

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Autores: Diego Lozano Durán¹, Laura Martín Pedraz¹, Almudena Ortiz Garrido², Esteban Sarria García³

¹ Infectología Pediátrica, UGC de Pediatría. ² Cardiología Pediátrica, UGC de Pediatría. ³ Cirugía Cardiovascular. Hospital Regional Universitario de Málaga

Fecha actualización: julio 2024

A. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS

Consideramos endocarditis infecciosa (EI) a la infección del tejido endocárdico y/o de las válvulas cardíacas. A pesar de su baja incidencia en niños sanos, es una patología frecuente en pacientes con **factores de riesgo** presentando una gran morbilidad. Los factores de riesgo son:

- Endocarditis infecciosa previa.
- Cardiopatías congénitas no reparadas o reparadas con material protésico. Más frecuente en cardiopatías complejas cianóticas o con múltiples defectos y en defectos del septo interventricular.
- Enfermedad valvular o valvulopatía protésica.
- Portador de catéter venoso/arterial central.
- Portador de dispositivos intracardíacos (marcapasos, desfibrilador, Berlin-Heart).
- Enfermedad reumática cardíaca. Actualmente, debido a su práctica desaparición en países desarrollados, es una causa casi inexistente.

B. ETIOLOGÍA

De forma global, la etiología más frecuente es ***Staphylococcus aureus*** (31%), seguido de ***Streptococcus grupo viridans*** (17%) y ***Staphylococcus epidermidis*** (11%). Destacar la relación entre cardiopatías congénitas y *S. grupo viridans*, la presencia de dispositivos o valvulopatía protésica con *S. epidermidis* y los grandes prematuros o la inmunodepresión con la infección fúngica invasiva (*Candida/Aspergillus*). En general las bacterias gram negativas son causa poco frecuente de EI, destacando el grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*).

C. CLÍNICA

La presentación clínica es variable, con dos formas clásicas de presentación:

- **Aguda:** fiebre, mal estado general, sepsis y/o fallo cardíaco. Típico de la infección por *S. aureus*.
- **Subaguda:** síntomas inespecíficos de fiebre/febrícula intermitente, fiebre de origen desconocido, cansancio, mialgias, artralgias, pérdida de peso, cefalea, sudoración nocturna, escalofríos, náuseas o vómitos. Dos o más de estos síntomas junto a un factor de riesgo debe ponernos en alerta. Típico de *S. grupo viridans*, *S. epidermidis* o del grupo HACEK.

Sospechar EI ante soplo de nueva aparición o cambio en un soplo previo en un paciente con factor de riesgo. Otras formas de presentación pueden ser fenómenos embólicos con infecciones extracardíacas, infarto de grandes vasos, síntomas neurológicos secundarios a émbolos o lesiones de Janeway (máculas eritematosas no dolorosas en palma de las manos). También, fenómenos inmunomediados como glomerulonefritis, manchas de Roth (hemorragias retinianas con centro pálido), nódulos de Osler (nódulos eritematosos dolorosos en la punta de los dedos).

D. CRITERIOS DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la **sospecha clínica, pruebas microbiológicas y las pruebas de imagen.**

Criterios mayores
1. Hemocultivo^a positivo para EI: 1.1. Microorganismo típico de EI en 2 hemocultivos separados: <i>Streptococcus grupo viridans</i>, <i>S. aureus</i> o <i>E. faecalis</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> o grupo HACEK. 1.2. Microorganismo compatible con EI con hemocultivo persistentemente positivo: ≥ 2 hemocultivos positivos separados >12 horas, 3/3 o la mayoría de ≥ 4 hemocultivos separados (primero y último separados >1 hora). 1.3. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetti</i> o anticuerpos IgG fase I con títulos >1:800 2. Prueba de imagen^b positiva para EI: presencia de vegetaciones valvulares u otras complicaciones que afecten a las valvas (perforación, pseudoaneurismas, regurgitaciones de nueva aparición), estructuras paravalvulares (abscesos, fístulas, pseudoaneurismas) o válvulas protésicas (dehiscencias), pudiendo incluir también los músculos papilares, en alguna de las siguientes pruebas de imagen: - Ecocardiografía transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE). - TC cardíaca. - FDG-PET/TC. - WBC-SPECT/TC.
Criterios menores
1. Condición predisponente (factores de riesgo). 2. Fiebre definida como temperatura $>38^{\circ}\text{C}$. 3. Diseminación embólica vascular (incluida aquellas asintomáticas detectadas por prueba de imagen) - Infarto o absceso en vaso grande o embolia pulmonar. - Complicación osteoarticular infecciosa por vía hematógena (ej. espondilodiscitis). - Aneurisma micótico. - Lesiones intracraneales isquémicas o hemorrágicas. - Hemorragias conjuntivales. - Lesiones de Janeway. 4. Fenómeno inmunológico: - Glomerulonefritis. - Nódulos de Osler o manchas de Roth. - Factor reumatoide. 5. Pruebas microbiológicas: - Hemocultivo positivo, pero sin cumplir el criterio mayor. - Serología positiva para un microorganismo con infección activa compatible con EI.
Clasificación de la EI (al ingreso y durante el seguimiento)
Definitiva - Cumple 2 criterios mayores. - Cumple 1 criterio mayor y al menos 3 menores. - Cumple 5 criterios menores. Posible - Cumple 1 criterio mayor y 1-2 criterio menores. - Cumple 3-4 criterios menores. Descartada - No cumple criterios de definitiva ni posible al ingreso con o sin otro diagnóstico alternativo.

Tabla 1. Criterios de Duke modificados 2023

^aHemocultivos (HC) seriados son fundamentales para el diagnóstico. En pacientes estables extraer 3 HC durante las primeras 24 horas y 2 más hasta las 48h si no tenemos resultados positivos. En inestables extraer al menos 3 HC de diferentes zonas anatómicas separados a intervalos de 30 minutos. No es necesario esperar

a pico febril, la bacteriemia es constante. Extraer en neonatos/lactantes 1-3 mL, niños mayores 5-7 mL y adolescentes 10 mL por HC.

^bLa prueba de imagen de elección es la **ecocardiografía**, siendo fundamental su realización precoz. En la mayoría de niños será suficiente con ETT. La ETE se utilizará en casos de ETT inconcluyente o sospecha de complicación. Una vez iniciado el tratamiento se deberá repetir la ecografía para valorar la evolución de la vegetación y comprobar la ausencia de complicaciones silentes.

D. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La **analítica de sangre** debe solicitarse en todos los pacientes con sospecha de EI, aunque no existen biomarcadores específicos para el diagnóstico. Encontraremos cierto grado de anemia, leucocitosis/leucopenia y elevación de reactantes de fase aguda (PCR, PCT, VSG) y, en caso de sepsis, alteración en marcadores de disfunción orgánica (láctico, creatinina, transaminasas, trombocitopenia), troponinas y NT-proBNP.

El **Electrocardiograma (ECG)** suele ser normal, pero en caso de extensión perivalvular podemos encontrar un bloqueo auriculo-ventricular (BAV) de nueva aparición.

E. TRATAMIENTO

E.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

El en válvula nativa comunitaria o protésica tardía (>1 año)	El en válvula protésica (<1 año), nosocomial o relacionada con la asistencia sanitaria
- Ampicilina + Cloxacilina + Gentamicina.	- Vancomicina + Gentamicina + Rifampicina ^a (3-5º día). - Daptomicina + Gentamicina + Rifampicina ^a (3-5º día).
Alergia a betalactámicos	
- Reacción retardada: Cefazolina + Gentamicina	
- Reacción inmediata: Vancomicina + Gentamicina	

Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico

^aLa rifampicina se debe iniciar a los 3-5 días de terapia antibiótica adecuada, una vez la bacteriemia se haya resuelto, ya que existe evidencia del efecto antagonista de la rifampicina contra bacterias que se encuentra replicando cuando se utiliza con antibióticos bactericidas.

E.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DIRIGIDO

Microorganismo	El en válvula nativa	El en válvula protésica	Alergia a betalactámicos
<i>S. grupo viridans</i> y <i>S. gallolyticus</i> sensible a penicilina.	- Ampicilina/Penicilina G/Ceftriaxona + Gentamicina 2 sem	- Ampicilina/Penicilina G/Ceftriaxona 6 sem.	- Válvula nativa: Vancomicina 4 sem.
	- Ampicilina/Penicilina G/Ceftriaxona 4 sem.		- Válvula protésica: Vancomicina 6 sem.
<i>S. grupo viridans</i> y <i>S. gallolyticus</i> con exposición incrementada o resistencia a penicilina.	- Ampicilina/Penicilina G dosis altas/Ceftriaxona 4 sem + Gentamicina ^a (2 sem).	- Ampicilina/Penicilina G/Ceftriaxona 6 sem + Gentamicina ^a (2 sem)	- Válvula nativa: Vancomicina 4 sem.
			- Válvula protésica: Vancomicina 6 sem + Gentamicina ^a (2 sem).

Estafilococos sensibles a meticilina.	- Cloxacilina/Cefazolina 4-6 sem.	- Cloxacilina/Cefazolina 6 sem + Gentamicina ^a (2 sem) + Rifampicina ^b (3-5º día) 6 sem.	- Reacción retardada: *Válvula nativa: Cefazolina 4-6 sem. *Válvula protésica: Cefazolina 6 sem + Gentamicina ^a (2 sem) + Rifampicina ^b (3-5º día) 6 sem.
			- Reacción inmediata: *Válvula nativa: Daptomicina + Fosfomicina 4-6 sem. *Válvula protésica: Daptomicina + Fosfomicina + Gentamicina ^a (2 sem) + Rifampicina ^b (3-5º día) 6 sem.
Estafilococos resistentes a meticilina.	- Vancomicina 4-6 sem.	- Vancomicina 6 sem + Gentamicina ^a (2 sem) + Rifampicina ^b 6 sem	
Enterococos sensibles a betalactámicos y gentamicina (no-HLAR).	- Ampicilina + Ceftriaxona 6 sem. - Ampicilina 6 sem + Gentamicina ^a (2 sem).		- Vancomicina 6 sem + Gentamicina ^a (2 semanas).
Enterococos resistentes a gentamicina (HLAR).	- Ampicilina + Ceftriaxona 6 sem.		
Enterococos resistentes a betalactámicos (E. faecium).	- Vancomicina + Gentamicina 6 sem.		
Enterococos resistentes a vancomicina.	- Ampicilina + Ceftriaxona 6 sem.		- Daptomicina + Ampicilina/Ertapenem/ Ceftarolina/Fosfomicina 6 sem.
Grupo HACEK no productor de betalactamasa.	- Ampicilina 4 sem + Gentamicina ^a (2 sem)	- Ampicilina 6 sem + Gentamicina ^a (2 sem).	
Grupo HACEK productor de betalactamasa.	- Ceftriaxona 4 sem.	- Ceftriaxona 6 sem.	
Candida	- Equinocandina ^c . Desescalar a fluconazol posteriormente. 6 sem		
Aspergillus	- Voriconazol 6 sem.		

Tabla 3. Tratamiento antibiótico dirigido

^aLa sinergia con Gentamicina se utiliza solo durante las primeras 2 semanas para acortar duración del tratamiento y tener un mayor efecto bactericida.

^bLa rifampicina se debe iniciar al 3-5 días de terapia antibiótica adecuada, una vez la bacteriemia se haya resuelto, ya que existe evidencia del efecto antagonista de la rifampicina contra bacterias que se encuentra replicando, cuando se utiliza con antibióticos bactericidas.

^cElección de equinocandina según edad. <1 mes micafungina, 1-12 meses micafungina o anidulafungina, >12 meses micafungina, anidulafungina o caspofungina.

Una vez iniciado tratamiento y con HC positivo es necesario repetir cultivos a las 48-72h para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La endocarditis con cultivos negativos es rara en pediatría, siendo el principal motivo el inicio de la antibioterapia previa a la extracción de HC. Existe la posibilidad de retirar la antibioterapia en pacientes estables con clínica subaguda, sin complicaciones locales ni a distancia que hayan recibido una pauta corta, para sacar nuevos cultivos. En estos casos deberemos solicitar serologías por si fuese por bacterias con difícil crecimiento en cultivos, solicitando serología a *Coxiella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Legionella* y *Aspergillus* junto a PCR *Tropheryma whipplei*, *Brucella* y hongos (*Candida* y *Aspergillus*).

E.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La EI asocia ciertos riesgos y complicaciones que solo se pueden controlar con intervención quirúrgica. La indicación de cirugía la dividimos en tres según su prioridad:

- **Emergente:** intervenir durante las primeras 24 horas sin importar la duración previa de la antibioterapia.
- **Urgente:** intervenir en 3-5 días, intentando evitar retrasos innecesarios.
- **Electiva:** intervenir durante su estancia hospitalaria, después de 1-2 semanas de terapia antimicrobiana.

Hay tres motivos principales por los que se debe intervenir quirúrgicamente una EI:

INSUFICIENCIA CARDIACA
- Cirugía emergente: El aórtica/mitral de válvula nativa o protésica con regurgitación aguda severa, obstrucción o fístula que cause shock cardiogénico o edema pulmonar refractario. - Cirugía urgente: El aórtica/mitral de válvula nativa o protésica con regurgitación aguda severa u obstrucción que cause insuficiencia cardiaca sintomática o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica.
INFECCIÓN NO CONTROLADA
- Cirugía urgente: *Complicaciones locales como abscesos, pseudoaneurismas, fístula, aumento de la vegetación o aparición de BAV de novo. *Persistencia de shock séptico o de infección^a (persistencia de fiebre y/o HC positivo). *Infección en válvula protésica por <i>S. aureus</i> o por gram negativos no grupo HACEK. *Infección por bacterias resistente^b o por hongos. Siendo urgente para SAMS/SAMR y cirugía electiva para el resto.
ALTO RIESGO DE EMBOLIZACIÓN
- Cirugía urgente: *Vegetación en válvula aórtica/mitral tanto en nativa como protésica ≥ 10 mm con ≥ 1 evento embólico a pesar de tratamiento antibiótico adecuado. *Vegetación en válvula aórtica/mitral tanto en nativa como protésica ≥ 10 mm y otra indicación quirúrgica^c. *Vegetación en válvula aórtica/mitral tanto en nativa como protésica ≥ 10 mm sin eventos embólicos (menor evidencia)

Tabla 4. Indicaciones de tratamiento quirúrgico

^aA pesar de antibioterapia adecuada durante >1 semana y adecuado control de posibles focos de émbolos sépticos.

^bSAMS, SAMR, *Enterococos* resistente a vancomicina, bacterias gram negativas no grupo HACEK.

^cPaciente con disfunción valvular significativa que puede ser o no resultado de la EI.

F. DOSIS DE ANTIMICROBIANOS

ANTIBIÓTICO	DOSIS	DOSIS MÁXIMA DIARIA
Ampicilina	300 mg/kg/día iv c/4-6h	12 g/día
Cloxacilina	200-300 mg/kg/día iv c/4-6h	12 g/día
Penicilina G	200.000 UI/kg/día iv c/4-6h Dosis alta: 300.000- 400.000 UI/kg/día c/4-6 h	24 millones UI/día
Cefazolina	100-150 mg/kg/día iv c/6-8h	8 g/día
Ceftriaxona	100 mg/kg/día iv c/12-24h	4 g/día
Gentamicina ^a	3 mg/kg/día iv c/8-24h	-
Vancomicina ^b	40 mg/kg/día iv c/8-12h (ajustar según niveles)	4 g/día
Daptomicina	7-12 mg/kg/día iv c/24h	-
Rifampicina	20 mg/kg/día iv c/8h	1.2 g/día
Ceftarolina	24-36 mg/kg/día iv c/8h	1.8 g/día
Fosfomicina	2-3 g/día iv c/24h	-
Ertapenem	30 mg/kg/día c/12h iv	<12 años 500 mg/día >12 años 1 g/día
Micafungina	<4 meses: 4-10 mg/kg/día. >4 meses <40 kg 2 mg/kg/día. >40 kg 100 mg/día.	-
Anidulafungina	>1 mes. Dosis de carga 3 mg/kg/día iv c/24h. Dosis de mantenimiento 1.5 mg/kg/día iv c/24h	Dosis de carga 200 mg/día Dosis de mantenimiento 100 mg/día
Caspofungina	>1 año. Primer día 70 mg/m ² , seguido de 50 mg/m ² el resto de días	70 mg/día
Fluconazol	Dosis de carga 12 mg/kg/día iv c/24h. Dosis de mantenimiento 6 mg/kg/día iv c/24h	600 mg/día
Voriconazol	Dosis de carga (24h) 9 mg/kg/12h iv. Dosis de mantenimiento 8 mg/kg/12h	-

Tabla 5. Dosis de antimicrobianos.

^aMedir niveles cuando se utilice el fármaco >5 días o función renal inestable. Objetivo de concentración plasmática en pico de 10-20 ug/mL (sacar 30-60 minutos después de la 2ª dosis). Y en valle <1 ug/mL (30 minutos previo a la siguiente dosis).

^bObjetivo de niveles de vancomicina en valle 10-15 mg/L, aunque algunos expertos recomiendan subir la dosis a 45-60 mg/kg/día para alcanzar niveles de 15-20 mg/L en caso de endocarditis por estafilococos. Extraer primeros niveles tras la 4-5ª dosis (previo a la administración de la siguiente dosis), posteriormente controles cada 3-5 días. En caso de cambio de dosis repetir a la 4-5ª dosis.

F. BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado V, Ajmone N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023 Aug;00,1-95.
2. O'Brien SE. Infective endocarditis in children. In: UpToDate, Fulton D, Edwards M (Ed). UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 28,23).
3. Baltimore R, Gewitz M, Baddour M, Beerman L, Jackson M, Lockhart P, et al. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update. *Circulation*. Volume 132, Issue 15, 13 October 2015; Pages 1487-1515.
4. Aboza García M, García Ascaso MT, Goycochea Valdivia WA. Miocarditis, endocarditis y pericarditis infecciosa. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;2:329-345.
5. Eleyan L, Ahmed A, Musollari G, Suresh A, Shaikh S, Salha A, et al. Infective endocarditis in paediatric population. *Eur J Pediatr*. 2021 Oct;180(10):3089-3100.
6. Melendo S, Espiau M, Rosés F, Bertrián P, Abella RF, Larrosa N. Endocarditis infecciosa en pediatria. Protocolo de actuación. *Protocolos Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona*. 2016 Feb.
7. Pappa P, Kauffman C, Andes D, Clancy C, Marr K, Ostrosky-Zeichner L, Reboli A, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Volume 62, Issue 4, 15 February 2016, Pages e1–e50.
8. Patterson T, Thompson G, Denning D, Fishman J, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelinefor the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Volume 63, Issue 4, 15 August 2016, Pages e1–e60,