

Endocarditis bacteriana por SARM en paciente portador de catéter venoso central para hemodiálisis: uso de daptomicina

T. Matajira¹, I. Félez², I. la Cambra¹, M. Azuara², R. Álvarez², P. Iñigo²

¹ Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

² Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

NefroPlus 2010;3(2):41-5

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10547

RESUMEN

La principal causa de infección en los pacientes en hemodiálisis (HD) es el foco séptico que procede del acceso vascular, y la endocarditis bacteriana (EB) complicada con sepsis es la evolución más grave de todas por su elevada morbimortalidad. El reciente uso de catéteres venosos centrales (CVC) puede incrementar la incidencia de este cuadro. La sospecha y el tratamiento precoz son las mejores herramientas para prevenir el fatal pronóstico de esta patología. El principal germen causante es *Staphylococcus aureus* (SA), que cada vez en más casos es meticilín-resistente (SARM) e incluso actualmente con una sensibilidad reducida a vancomicina. Por todo ello, es importante contar con nuevos fármacos de acción rápida y de especial fijación sobre los biofilms de los CVC. Presentamos un caso de EB causada por un SAMR en un paciente portador de un CVC para HD con fracaso del tratamiento habitual, complicada con aumento de vegetaciones, aparición de un absceso fistulizado y signos de insuficiencia cardíaca, en quien el comienzo del tratamiento con daptomicina cambió de manera drástica la evolución y el pronóstico del paciente, consiguiendo la mejoría clínica y ecocardiográfica.

Palabras clave: Endocarditis bacteriana. Infección acceso vascular. Catéter venoso central. Hemodiálisis. Daptomicina. *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (SARM).

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis (HD) presentan una elevada morbimortalidad cuyas causas principales son, en primer lugar, la patología cardiovascular seguida de la patología infecciosa¹. Los problemas infecciosos derivados del acceso vascular para HD son especialmente prevalentes, sobre todo cuando dicho acceso se realiza mediante un catéter venoso central (CVC). Los estudios DOPPS y MAR inciden en la importancia del CVC como uno de los principales factores predictores de mortalidad antes de un año y de forma significativamente mayor en pacientes con CVC permanente o prótesis que en portadores de una fístula arteriovenosa (FAVI). El uso de CVC para HD es muy variable según los registros, del 71 al 53%, aunque todos coinciden en que el uso de CVC permanentes es cada vez más frecuente²⁻⁴.

El incremento del empleo de CVC ha producido un aumento de casos de endocarditis bacteriana (EB) (hasta un 9% de incidencia), siendo ésta una de las complicaciones más severas y con peor pronóstico, con una mortalidad del 25-45% durante la hospitalización y 46-75 % al año⁵. El principal factor de riesgo para desarrollar una EB es la bacteriemia, cuyo riesgo relativo es 7,6 para los portadores de CVC frente a 1,3 en los portadores de FAVI. La principal causa de bacteriemia y endocarditis en estos pacientes es la infección por *Staphylococcus aureus* (SA), con un incremento en la aparición de SA meticilín-resistente (SAMR) que alcanza el 25% en algunas series⁶. Las opciones de tratamiento para el SA y particularmente para el SAMR son limitadas, siendo la vancomicina el tratamiento estándar⁷.

La daptomicina, un glicopéptido de gran acción bactericida, fue aprobado por la FDA en el 2003 para el tratamiento de endocarditis infecciosa por SA. Este fármaco presenta características interesantes en su molécula en casos de infección por SA y SAMR en portadores de catéteres vasculares⁸. Presentamos un caso de EB por SAMR de gran severidad clínica y resistente a los tratamientos habituales que evolucionó de forma muy favorable con este nuevo fármaco.

Correspondencia: Tatiana Matajira

Servicio de Cardiología.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

tatianamatajira@yahoo.com

Figura 1

Se visualiza una gran masa vegetante polilobulada que corresponde a una vegetación endocárdica sobre la válvula tricúspide (VEG) y junto a la desembocadura de la vena cava superior (VEG1).



Primer estudio de ecocardiografía transtorácica: AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; VT: válvula tricúspide; VEG: vegetación sobre la válvula tricúspide; VEG1: vegetación junto a la desembocadura de la vena cava superior.

CASO CLÍNICO

Paciente hombre de 52 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de 7 años de evolución con retinopatía diabética de grado III, hipertensión arterial, dislipemia, ex-fumador y con ERC multifactorial ya conocida previamente, que requirió inicio de tratamiento sustitutivo con HD desde abril de 2008 en otro centro, empleando como acceso vascular un CVC tunelizado yugular derecho. Tras la cateterización y el inicio de HD, el paciente presentó un cuadro febril con bacteriemia y cultivo positivo a SAMR, iniciándose tratamiento antibiótico con vancomicina. Después de tres sesiones de HD por motivos sociales es trasladado a nuestro sector sanitario. Al mes de iniciar tratamiento sustitutivo con HD, 48 horas después de la última sesión, ingresa procedente de urgencias presentando un cuadro de 3 días de evolución de fiebre, diarrea y vómitos. En la exploración física pudieron objetivarse: temperatura de 39 °C, leve disminución del estado de conciencia, taquicardia sinusal, sin ningún otro hallazgo. En la analítica realizada destaca Hb 12,9; Hto 38,7; leucocitos 16.400 (N = 86%); urea 173 mg/dl; Cr 9,5 mg/dl; Na 131 mEq/l; potasio 6,05 mEq/l; Cl⁻ 96,6; gasometría venosa con pH: 7,35; pO₂: 35,4; pCO₂ 33; SatO₂ 64,9; CO₃H⁻ 18,1. Radiografía de tórax normal. El paciente fue ingresado. Se extrajeron muestras para urocultivo y hemocultivo, iniciándose en ese momento antibioterapia de forma empírica con ciprofloxacino por sospecha de gastroenteritis y por la severidad del cuadro, no

descartando en ese momento una reinfección del CVC. A los 4 días del ingreso los hemocultivos informaron de la presencia de SA (vancomicina S <1) y de *Staphylococcus epidermidis* en el orificio de catéter (vancomicina S 2). Se suspendió el tratamiento con quinolona y se inició vancomicina a dosis de 1 g i.v. y gentamicina ajustada a su función renal. Se retiró el CVC tunelizado yugular y se realizó cultivo del mismo, aislándose SA (vancomicina S >2). Tras 48 horas se reimplantó un nuevo CVC temporal en la vena yugular izquierda para realizar la sesión de HD. Los coprocultivos fueron negativos, incluido *Clostridium difficile*.

A los 5 días de tratamiento con vancomicina, el paciente persistía febril, asociándose la aparición de dolor torácico de características mecánicas, y evidenciándose a la auscultación un soplo pansistólico de grados III/IV en foco mitral que no existía en el momento de su ingreso. Ante la sospecha de EB se solicitó ecocardiograma transtorácico (TT) que informó de la presencia de imágenes en catéter de aurícula derecha procedente de vena cava superior con aspecto desflechado (trombos frente a vegetaciones) con FEVI del 49%. A las 72 horas se realizó un ecocardiograma transtorácico (TE) encontrando un ventrículo izquierdo dilatado con significativa disfunción sistólica, FEVI del 27%. Septo con movimiento paradójico, gran masa vegetante polilobulada y móvil adherida al septo en de la desembocadura de la vena cava superior que afecta al catéter (18 x 23 mm) (figura 1). Imágenes vegetantes y móviles en la válvula tricúspide y pared auricular adyacente de 15 x 9 mm que condicionaban una regurgitación tricúspide masiva. La punta del CVC en la aurícula derecha mostraba un aspecto desflechado, lo que hacía intuir que estaba rodeado de trombos y/o vegetaciones (figura 2). El diagnóstico realizado fue de EB sobre válvula tricúspide.

El paciente continuó febril tras 8 días de tratamiento conjunto con vancomicina y gentamicina. Debido a la evolución desfavorable del paciente con inestabilidad hemodinámica y la gravedad de los hallazgos ecocardiográficos, se decidió mantener el aminoglicósido y suspender el tratamiento con vancomicina para iniciar tratamiento con daptomicina a dosis de 6 mg/kg/48 horas posdiálisis. El paciente se retiró involuntariamente el CVC yugular izquierdo por lo que a las 48 horas se reimplantó un CVC femoral izquierdo. A los 10 días de iniciar la daptomicina y por persistencia de la fiebre se aumentó la dosis a 8 mg/kg/48 horas con desaparición de la misma de forma definitiva a las 72 horas.

Un nuevo ecocardiograma TE de control informó de los siguientes hallazgos: FEVI del 61%, en uno de los velos no septales de la válvula tricúspide existencia de una cavidad con flujo de regurgitación sugerente de absceso fistulizado y condicionando regurgitación en grado severo, aunque ya no se apreciaban las imágenes de vegetaciones sobre la válvula. Se completó el tratamiento con daptomicina hasta 6 semanas (máxi-

mo recomendado) con una evolución satisfactoria, sin fiebre y estable hemodinámicamente.

Dos meses después del ingreso se realizó otro control ecocardiográfico en el que se observaba que persistían las imágenes de absceso fistulizado sobre válvula tricúspide con disminución del grado de regurgitación III/IV y desaparición de vegetaciones en la vena cava superior. El paciente fue valorado por el servicio de cirugía cardiovascular, descartando cualquier intervención quirúrgica sobre dicha válvula tricúspide por la alta comorbilidad de dicho tratamiento y la buena evolución clínica del paciente. Dos meses y medio después del ingreso realizamos FAVI que no había podido llevarse a cabo hasta dicho momento. El paciente permanece estable 6 meses después. Se realiza un último control con ECO TE en noviembre de 2008 (4 meses después del alta) que evidenció una FEVI del 55%, ventrículo izquierdo con función sistólica conservada, pero con un septo con movimiento paradójico. Cavidades derechas muy dilatadas. Desaparición de la masa vegetante adherida al septo en la desembocadura de vena cava superior y también desaparición de la imagen vegetante tricuspídea, aunque persistía una regurgitación III/IV por un pequeño orificio en un velo (figura 3).

DISCUSIÓN

La fiebre es un hallazgo muy frecuente en los pacientes en HD, siendo las infecciones la causa más habitual, hasta del 20% de los fallecimientos en pacientes en HD. Los focos

más frecuentes de estas infecciones son, en primer lugar, el acceso vascular (24%) (más frecuente en accesos mediante CVC que en fístula nativa) y como otros focos posibles se han referido infecciones pulmonares (22%), abdominales (20%) y genitourinarias (11%)⁹.

De todas las causas y focos infecciosos, la complicación que se asocia con mayor gravedad y mortalidad es la secundaria al desarrollo de una EB. Los predictores de mortalidad más potentes identificados en una EB son la sepsis descontrolada y la insuficiencia cardíaca avanzada. Estos predictores son propios de pacientes hospitalizados con un grado de enfermedad muy avanzado, con mayor virulencia de los microorganismos causantes y la presencia de daño valvular extenso. El desafío del clínico en la actualidad es la sospecha (principal base diagnóstica) y detección precoz para aplicar un tratamiento eficaz¹⁰. En este paciente se identificó, en primer lugar, la bacteriemia asociada con infección por el CVC; sin embargo, el diagnóstico de EB se planteó 7 días después de su ingreso ante la persistencia de fiebre y deterioro clínico a pesar del tratamiento basado en los antibiogramas. El diagnóstico de EB se realizó según los criterios modificados de Duke, los dos criterios mayores estaban presentes (aislamiento de microorganismos típicos en 2 hemocultivos independientes y evidente afectación endocárdica mediante ECO TE)¹¹.

En la EB en pacientes en HD, el principal agente aislado es el SA, llegando a estar en el 40-80% de los casos según las

Figura 2

Vegetación (VEG) adherida al catéter (CAT) y al endocardio en la desembocadura de la vena cava superior (VCS).



Primer estudio de ecocardiografía transesofágica: 1, aurícula izquierda; 2, aurícula derecha; 3, vena cava superior; 4, catéter; 5, vegetación adherida al catéter y al endocardio junto a la desembocadura de la vena cava superior.

Figura 3

Desaparición de vegetaciones en la desembocadura de la vena cava superior (VCS) y en válvula tricúspide.



Se objetiva la desaparición de vegetaciones en la desembocadura de la vena cava superior y en la válvula tricúspide. Persiste la alteración estructural de esta válvula (ya irreversible), condicionando una insuficiencia de grado moderado.

series (la presencia de SAMR es cada vez más prevalente) y constituye, junto con el incremento del uso de CVC, los principales factores de riesgo de EB derechas complicadas (absceso y embolismo séptico)⁵. También es un factor de riesgo la condición de portador nasal de SA¹². La vancomicina es un antibiótico glicopéptido que se une a la pared bacteriana y actúa inhibiendo la síntesis de peptidoglicanos, imprescindibles para la síntesis de la pared celular y por ello es utilizada en el tratamiento de infecciones por grampositivos, incluyendo SA y SAMR. En este espectro, la utilización de vancomicina en infecciones de pacientes en HD es muy frecuente. En el caso de pacientes con ERC incluidos en programas de HD, la práctica clínica indica la utilización de vancomicina asociada con aminoglucósidos como primera elección, asegurando el cumplimiento del tratamiento, ya que su dosificación permite que sea administrado en las unidades de HD¹³.

El perfil del paciente que actualmente ingresa a un programa de HD ha cambiado. La edad de los pacientes es mayor, el incremento de la diabetes como causa principal, la mayor supervivencia de los pacientes dentro del programa, son factores que empeoran el estado cardiovascular e inmunológico de los pacientes que se están sometiendo a HD. Esto condiciona vasos (arterias y venas) en peor estado para la FAVI, incremento en el número de punciones, mayor riesgo de infección y peor rendimiento en los aclaramientos de HD, concluyendo en un incremento en el uso de CVC y por lo tanto mayor riesgo de bacteriemia¹⁴⁻¹⁷. Existe un gran debate en la bibliografía médica sobre el sellado de los CVC para prevenir este tipo de complicaciones. Hay diferentes pautas de tratamiento antibiótico en el sellado. Dogra et al. realizaron un estudio doble ciego comparando heparina (5.000 U/ml) frente a gentamicina/citrato (40 mg/ml y 3,13% citrato; ratio 2:1) como solución de sellado, y observaron mejores resultados en el grupo del antibiótico y también se objetivaron valores de gentamicina elevados en sangre. Un reciente metanálisis aglutina 8 estudios prospectivos y aleatorizados, con inclusión de 829 pacientes y la evolución de 882 catéteres. Concluyen que el empleo sistemático de antibióticos para el sellado de los catéteres disminuye el riesgo de bacteriemia. También se analiza si el uso de mupirocina intranasal es útil en la prevención de infección del catéter y bacteriemia, concluyendo que no hay diferencias significativas con los que no la emplean. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios que defienden la postura opuesta^{18,19}.

A pesar de los buenos resultados con la vancomicina logrados en los últimos años, han surgido cuestiones pendientes sobre los resultados con este antibiótico, como la menor eficacia respecto a los betalactámicos, descenso de sensibilidades, respuesta pobre en presencia de inóculos elevados,

actividad bactericida lenta, baja eficacia en la fase estacionaria, baja eficacia en biofilms (importante en pacientes con CVC), problemas de tolerancia, toxicidad y pobre difusión en los tejidos²⁰. Si añadimos a esto la controversia sobre el papel preventivo del sellado de catéteres, parece necesario contar con un espectro más amplio de posibilidades para tratar casos de bacteriemia, sobre todo en el perfil de pacientes con CVC, y con infecciones por SA o por SAMR complicadas.

La daptomicina es un glicopéptido con rápida actividad bactericida frente a numerosos patógenos grampositivos resistentes; en presencia de iones calcio se une a la membrana citoplasmática de los grampositivos, la despolariza y ejerce una acción bactericida rápida. Fue aprobada por la FDA en 2003 para el tratamiento de infecciones complicadas en piel y en 2006 para el tratamiento de EB por SA. En un estudio publicado por el *Staphylococcus aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group* se evaluó la daptomicina frente la terapia estándar para el tratamiento de bacteriemias y endocarditis por SA. Se observaron un 44,2% de curaciones en el grupo tratado con daptomicina frente a un 41,7% con la terapia estándar, conclusiones similares se encuentran en el estudio CORE, dejando una nueva opción terapéutica a evaluar por las nuevas guías^{7,8}.

Entre las propiedades que hacen interesante el empleo de la daptomicina en este tipo de infecciones y de pacientes se encuentran su excelente actividad *in vitro* contra las bacterias grampositivas como SARM y enterococos resistentes a vancomicina, no producir lisis celular, una importante actividad sobre biofilms (fundamental en pacientes con CVC permanente), una gran actividad bactericida tanto en fase estacionaria como en la fase de crecimiento, una fácil administración y dosificación en HD y una importante distribución en infecciones de piel y de tejidos blandos²¹.

Un inconveniente del tratamiento con estos nuevos antibióticos es su elevado coste; no obstante, teniendo en cuenta la reducción de dosis requerida en estos casos, la ERC en HD hace que en un tratamiento de 6 semanas, a dosis de 6 mg/kg en un paciente tipo de 70 kg el precio del tratamiento sea de aproximadamente 1.500 euros frente a otras opciones más económicas como la vancomicina, pero por debajo de linezolid, por lo que recalamos el uso no generalizado del antibiótico sino en casos seleccionados como medida inicial o de rescate basándose en criterios microbiológicos-antibiograma y de gravedad o severidad de la afectación clínica y en los que en definitiva estos precios presentados no constituyen una diferencia insalvable teniendo en cuenta el posible rendimiento clínico del fármaco²².

La gravedad del pronóstico de los pacientes con una EB complicada hace importante cualquier medida que prevenga o minimice dicha afectación. Se ha publicado un trabajo que hace hincapié en el posible efecto antiestafilocócico del ácido acetilsalicílico, el cual actuaría sobre la expresión de genes implicados en el daño endotelial producido por el SA. Se realizó sobre 872 pacientes y demostró que la infección del catéter asociada con SA es significativamente menos frecuente en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico que en los no tratados²³.

En resumen, presentamos un caso de EB severa por SAMR en un paciente con diabetes, ERC terminal y portador de un CVC permanente para HD cuya tórpida evolución y mal pronóstico cambiaron de manera significativa al iniciar el tratamiento antibiótico con daptomicina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Caravaca F. Enfermedad cardiovascular en el paciente en diálisis. Revisión SEN. Academia de Nefrología 2007;3:5-31.
- Rodríguez JA, González E, Gutiérrez JM, Segarra A, Martínez MT, Arrieta J, et al. Sociedad Española de Nefrología. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Sociedad Española de Radiología Vascular Intervencionista. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Guías Sociedad Española de Nefrología. Guías de acceso vascular en hemodiálisis. Volumen XXV. Suplemento 1. 2005.
- Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:89-99.
- Lacson E Jr, Lazarus JM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Hakim RM. Balancing Fistula First with Catheters Last. Am J Kidney Dis 2007;50:379-95.
- Hoehn B. Infective endocarditis: a frequent disease in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1360-2.
- Nori U, Manoharan A, Thornby J, Yee J, Parasuraman R. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2184-90.
- Fowler V, Boucher H, Corey R, Abrutyn E, Karchmer A. Daptomycin versus Standard therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006;355:653-65.
- Levine D, Lamp K. Daptomycin in the Treatment of Patients with Infective Endocarditis: Experience from a Registry. Am J Med 2007;120(10A):S28-S33.
- Avendaño LH. Tratamientos especiales en patología renal. Tratado de Nefrología Clínica. 1997. p. 646.
- Casabé H, Deschle H, Cortés C, Stutzbach P, Hershson A, Nagel C, et al. Predictores de mortalidad hospitalaria en 186 episodios de endocarditis infecciosa activa en un centro de tercer nivel (1992-2001). Rev Esp Cardiol 2003;56:578-85.
- Baddour H, Wilson W, Bayer A, Fowler V, Bolger Jr, Levison M, et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111:e394-e434.
- Saxena AK, Panhotra BR, Venkateshappa CK, Sundaram DS, Naguib M, Uzzaman W, et al. The impact of nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MRSA & MSSA) on vascular access-related septicemia among patients with type-II diabetes on dialysis. Ren Fail 2002;6:763-77.
- Bravo J, Díaz A, Donado E, Tarragó J, Tato F, Romero R, et al. Comportamiento de la vancomicina con las nuevas técnicas de diálisis. Nefrología 2005;25 (5):527-34.
- Wasse H, Kutner N, Zhang R, Huang Y. Association of initial hemodialysis vascular access with patient-reported health status and quality of life. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:708-14.
- García M, Rodríguez A, Ponz E, Almira J. No inicio de tratamiento con diálisis crónica a pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. Nefrología 1997;5:411-7.
- Murtagh F, Marsh J, Donohoe P, Ekbal N, Sheerin N, Harris F. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1955-62.
- Wasse H, Speckman R, Frankenfiel D, Rocco M, McClellan. Predictors of central venous catheter use at the initiation of Hemodialysis. Semin Dial 2008;21(4):346-51.
- Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing Haemodialysis Catheter-Related Bacteraemia with an Antimicrobial Lock Solution: a Meta-Analysis of Prospective Randomized Trials. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1666-72.
- Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. Am J Kidney Dis 2007;50:289-95.
- Hidayat L, Hsu D, Quist R, Shriner K, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: Efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006;166(19):2138-44.
- Levine DP. Clinical experience with daptomycin: bacteraemia and endocarditis. J Antimicrob Chemother 2008;62(Suppl 3):35-9.
- Martínez-Gil C. CADIME. Daptomicina en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI), endocarditis infecciosa del lado derecho (RIE) por *S. aureus* y bacteriemia por *S. aureus* cuando está asociada a RIE o a cSSTI. Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2008.
- Sedlacek M, Gemery JM, Cheung AL, Bayer AS, Remillard BD. Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients with tunneled catheters. Am J Kidney Dis 2007;49(3):401-8.