

# Tratamiento médico de la endocarditis por *Enterococcus*

Núria Fernández Hidalgo  
Servei de Malalties Infeccioses  
Hospital Universitari Vall d'Hebron

# Introducción

## Epidemiología de la endocarditis

Autor	Periodo de estudio	Tipo de	n	Etiología
Fernández-Hidalgo, N	2000-2011	Unicéntrico EI izquierdas	438	37% estreptococos 33%
Selton-Suty, C	2008	Poblacional Todas las EI	497	38% estreptococos 36%
Murdoch, DR	2000-2005	Multinacional Todas las EI	2781	42% estafilococos 29%

estreptococos

Fernández-Hidalgo N et al. Clin Microbiol Infect 2012 (en prensa).

Selton-Suty C et al. Clin Infect Dis 2012;54(9):1230-9.

Murdoch DR et al. Arch Intern Med 2009;139(1):33-73.

10%

enterococos

# Introducción

## Series de endocarditis enterocócica (2000-2010)

Autor	Año de publicaci	Periodo de estudio	Tipo de estudio	n
Olaison, L	2002	1995-1999	Multicéntrico Prospectivo	93
McDonald, JR	2005	1970-1999	Multinacional Retrospectivo	107
Fernández Guerrero, ML	2007	1988-2005	Unicéntrico Retrospectivo	47
Martínez-Marcos, FJ	2009	1984-2006	Multicéntrico Prospectivo	76

Olaison L et al. Clin Infect Dis 2002;34(2):159-66.

McDonald JR et al. Am J Med 2005;118(7):759-66.

Fernández Guerrero ML et al. Medicine (Baltimore) 2007;86(6):363-77.

Martínez-Marcos FJ et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27(10):571-9.

# Introducción

## Interés en la endocarditis enterocócica (ICAE)

Resume	Autor y título
E-1464	Luther MK. Evaluating the activity of daptomycin and linezolid in combination with rifampin or gentamicin on <i>Enterococcus faecium</i> in an in vitro pharmacodynamic model using simulated endocardial vegetations.
E-1465	Garcia-de-la-Maria C. In vitro development of daptomycin resistance after exposure to daptomycin of <i>Enterococcus faecalis</i> bloodstream isolates from patients with infective endocarditis.
K-277	Gallagher JC. Daptomycin experience for enterococcal endocarditis.
K-938	Fernández-Hidalgo N et al. <i>Enterococcus faecalis</i> infective endocarditis. The influence of ampicillin + gentamicin vs ampicillin + ceftriaxone on outcome.
K-944	Ceron I. Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5-year perspective.
K-945	Pericás JM. Changes in the antibiotic treatment of <i>Enterococcus faecalis</i> infective endocarditis in the last 15 years.
L1-1637	Cremona AR. Endocarditis from <i>Enterococcus faecalis</i> .

# Introducción

Hospital Vall d'Hebron (2000 - 2011)

**438** EI izquierdas

→ **59 (14%)** EI enterocóccicas

→ **53 (90%) *E. faecalis***

5 *E. faecium*

1 *E. durans*

# Introducción

## Tratamiento de la endocarditis enterocócica

European Heart Journal 2004;25:267-76

Table 7 Decision-making for antibiotic treatment of IE due to enterococci and penicillin-resistant streptococci

Penicillin MIC $\leq$ 8 mg/l and for gentamicin MIC <500 mg/l	Penicillin G, 16–20 million units in 4–6 divided doses plus gentamicin 3 mg/kg, IV, divided in two doses for 4 weeks
Penicillin-allergic patients with penicillin/gentamicin susceptible enterococcal isolates	Vancomycin 30 mg/kg/day IV in two divided doses plus gentamicin (dosage as above) for 6 weeks
Penicillin-resistant strains, MIC >8 mg/l <sup>a</sup>	Vancomycin plus gentamicin (dosage as above) for 6 weeks
Vancomycin-resistant strains including strains with low resistance to vancomycin (MIC 4–16 mg/l) or high resistance to gentamicin <sup>a</sup>	Assistance of an experienced microbiologist is mandatory. If antimicrobial therapy fails, valve replacement should be considered early

<sup>a</sup>For resistant enterococci treatment with oxazolidinone may be an option but should be initiated only after advice from a reference centre has been taken.

Geraci JE et al. Circulation 1954;10:173-94 (33 casos).  
Herzstein J et al. Am J Med 1984;76:186-91 (42 casos).

# Introducción

## Tratamiento de la endocarditis enterocócica

MAJOR ARTICLE

### Enterococcal Endocarditis in Sweden, 1995–1999: Can Shorter Therapy with Aminoglycosides Be Used?

Lars Olaison and Kimmo Schadewitz for the Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group  
for Endocarditis

Department of Infectious Diseases, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg University, Göteborg, Sweden

---

Olaison L et al. Clin Infect Dis 2002;34(2):159-66.

# Introducción

## Tratamiento de la endocarditis enterocócica

European Heart Journal 2004;25:267-76

Table 7 Decision-making for antibiotic treatment of IE due to enterococci and penicillin-resistant streptococci

Penicillin MIC $\leq$ 8 mg/l and for gentamicin MIC <500 mg/l	Penicillin G, 16–20 million units in 4–6 divided doses plus gentamicin 3 mg/kg, IV, divided in two doses for 4 weeks
Penicillin-allergic patients with penicillin/gentamicin susceptible enterococcal isolates	Vancomycin 30 mg/kg/day IV in two divided doses plus gentamicin (dosage as above) for 6 weeks
Penicillin-resistant strains, MIC >8 mg/l <sup>a</sup>	Vancomycin plus gentamicin (dosage as above) for 6 weeks
Vancomycin-resistant strains including strains with low resistance to vancomycin (MIC 4–16 mg/l) or high resistance to gentamicin <sup>a</sup>	Assistance of an experienced microbiologist is mandatory. If antimicrobial therapy fails, valve replacement should be considered early

<sup>a</sup>For resistant enterococci treatment with oxazolidinone may be an option but should be initiated only after advice from a reference centre has been taken.

# Introducción

---

**Annals of Internal Medicine**

ARTICLE

## **Brief Communication: Treatment of *Enterococcus faecalis* Endocarditis with Ampicillin plus Ceftriaxone**

Joan Gavalda, MD; Oscar Len, MD; José M. Miró, MD; Patricia Muñoz, MD; Miguel Montejo, MD; Aristides Alarcón, MD; Julián de la Torre-Cisneros, MD; Carmen Peña, MD; Xavier Martínez-Lacasa, MD; Cristina Sarria, MD; Germán Bou, MD; José M. Aguado, MD; Enrique Navas, MD; Joan Romeu, MD; Francesc Marco, MD; Carmen Torres, MD; Pilar Tornos, MD; Ana Planes, MD; Vicenç Falcó, MD; Benito Almirante, MD; and Albert Pahissa, MD

Gavalda J et al. Ann Intern Med 2007;146(8):574-9.  
Gavalda J et al. J Antimicrob Chemother 2003;52(3):514-7.  
Gavalda J et al. Antimicrob Agents Chemother 1999;43(3):639-46.  
Mainardi JL et al. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(9):1984-7.

# Introducción

**Table 15** Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Beta-lactam and gentamicin susceptible strain (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup> )			
Amoxicillin with Gentamicin <sup>d</sup>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6 <sup>d</sup>	I B
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses. <i>Paediatric doses<sup>f</sup></i> Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses.	4–6	
OR			
Ampicillin with Gentamicin <sup>d</sup>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6 <sup>d</sup>	I B
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses. <i>Paediatric doses<sup>f</sup></i> Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin as above.	4–6	
OR			
Vancomycin <sup>e</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	6	I C
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	6	

<sup>a</sup>High level resistance to gentamicin (MIC >500 mg/L): if susceptible to streptomycin, replace gentamicin with streptomycin 15 mg/kg/day in two equally divided doses (I, A). Otherwise, use more prolonged course of β-lactam therapy. The combination of ampicillin with ceftriaxone was recently suggested for gentamicin-resistant *E. faecalis*<sup>148</sup> (IIa, B).

# Introducción

Puntos a favor de la combinación AC

Tratamiento sin nefrotoxicidad

Resistencia a aminoglucósidos

Incertidumbres

Ausencia de un estudio comparativo

**Ampicilina más ceftriaxona**  
**VS**  
**Ampicilina más gentamicina**

# AC vs AG

- OBJETIVO PRIMARIO
  - Comparar la efectividad de AC y AG en el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis*.
- OBJETIVO SECUNDARIO
  - Describir la epidemiología actual de la endocarditis por *E. faecalis*.

# AC vs AG. Métodos (I)

- **Ámbito de estudio**
  - 17 hospitales españoles y 1 centro italiano
- **Diseño**
  - Estudio multicéntrico, comparativo
  - Retrospectivo / Prospectivo
- **Periodo de estudio y pacientes**
  - Enero de 2005 - Diciembre de 2011
  - $\geq 18$  años, diagnóstico de endocarditis

# AC vs AG. Métodos (II)

- Grupos de tratamiento
  - Ampicilina 2g/4h+ceftriaxona 2g/12h (4-6 s)
  - Ampicilina 2g/4h (4-6 s) + genta 3mg/kg ( $\geq 2$  s)
  - Otra pauta terapéutica
- Puntos finales
  - Efecto adverso /fracaso --- retirada/cambio de tto.
  - Mortalidad durante tratamiento / seguimiento
  - Recidivas

PUNTO FINAL COMBINADO

# El por *E. faecalis*. Resultados

## Descripción general de la serie

Variable	AC (n=291)
Tratamiento	
Ampicilina más ceftriaxona	159 (55%)
Ampicilina más gentamicina	87 (30%)
Otros fármacos	45 (15%)
Endocarditis definitivas (Duke)	272 (94%)
Alta resistencia a los aminoglucósidos	72 (25%)
Mediana de edad en años (RIC)	69,9 (60,1-76,6)
Diabetes	98 (34%)
Insuficiencia renal crónica / hemodiálisis	85 (29%) / 21 (7%)
Neoplasia	42 (14%)

# El por *E. faecalis*. Resultados

## Descripción general de la serie

Variable	AC (n=291)
Adquisición de la infección en el medio sanitario	152 (52%)
Origen de la infección	
Urológico	80 (28%)
Bacteriemia de catéter	37 (13%)
Digestivo	34 (12%)
Cirugía cardíaca previa	19 (7%)
Tipo de válvula afectada	
Nativa	186 (64%)
Protésica	102 (35%)
Marcapasos	3 (1%)
Días de clínica hasta el inicio del tratamiento, med (RIC)	16 (5-44)

# El por *E. faecalis*. Resultados

## Descripción general de la serie

Variable	AC (n=291)
Complicaciones	226 (78%)
Insuficiencia cardíaca	166 (57%)
Nueva insuficiencia renal	106 (36%)
Complicación séptica paravalvular	65 (22%)
Embolismos periféricos sintomáticos (se excluye AVC)	49 (17%)
45 (16%)	
Cirugía indicada	174 (60%)
Cirugía realizada	104/174 (60%)
Mortalidad durante la fase aguda de la enfermedad	67 (23%)
Recidivas (seguimiento 11 meses (RIC 4-23))	10 (5%)

# AC vs AG. Resultados

## Características basales de los dos grupos

Variable	AC (n=159)	AG (n=87)	P
Edad en años, mediana (RIC)	70,4 (62,9-	69,8 (57,9-	0,187
Sexo masculino	114 (72%)	62 (71%)	0,94
Endocarditis definitiva (Duke)	146 (92%)	84 (97%)	0,151
Índice de Charlson, mediana	2 (2-4)	2 (1-4)	0,053
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	<b>53 (33%)</b>	<b>14 (16%)</b>	<b>0,004</b>
<b>Neoplasia</b>	<b>29 (18%)</b>	<b>6 (7%)</b>	<b>0,015</b>
<b>Infección por VIH</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>6 (7%)</b>	<b>0,017</b>
<b>Trasplante</b>	<b>10 (6%)</b>	-	<b>0,040</b>
<b>El nosocomial/nosohusial</b>	<b>93 (59%)</b>	<b>35 (40%)</b>	<b>0,006</b>

# AC vs AG. Resultados

## Características clínicas de ambos grupos

Variable	AC (n=159)	AG (n=87)	P
Origen de la infección			0,35
Desconocido	49 (31%)	37 (43%)	
Urológico	53 (33%)	18 (21%)	
Bacteriemia de catéter	20 (13%)	12 (14%)	
Digestivo	17 (11%)	10 (12%)	
Cirugía valvular	11 (7%)	5 (6%)	
Otros	9 (6%)	5 (6%)	
Duración de los síntomas, días	17 (5-44)	19 (7-36)	0,36
Tipo de válvulas afectadas			0,51
Nativas	98 (62%)	57 (66%)	
Protésica	59 (37%)	30 (34%)	
Marcapasos	2 (1%)	-	

# AC vs AG. Resultados

## Tratamiento médico en ambos grupos

Variable	AC (n=159)	AG (n=87)	P
Duración del tratamiento en días			
En supervivientes	42 (39-46)	42 (35-44)	0,122
Días de tto hasta la cirugía	11 (6-22)	9 (3-22)	0,34
Efectos adversos del tratamiento	<b>14 (9%)</b>	<b>38 (44%)</b>	<b>&lt;0,00</b>
<b>Global</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>22 (25%)</b>	<b>1</b>
<b>Que obligan a retirarlo</b>	1 (0,6%)	-	<b>&lt;0,00</b>
Retirada por rash/fiebre	1 (0,6%)	-	<b>1</b>
Retirada por leucopenia	-	<b>20 (23%)</b>	0.46
<b>Retirada por nueva insuf. renal</b>	-	2 (2%)	0.46
Retirada por toxicidad vestibular			<b>&lt;0,00</b>
			<b>1</b>
			0.055

# AC vs AG. Resultados

## Complicaciones, cirugía y evolución

Variable	AC (n=159)	AG (n=87)	P
Complicaciones			
Cualquier complicación	120 (76%)	72 (83%)	0,187
Insuficiencia cardíaca	87 (55%)	54 (62%)	0,27
<b>Nueva insuficiencia renal</b>	<b>53 (33%)</b>	<b>40 (46%)</b>	<b>0,051</b>
Complicación paravalvular	36 (23%)	22 (25%)	0,64
AVC	25 (16%)	14 (16%)	0,94
Otros embolismos	28 (18%)	10 (12%)	0,20
Cirugía			
Indicada	92 (58%)	54 (69%)	0,35
Realizada durante la fase activa	53/92 (58%) 4/117 (3%)	35/54 (65%) 6/69 (9%)	0,39 0,094
Mortalidad intrahospitalaria	42 (26%)	22 (25%)	0,85

# AC vs AG. Resultados

## Evolución de los pacientes

Variable	AC (n=159)	AG (n=87)	P
Muerte durante el tratamiento	35 (22%)	18 (21%)	0,81
Muerte durante el seguimiento a 3	13 (8%)	6 (7%)	0,72
<b>Efectos adversos (retirada de</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>22 (25%)</b>	<b>&lt;0,00</b>
Fracaso de tratamiento (cambio de	2 (1%)	2 (2%)	0,54
Recidiva	3/124	3/69 (4%)	0,67
<b>Fallo terapéutico (punto final combinado)</b>	<b>54 (34%)</b>	<b>46 (53%)</b>	<b>0,004</b>

# AC vs AG. Resultados

Pacientes sin alta resistencia a  
aminoglucósidos

Variable	AC (n=108)	AG (n=87)	P
Complicaciones sépticas paravalvulares	43 (40%)	23 (26%)	0,050

# AG. Resultados

## Mortalidad en función del uso de gentamicina

	Se retira la gentamicina por efecto adverso*	Pauta corta de genta (n=34)	Pauta completa de genta (n=31)
Duración mediana de la administración de gentamicina, días	14 (9-19)	23 (14-34)	27 (12-42)
Mortalidad hospitalaria	2/22 (9%)	6/34 (18%)	14/31 (45%)

- \*10 Se dejó ampicilina sola tras 14 días (RIC 12-20 d) de gentamicina
- 10 Se cambió gentamicina por ceftriaxona tras 15 días (RIC 7-17 d)
- 1 Se cambió la pauta por daptomicina tras 14 días
- 1 Se cambió la pauta por linezolid tras 10 días

# AG. Resultados

## Dosificación de gentamicina e insuficiencia renal

	Una vez al día (n=37)	Dos veces al día	Tres veces al día	P
Nueva insuficiencia renal	20	1 (17%)	15 (41%)	0,54
Retirada de gentamicina por efectos adversos	12 (32%)	-	9 (24%)	0,23

# AG. Resultados

## Factores de riesgo asociados a mortalidad

	OR	IC95%	P
Complicación séptica paravalvular	3,68	1,29-10,49	0,015
Insuficiencia cardíaca congestiva	2,57	0,85-7,82	0,096
Monitorización de los niveles de	0,33	0,11-0,96	0,043
<b>Retirada de la gentamicina durante tto</b>	<b>0,29</b>	<b>0,11-0,80</b>	<b>0,017</b>

# Limitaciones

- Diseño retrospectivo

  - Evaluación prospectiva de los casos

- Estudio no aleatorizado / sesgo de selección

  - AC en pacientes en peor estado basal

- Dosificación de la gentamicina

  - Práctica real

- Tamaño pequeño de muestra en subgrupos

# Conclusiones

- AC es más efectiva que AG
  - Similar mortalidad / recidivas
  - Menos efectos adversos que obligan a retirar el tratamiento.
- AC debería ser la primera opción para tratar la endocarditis por *E. faecalis*

# ¡MUCHAS GRACIAS!

- Hospital Clínico San Carlos
- Hospital Clínico Universitario
- Hospital Costa del Sol
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- Hospital Germans Trias i Pujol
- Hospital Juan Ramón Jiménez
- Hospital Universitari de Bellvitge
- Hospital Universitari Vall d'Hebron
- Hospital Universitario 12 de Octubre
- Hospital Universitario Carlos Haya
- Hospital Universitario de Cruces
- Hospital Universitario de la Princesa
- Hospital Universitari Mútua de Terrassa
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves
- Hospital Universitario Virgen del Rocío
- Hospital Universitario Virgen Macarena
- Policlínico Umberto I, Roma

# **Tratamiento médico de la endocarditis por *Enterococcus***

nufernan@gmail.com