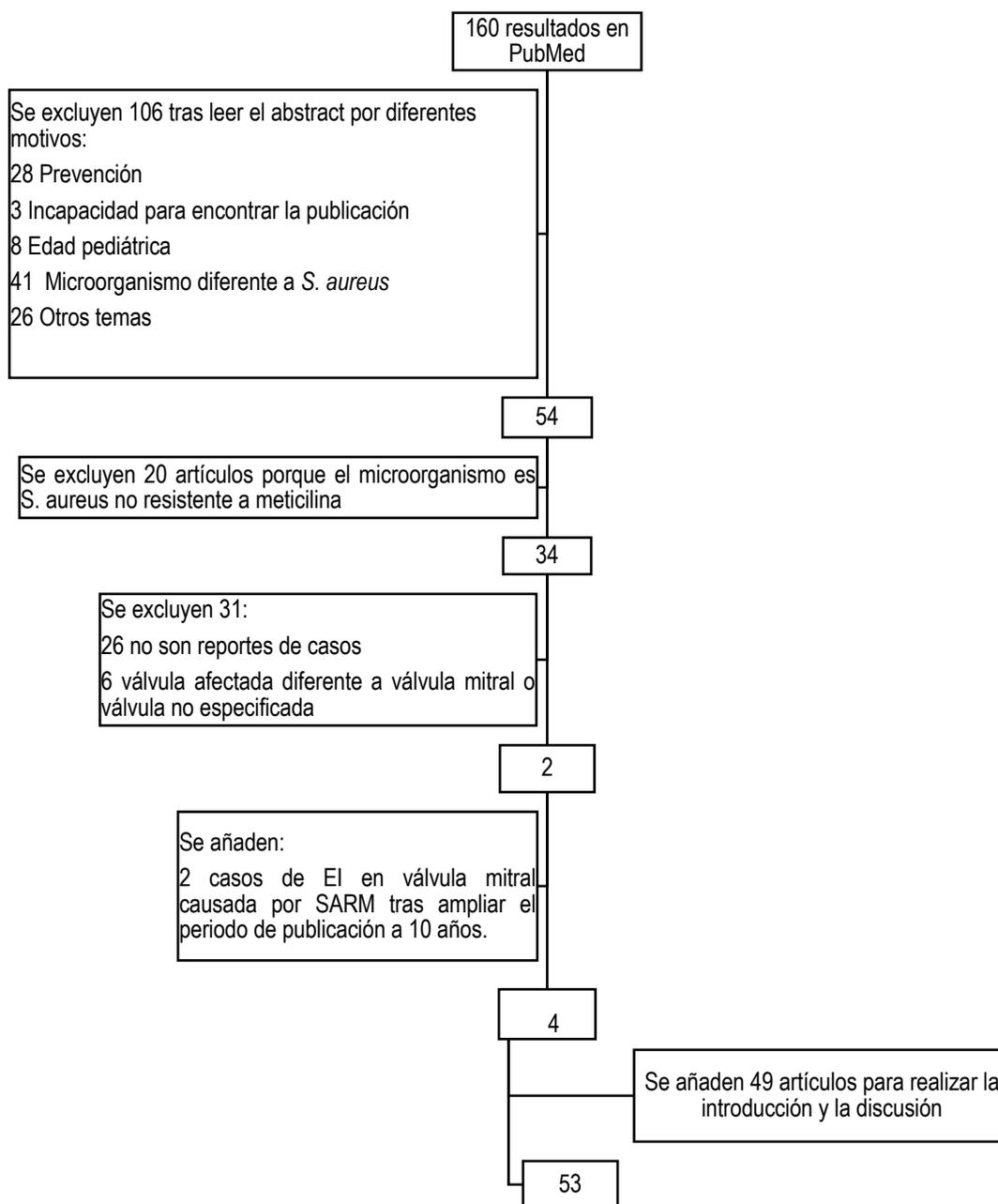


Figura 1. Esquema de la selección de la bibliografía

4. RESULTADOS

De la revisión bibliográfica detallada en el apartado anterior se seleccionaron cuatro casos clínicos, cuyas características se describirán con detalle.

1. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al. (Mayo de 2012) (21). A partir de ahora Caso 1.
2. Miceli MH, Gonulalan M, Perri MB, Samuel L, Al Fares MA, Brown K, et al. (Octubre de 2014) (22). Caso 2
3. di Fonzo H, Villegas Gutsch M, Castroagudin A, Cabrera MV, Mazzei ME, Rueda D. (Septiembre de 2018) (23). Caso 3.
4. Hale AJ, Vicks E, LaSalvia MT, Giurini JM, Karchmer AW. (Diciembre de 2018) (24). Caso 4.

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En estas publicaciones se describen los casos clínicos de cuatro pacientes con edades comprendidas entre los 22 y 71 años (media 47 años) y todos ellos varones.

De los cuatro pacientes estudiados, dos consumían tóxicos (tabaco o ADVP). Además, uno de los cuatro padecía obesidad y síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHOS).

Cabe destacar que tres de los cuatro pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o alguna cardiopatía establecida: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), valvulopatía. Entre los FRCV el más prevalente fue la diabetes mellitus, ya que los tres la sufrían y, entre ellos, dos padecían complicaciones derivadas de la misma (infección del pie diabético, neuropatía periférica).

Por último, destacar que uno de los pacientes padecía cirrosis hepática y otro había sido intervenido quirúrgicamente (osteotomía del segundo metatarso derecho) el mes anterior.

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar una EI, tres de los cuatro presentaban alguno.

Las características de cada uno de los pacientes (edad, sexo, patologías previas y factores de riesgo para el desarrollo de EI) quedan recogidas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de los pacientes: edad (en años), antecedentes personales y factores de riesgo para desarrollar EI

	Edad	Sexo	Antecedentes personales	Factores de riesgo
Caso 1	71	Hombre	DM, insuficiencia mitral (IM) leve debido a calcificación valvular grave, infección del pie diabético, cirrosis hepática clase B de Child-Pugh	Calcificación valvular Infección del pie diabético
Caso 2	22	Hombre	ADVP	ADVP
Caso 3	38	Hombre	FRCV: DM tipo 2 sin tratar.	Ninguno
Caso 4	57	Hombre	Tabaquismo, HTA, DM tipo 2, infección del pie diabético, osteotomía de 2º metatarso derecho (hace 1 mes), neuropatía periférica, obesidad, SAHOS	Infección del pie diabético

4.2. CLÍNICA, HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y SENSIBILIDAD

Todos los pacientes estudiados fueron diagnosticados de EI definitiva de válvula mitral, según los criterios de Duke modificados, aislándose en los hemocultivos de todos ellos SARM. La clínica, los hallazgos ecocardiográficos y la sensibilidad de los aislamientos de *S. aureus* a los antibióticos se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Clínica, hallazgos ecocardiográficos y sensibilidad a antibiótico

	Clínica	Ecocardiografía	Sensibilidad a antibiótico (CMI ¹ , µg/mL)
Caso 1	Fiebre alta, émbolos esplénicos	Rotura de la válvula mitral con IM grave, vegetación de la válvula mitral de 10 mm, absceso perivalvular de 6 x 8 mm	Vancomicina 1,5; fosfomicina ≤ 32; daptomicina 1 S
Caso 2	Fiebre, pérdida de la conciencia, hemorragia occipital.	ETT ² : masa móvil en la valva anterior de la válvula mitral con IM moderada-severa.	Vancomicina 1,5; oxacilina >4; gentamicina ≤0,5; clindamicina ≤0,5
Caso 3	Fiebre, dolor, absceso en riñón derecho.	ETE ³ : vegetación de 10 x 7 mm en valva posterior de la válvula mitral.	Vancomicina 1
Caso 4	Fiebre, escalofríos, taquicardia, diaforesis, soplo holosistólico, dehiscencia de la herida quirúrgica con secreción purulenta y eritema, osteomielitis	ETE: vegetación de 3 mm en la valva posterior de la válvula mitral.	No lo menciona
CMI ¹ : concentración mínima inhibitoria; ETT ² : ecocardiografía transtorácico; ETE ³ : ecocardiografía transesofágica.			

4.3. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

En cuanto al tratamiento recibido y la evolución clínica, el paciente del Caso 1 recibió vancomicina IV durante cinco días con una concentración plasmática mínima de 11 y 20 µg/mL en los días dos y cinco, respectivamente. Durante las primeras 24 horas la creatinina sérica pasó de 1,4 a 3,0 mg/dL, pero se normalizó tras dos días. Los hemocultivos (HC) permanecieron positivos al quinto día, por lo que se cambió el tratamiento a daptomicina IV 10 mg/kg cada 24 horas más fosfomicina IV 2 g cada 6 horas. Tras dos días con este régimen terapéutico, los hemocultivos fueron negativos

y el paciente no presentó nuevas complicaciones; a los seis meses seguía vivo. El esquema del tratamiento está recogido en la **Figura 2.1**.

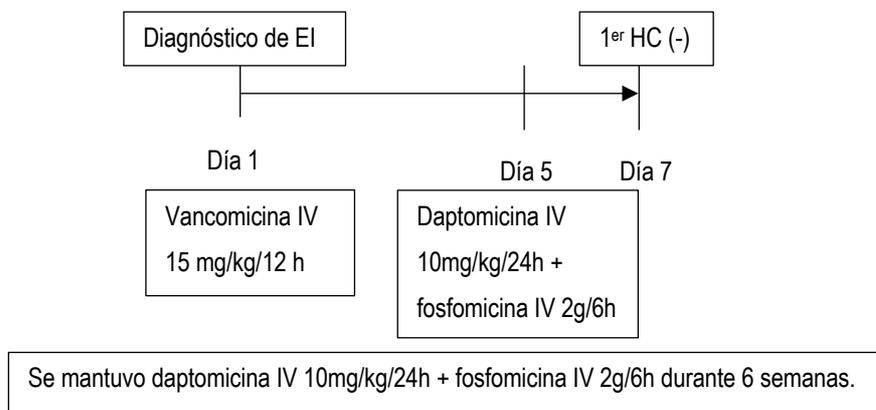


Figura 2.1. Caso 1. Esquema del tratamiento antibiótico pautado. Día del diagnóstico de la EI y del primer HC negativo.

El paciente del Caso 2 recibió al ingreso un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro (vancomicina más piperacilina-tazobactam). En la tinción gram se observaron cocos gram positivos en racimos, por lo que se mantuvo el tratamiento inicial. Posteriormente, se determinó que el agente causal era SARM. Los siguientes hemocultivos realizados fueron negativos y, a pesar de un correcto tratamiento, el paciente permaneció inconsciente y se declaró muerte cerebral (no se especifica el momento del diagnóstico). La terapia antibiótica recibida se muestra en la **Figura 2.2**.



Figura 2.2. Caso 2. Esquema del tratamiento antibiótico pautado. Día del diagnóstico de la EI y del primer HC negativo

El paciente del Caso 3 fue intervenido quirúrgicamente para drenar el absceso renal y en el cultivo de este se aisló SARM, por lo que fue tratado desde el inicio con vancomicina IV obteniendo concentraciones plasmáticas mínimas de 20 µg/mL, 15 µg/mL y 15 µg/mL tras administrar 4,5 g, 4 g y 4 g de vancomicina al día, respectivamente.

El paciente evolucionó favorablemente y los hemocultivos se volvieron negativos al tercer día de tratamiento antibiótico. Tras 28 días de terapia, se detectó una neutropenia que se intensificó en los días 30 y 31 acompañada de positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Ante la sospecha de que la neutropenia fuera inducida por la vancomicina, se sustituyó por daptomicina resolviéndose la neutropenia en los siguientes dos días y obteniéndose un resultado negativo para ANCA a los dos meses. En la **Figura 2.3.** se observa el esquema del tratamiento recibido en el Caso 3.



Figura 2.3. Caso 3. Esquema del tratamiento antibiótico pautado. Día del diagnóstico de la EI y del primer HC negativo.

El paciente del Caso 4 recibió al ingreso vancomicina IV 30 mg/kg cada 24 horas dividido en 2 dosis más piperacilina-tazobactam IV de forma empírica, ya que, en los cultivos procedentes de la úlcera del pie, realizados un mes antes del ingreso, se aislaron SARM y *Pseudomona aureginosa*. En los hemocultivos obtenidos en el servicio de urgencias creció SARM a las 24 horas. El segundo día de ingreso, se drenó la herida quirúrgica del pie derecho y los cultivos obtenidos durante la intervención revelaron la presencia de SARM, por lo que se suspendió la terapia con piperacilina-

tazobactam y se continuó con vancomicina en monoterapia, obteniéndose concentraciones mínimas plasmáticas adecuadas. Además, se realizó una ETE en la que se observó una vegetación en la válvula mitral, diagnosticándose EI.

A pesar del tratamiento, el paciente continuó febril y la herida siguió supurando, por lo que al segundo día de ingreso se le reintervino ampliando el desbridamiento y llevando a cabo la resección de la cabeza del segundo metatarsiano derecho. Tras el análisis histopatológico de las muestras obtenidas durante la cirugía se diagnosticó osteomielitis.

Una vez intervenido, el paciente mejoró y al tercer día de ingreso los hemocultivos fueron negativos. Continuó con vancomicina IV hasta completar 6 semanas, desaparecieron los síntomas y la herida quirúrgica se curó. El tratamiento pautado en el Caso 4 está esquematizado en la **Figura 2.4**.

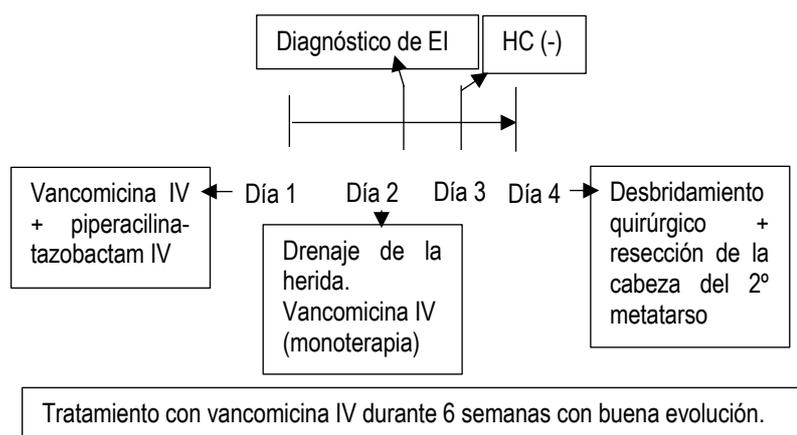


Figura 2.4. Caso 4. Esquema del tratamiento antibiótico pautado. Día del diagnóstico de la EI y del primer HC negativo.

El tratamiento de elección recomendado por la guía de la ESC para la EVN causada por SARM es vancomicina 30-60 mg/kg/día en 2-3 dosis durante 4-6 semanas en monoterapia (16). Teniendo esto en cuenta, los cuatro pacientes recibieron el tratamiento de elección. Sin embargo, solamente en uno de los casos se eliminó la infección siguiendo ese régimen terapéutico, en otro de los casos el paciente falleció y en los otros dos se realizó un cambio de terapia por falta de respuesta o por efectos adversos (neutropenia).

5. DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa sigue siendo una enfermedad que causa una gran morbilidad y mortalidad (tasa de mortalidad hospitalaria entre 15-30%), a pesar de las mejoras en su diagnóstico, prevención y tratamiento (16). *S. aureus* es la causa más frecuente de EI en los países desarrollados (25) y, además, se considera un predictor de mal resultado clínico, ya que suele causar una EI aguda y destructiva (16). Teniendo en cuenta que desde los años 1990 están aumentando los casos de SARM en infecciones adquiridas en la comunidad (26-28), no es raro que aumenten también los casos de EI causados por esta bacteria. Estos microorganismos suelen ser resistentes a múltiples antibióticos, por lo que las opciones terapéuticas de las que se dispone son limitadas y dificulta el manejo de la EI (16,21, 26-28).

Actualmente, la vancomicina a dosis de 30-60 mg/kg/día durante cuatro-seis semanas se considera de primera línea para tratar la EI de válvula nativa causada por SARM según la guía de la ESC (16). La guía de la AHA, además, añade también daptomicina en monoterapia a dosis ≥ 8 mg/kg/dosis durante seis semanas como tratamiento de primera línea (25).

En el análisis de los casos clínicos seleccionados en este Trabajo de Fin de Grado, los cuatro pacientes padecían EI de válvula nativa causada por SARM y todos ellos fueron tratados inicialmente con vancomicina IV, siendo la terapia curativa en solamente uno de ellos, a pesar de que en todos los casos el microorganismo fue sensible a la vancomicina (concentración mínima inhibitoria –CMI– de vancomicina entre 1 y 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Dado que en todos los casos se observaron vegetaciones cardiacas en las ecocardiografías realizadas, hay que mencionar que estas constituyen una barrera mecánica entre el antibiótico y el microorganismo. Las vegetaciones están formadas por capas de fibrina y plaquetas lo que dificulta la penetración del fármaco, además de contener altas densidades bacterianas. Las agrupaciones con alta densidad pueden dar lugar al efecto inóculo que se entiende como el efecto que las altas densidades bacterianas tienen sobre la actividad antimicrobiana, haciendo que los antibióticos usados generalmente para tratar EI (betalactámicos y glicopéptidos) sean menos activos contra las poblaciones bacterianas altamente densas. Hay que señalar que los

lipopéptidos, como la daptomicina, también se ven afectados por este efecto, pero en menor medida (29-31).

Las pruebas in vitro para calcular la concentración mínima efectiva utilizan el inóculo estándar (10^5 unidades formadoras de colonias –UFC– por mL), por lo que la CMI calculada en el sitio de infección con densidades bacterianas de 10^8 a 10^{11} UFC por 1 g de tejido puede ser mucho mayor que lo anticipado por las pruebas de sensibilidad in vitro (32).

Además, hay que tener en cuenta que en el contexto de la terapia antibiótica hay más probabilidades de que surjan subpoblaciones resistentes en los inóculos con alta densidad (31). Si a esto añadimos que han emergido cepas de *S. aureus* con resistencia heterointermedia a vancomicina (con CMI ≤ 2 mg/L, pero con subpoblaciones que crecen a concentraciones mayores), podría explicar el por qué del fracaso del tratamiento con vancomicina en los casos seleccionados (33,34).

La aparición de resistencias a vancomicina y sus efectos adversos, ha conducido a la introducción de nuevos fármacos contra SARM en los que se incluyen daptomicina, linezolid, fosfomicina y la combinación de los mismos (35).

La daptomicina es un lipopéptido cíclico que actúa uniéndose a las membranas de la célula bacteriana causando su despolarización rápida debida a la salida de potasio, consiguiendo una alteración del DNA, el RNA y la síntesis de proteínas. De ello resulta una rápida muerte bacteriana. Su acción es concentración dependiente (36).

La guía europea de endocarditis no la incluye como primera opción para el tratamiento de EI de válvula nativa causada por SARM, en cambio, la guía americana sí que la contempla como tratamiento de primera línea en monoterapia (16,25).

La guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa da cuenta de varios estudios. Por una parte, estudios de cohortes de *S. aureus* y EI por estafilococos coagulasa negativos (ECN) que han demostrado que la daptomicina es por lo menos tan eficaz como la vancomicina (37,38-40). Y por otra, dos estudios de cohortes con bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina con una alta CMI de vancomicina (> 1 mg/L), en los que el tratamiento con daptomicina se asoció a mejores resultados clínicos (incluida la supervivencia) que la terapia con vancomicina (41,42).

Ahora bien, es importante no olvidar que para tratar la EI la daptomicina se debe administrar en dosis adecuadas (dosis altas, ≥ 10 mg/kg) y combinarla con otros antibióticos para prevenir futuras resistencias microbianas (38,43,44).

El linezolid es un antibiótico de tipo oxazolidinona activo frente a bacterias gram positivas que actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana y, además, tiene menos efectos adversos que la vancomicina (35,45). Este antibiótico ha demostrado tener pocas resistencias, por lo que podría ser una buena opción para tratar infecciones causadas por SARM (35). En un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que comparaba la vancomicina con el linezolid en el tratamiento de infecciones producidas por SARM, se concluyó que el linezolid podía ser superior a la vancomicina en términos de eficacia, además de producir menos episodios de nefrotoxicidad y ser más barata (46).

En un estudio observacional realizado en 2019 que comparaba la eficacia de linezolid y vancomicina contra las biopelículas que forma SARM en los tubos endotraqueales (TET) utilizados en la UCI, se demostró que linezolid presentaba concentraciones significativamente mayores que la vancomicina en dichas biopelículas y aumentó la tasa de erradicación de SARM en el manguito del TET en comparación con la vancomicina (47).

Por otra parte, en una revisión sistemática de 23 reportes de casos y 3 series de casos en el que el 24,2% de las EI fueron causadas por SARM y el 30,3% por *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina, se concluyó que el linezolid podría ser considerado una opción terapéutica en los pacientes con EI causada por cocos gram positivos multirresistentes (48). De todas formas, el tratamiento con linezolid también fracasó como tratamiento en dos casos más antiguos de EI de válvula nativa (49).

Sin embargo, no podemos olvidar que el tratamiento de la EI debe incluir un antibiótico bactericida y el linezolid es bacteriostático (50-52). Una posible alternativa sería su combinación con otro fármaco bactericida, como podría ser el uso combinado de daptomicina y linezolid.

Dos casos de EI derecha causada por SARM recogidos en la bibliografía (no seleccionados para el análisis en este Trabajo de Fin de Grado por tratarse de válvulas derechas y no izquierdas) fueron tratados inicialmente con vancomicina, y al no

resultar eficaz, el tratamiento fue sustituido por daptomicina más linezolid resolviéndose la bacteriemia a los 13 días. Esto podría demostrar la existencia de una sinergia entre ambos antibióticos (50).

En un estudio in vitro en el que se administraron daptomicina y linezolid, en monoterapia y combinados, contra tres aislamientos de SARM se concluyó que la combinación fue más efectiva que la monoterapia, consiguiéndose efectos bactericidas, con lo que se avala la idea de la sinergia (50).

Otra posible combinación terapéutica es el uso de daptomicina más fosfomicina.

La fosfomicina es un derivado del ácido fosfénico aislada por primera vez en 1969. Este fármaco actúa inhibiendo un paso precoz en la síntesis de la pared celular. En el estudio realizado uno de los casos analizados en este Trabajo el paciente fue tratado de forma exitosa con la combinación de fosfomicina 2g/6 horas más daptomicina a dosis altas (10 mg/kg/24h). Además, existe otro caso de EI nativa causada por SARM en el que se empleó esta misma pauta y se consiguió la curación del paciente (21).

Un estudio in vitro realizado en 2019 ha demostrado que la fosfomicina y la daptomicina tienen una acción sinérgica, por lo que puede ser una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de las infecciones causadas por SARM (53).

Por último, mencionar que la guía ESC recomienda dosis altas de vancomicina (≥ 10 mg/kg) más fosfomicina (2g/6h IV) en los casos en los que la CMI de vancomicina sea ≥ 1 mg/L en endocarditis de válvula nativa causada por SARM (21,38,43,44).

6. CONCLUSIONES

En los casos seleccionados de EI el fármaco utilizado en primera línea, la vancomicina, solamente resultó eficaz en el 25% de los pacientes. Este hecho podría explicarse por el efecto inóculo, ya que las altas densidades bacterianas hacen que disminuya la actividad de los antibióticos.

Como alternativa a la vancomicina podrían emplearse otros fármacos bactericidas o la combinación de un bactericida con un bacteriostático. En concreto, se podría utilizar la daptomicina en combinación con linezolid o fosfomicina, ya que su uso en monoterapia podría producir resistencias en el futuro. Ambas combinaciones parecen tener efecto sinérgico.

Estas conclusiones se basan en el análisis de casos publicados y ensayos in vitro, por lo que tienen sus limitaciones. Harían falta el diseño y realización de ensayos clínicos aleatorizados para conseguir evidencias de mayor calidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):1046-1057.
2. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):785.
3. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1968-1976.
4. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):422-426.
5. Bin Abdulhak A, Baddour L, Erwin P, Hoen B, Chu V, Mensah G, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart.* 2014;9(1):131-143.
6. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197-2223.
7. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest.* 2007;132(3):1025-1035.
8. Tleyjeh IM, Steckelberg JM. Changing epidemiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8(4):265-270.
9. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1 year survey in France. *JAMA.* 2002;288(1):75-81.
10. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delhaye F, Gohlke-Barwolf, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro Heart Survey. *Heart.* 2005;91(1):571-575.
11. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Iual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):1287-1297.

12. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler Jr VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis of the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463-473.
13. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(12):e82665.
14. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschuren S, Herreods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6 month mortality. A prospective cohort. *Eur Heart J.* 2007;28(2):196-203.
15. Thuny F. Pathophysiology of Infective Endocarditis. En: Habib G, editor. *Infective Endocarditis Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention.* Switzerland: Springer; 2016. p. 17-20.
16. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, del Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(1):69.e1-e49.
17. Aiartza A, Azaldegui F, Esparza MH, Lanzeta I, Sannino C, Urbizu A, Varea K. Osakidetza. Actualización de la guía de actuación ante el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y otros microorganismos multirresistentes en centros gerontológicos, sociosanitarios y de personas con discapacidad [Internet]. Donostia: Hospital de Donostia; 2011 [consulta, 15/4/2021]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Guia_Sarm_C.pdf.
18. Constanza L, Pinilla G, Navarrete J. Biopelícula en *Staphylococcus* spp.: estructura, genética y control. *Enf Inf Microbiol.* 2017;37(1):18-29.
19. Castellano MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera* [Internet]. 2010 [18/4/2021]; 38(1):18-35. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003&lng=es.

20. Vidal Vademecum Spain [Internet]. Madrid; 2016 [consulta, 1/4/2021]. Monografías Principio Activo; [aproximadamente 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-vancomicina-j01xa01>.
21. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4511-4515.
22. Miceli MH, Gonulalan M, Perri MB, Samuel L, Al Fares MA, Brown K, et al. Transmission of infection to liver transplant recipients from donors with infective endocarditis: lessons learned. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(1):140-146.
23. di Fonzo H, Villegas Gutsch M, Castroagudin A, Cabrera MV, Mazzei ME, Rueda D. Agranulocytosis Induced by Vancomycin. Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2018;19:1053-1056.
24. Hale AJ, Vicks E, LaSalvia MT, Giurini JM, Karchmer AW. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis from a Diabetic Foot Ulcer Understanding and Mitigating the Risk. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2018;108(6):528-531.
25. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. 2015;132(15):1435-1486.
26. Kitagawa H, Ohge H, Hisatsune J, Kajihara T, Katayama K, Takahashi S, et al. Prosthetic Valve Endocarditis Caused by ST8 SCCmecIV1 Type Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Intern Med*. 2019;58(5):743-747.
27. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010; 375(9725):1557-1568.
28. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):616-687.
29. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in

- combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4665-4672.
30. Arhin FF, Sarmiento I, Parr TR Jr, Moeck G. Activity of oritavancin and comparators in vitro against standard and high inocula of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(2):159-162.
 31. Rose WE, Leonard SN, Rossi KL, Kaatz GW, Rybak MJ. Impact of inoculum size and heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) on vancomycin activity and emergence of VISA in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):805–807.
 32. Eagle H. The effect of the size of the inoculum and the age of the infection on the curative dose of penicillin in experimental infections with streptococci, pneumococci, and *Treponema pallidum*. *J Exp Med.* 1949;90(6):595–607.
 33. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med.* 1992;117(5):390–398.
 34. Proctor RA. Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):584-593.
 35. Amiyangoda CGK, Wimalaratna H, Bowatte S. A complicated prosthetic valve endocarditis due to methicillin resistant *Staphylococci* treated with linezolid and ciprofloxacin: a case report. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):580.
 36. MSD Manuals [Internet]. Washington: University of Washington School of Pharmacy; 2020 [26/3/2021]. Bacterias y fármacos antibacterianos; [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/daptomicina>.
 37. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2921–2926.
 38. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355(7):653–665.

39. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med.* 2007;120(Suppl 1):S28–S33.
40. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013(17);57:6213-6222.
41. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(1):51-58.
42. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, Rybak MJ. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56(11):1562-1569.
43. Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(3):202-210.
44. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):831–836.
45. Vargas E. Linezolid (Zyvoxid): Restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2007. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: 2007/07.
46. An MM, Shen H, Zhang JD, Xu GT, Jiang YY. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(5):426-433.
47. Fernández-Barat L, Motos A, Panigada M, Álvarez-Lerma F, Viña L, Lopez-Aladid R, et al. Comparative efficacy of linezolid and vancomycin for endotracheal tube MRSA biofilms from ICU patients. *Crit Care.* 2019;23(1):251.

48. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58(2):273-280.
49. Ruiz ME, Guerrero IC, Tuazon CU. Endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: treatment failure with linezolid. *Clin Infect Dis*. 2002;35(8):1018-1020.
50. Galanter KM, Ho J. Treatment of tricuspid valve endocarditis with daptomycin and linezolid therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(14):1033-1036.
51. 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(6):864-870.
52. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-292.
53. Lee YC, Chen PY, Wang JT, Chang SC. A study on combination of daptomycin with selected antimicrobial agents: in vitro synergistic effect of MIC value of 1 mg/L against MRSA strains. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):25.