

Endocarditis infecciosa en niños

Evaluación del riesgo y curso clínico de la endocarditis infecciosa asociada a cardiopatías infantiles específicas



Autor/a: J. Kelchtermans, L. Grossar, B. Eyskens y colaboradores

Introducción

Los pacientes con valvulopatías congénitas y adquiridas tienen mayor riesgo de desarrollar endocarditis infecciosa (EI). En la práctica clínica, la EI ha demostrado ser un diagnóstico desafiante con alta morbilidad y mortalidad (1-4).

Nuevas estrategias terapéuticas en las cardiopatías congénitas (CCs), incluyendo el cateterismo y las intervenciones quirúrgicas, han mejorado

la calidad de vida de los pacientes, pero las complicaciones asociadas al tratamiento, como la EI, siguen siendo motivo de gran preocupación (5-8).

Además, los avances en las intervenciones médicas que salvan vidas como los cuidados críticos y las terapias inmunosupresoras han aumentado la población en riesgo de EI, y el uso más frecuente de material protésico implantado conduce a una mayor incidencia de infecciones relacionadas con el dispositivo (9-11).

En niños, los pacientes con cardiopatías congénitas subyacentes son la población más importante en riesgo de endocarditis infecciosa (12, 13).

Los cambios en la epidemiología de la EI han sido de gran interés después de que la profilaxis recomendada para EI se restringiera a pacientes de alto riesgo a partir de 2007 (15, 16). Los estreptococos aún se describen como los patógenos bacterianos más relevantes responsables de la EI (8, 17, 18), mientras que las infecciones por *Staphylococcus aureus* son cada vez más frecuentes (19).

Los autores realizaron una investigación retrospectiva de pacientes pediátricos con EI tratados entre 2000 y 2017 en su institución. Mediante la evaluación de los datos epidemiológicos y clínicos en el tiempo el objetivo fue mejorar la comprensión del riesgo de EI asociado a enfermedades cardiovasculares específicas, el curso de la enfermedad, y su posible prevención.

Pacientes y métodos

> Pacientes

Este estudio retrospectivo se realizó utilizando la base de datos de pacientes del Departamento de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario de Leuven, un hospital de referencia terciario.

Se incluyeron en el estudio todos los niños menores de 16 años de edad que fueron diagnosticados con EI siguiendo los criterios de Duke modificados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2017 (20). Se pidió aprobación al comité de ética local y se obtuvo el consentimiento informado de los padres.

> Datos clínicos

Se registró la fecha de nacimiento de los pacientes, el sexo, la CC subyacente y los tratamientos quirúrgicos e intervencionistas realizados. Los datos registrados del episodio de EI incluyeron fecha del diagnóstico de EI, historial del paciente, presentación clínica, hallazgos ecocardiográficos, datos bioquímicos y microbiológicos, tratamientos médicos y quirúrgicos, duración de la hospitalización, complicaciones y resultados.

Los organismos se consideraron causales si al menos dos hemocultivos o un solo cultivo de muestras intraoperatorias eran positivos. Si ningún organismo cumplía con estos criterios, el episodio de EI se consideró de cultivo negativo. La EI adquirida en la comunidad se definió como episodios que ocurren más de 6 meses después de la cirugía cardíaca en pacientes no hospitalizados o dentro de las primeras 72 hs de hospitalización.

> Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron como media \pm desviación estándar (DE). Las variables categóricas se mencionaron como frecuencias y porcentajes del grupo específico. El análisis estadístico se realizó

mediante la aplicación de las pruebas de Fischer y Chi-cuadrado utilizando GraphPad Prism (7.0d; GraphPad Software, San Diego California USA).

Resultados

> Características de la población

El análisis de los registros de pacientes identificó a 53 niños menores de 16 años diagnosticados con EI definida por los Criterios de Duke modificados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2017. Ninguno de los pacientes tuvo episodios recurrentes de EI.

La población de pacientes consistió en 34 (64%) niños y 19 (36%) niñas con una edad media al diagnóstico de 6,5 años. Se observaron 17 bebés menores de 1 año con 11 de ellos diagnosticados entre 2000 y 2007.

En total, 24 pacientes fueron diagnosticados entre el 2000 y el 2007, mientras que 29 pacientes fueron diagnosticados del 2008 al 2017. En todo el período, 7 pacientes (13%) murieron por la EI y 19 pacientes (36%) requirieron cirugía cardíaca en el manejo de la EI.

Todos los pacientes fueron tratados durante 6 semanas con el tratamiento antibiótico recomendado respectivo de acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (21).

> Enfermedad cardíaca congénita subyacente

De los 53 pacientes, 46 (87%) tenían una CC subyacente que incluyó principalmente la Tetralogía de Fallot (TOF) en 13 pacientes, un defecto septal ventricular perimembranoso (DSVpm) en 6 pacientes y un tronco arterioso en 4 pacientes. Ninguno de los pacientes tenía un DSV muscular

o un defecto septal auricular (DSA) ni ninguna enfermedad reumática subyacente.

Al momento del diagnóstico de EI, 8 (17%) pacientes con CC aún no se habían sometido a una reparación quirúrgica de su lesión. En la población de estudio, 7 (13%) niños tenían un corazón estructuralmente normal, con 2 de ellos sometidos a tratamiento inmunosupresor.

> **Microbiología**

Se encontró un organismo causal en 49 casos (92%). En 6 pacientes, 2 organismos causales diferentes fueron identificados e incluidos en el análisis. Los organismos causales más frecuentes en el período total de estudio de 2000 a 2017 fueron los estreptococos del grupo viridans (17 episodios, 29%), *S. aureus* (13 episodios, 22%) y estafilococos coagulasa negativos (11 episodios, 19%). Otros organismos incluyeron *Cándida*, enterococos, miembros del grupo HACEK y especies de *Abiotrophia*, así como *Mycobacterium avium* y *Serratia marcescens*.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos según el punto temporal del diagnóstico de EI: 2000-2007 para el grupo 1 y 2008-2017 para el grupo 2. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de ningún organismo subyacente, tampoco para los estreptococos del grupo viridans comparando los 2 períodos de tiempo ($p > 0,05$).

Utilizando los criterios proporcionados, 28 de todos los casos se clasificaron como EI adquirida de la comunidad (AC), mientras que 25 casos fueron clasificados como EI adquirida en el hospital (AH). Curiosamente, los casos de EI AC fueron significativamente más frecuentes entre 2008 y 2017 en comparación con el período anterior ($p < 0,01$).

En general, los estreptococos del grupo viridans fueron la principal causa subyacente de EI AC ya que se hallaron en 14 (48%) de los casos de EI AC, mientras que solo en 3 (10%) de los casos de EI AH ($p < 0,01$).

Por el contrario, los estafilococos coagulasa negativos estuvieron presentes en 2 (7%) de los casos de EI AC y en 9 (31%) de los casos de EI AH ($p < 0,05$). *S. aureus* se manifestó como el segundo agente importante en la EI AC con 8 (27%) casos en comparación con 5 (17%) de EI AH. Ninguno de los pacientes fue *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) positivo. A pesar del

aumento de la EI AC en el último período de tiempo, la incidencia de EI AC por *S. viridans* no aumentó entre 2008-2017 ($p > 0,05$). *Mycobacterium avium* y *Serratia marcescens* causaron EI AH.

> EI en niños menores de 1 año de edad

La distribución por edades de los pacientes se diseminó de manera similar, observándose además una subpoblación de 17 pacientes (32%) en los que se diagnosticó EI durante el primer año de vida. Todos los 17 pacientes, incluso los menores de cinco meses, se presentaron con EI AH; 16 de ellos tenían CC subyacente y en 14 la EI se diagnosticó 30 días (± 42 días) después de la cirugía cardíaca.

La búsqueda de organismos causales dentro de este subgrupo reveló que los estafilococos coagulasa negativos fueron mucho más prevalentes (53% frente a 9% a mayor edad, $p < 0,05$), mientras que los estreptococos del grupo viridans no estuvieron presentes. Además, se halló *S. aureus* en 3 niños y los 4 niños con EI por *Cándida* pertenecieron al subgrupo de lactantes postoperatorios.

> Localización de la lesión

Al analizar los registros ecocardiográficos, la EI se clasificó como EI derecha en 33 (62%) pacientes y como EI izquierda en 15 pacientes (28%). Cinco (10%) pacientes presentaron lesiones bilaterales. La EI cardíaca derecha también fue causada por las 3 bacterias principales (*S. aureus* 10 episodios, estafilococos coagulasa negativos 9 episodios, y estreptococos grupo viridans 12 episodios). No hubo ningún agente causal prominente en la EI izquierda o bilateral. Sin embargo, la EI con cultivo negativo se observó tanto en la EI izquierda como derecha.

Todos los 18 pacientes con TOF o tronco arterioso subyacente habían sido sometidos a cirugía previa y presentaron lesiones de EI derecha que se asociaron con lesiones del lado izquierdo en 3 pacientes. La mayoría de este subgrupo (15 pacientes, 83%) presentaron infección del material protésico.

Se determinó que el sitio primario de EI era un homoinjerto pulmonar en 6 pacientes, un stent montado en un injerto de vena yugular bovina (VYB) en 4 pacientes, un injerto de VYB en 3 y un parche pericárdico bovino en 2 niños. Los 3 pacientes restantes (todos con TOF) tenían EI de válvula tricúspide nativa y 1 paciente tenía afectación tanto de la válvula mitral como de la pulmonar nativa.

En total, 18 de los 53 pacientes (34%) presentaron una EI de conducto de válvula protésica. Ninguno de los niños tenía una válvula cardíaca artificial.

De los 7 niños con un corazón estructuralmente normal, 4 pacientes tenían EI de lado derecho (válvula tricúspide) y 3 niños EI de lado izquierdo (válvula mitral). No se requirió una tomografía computada (TC) cardíaca/torácica para evaluar la localización de la EI, pero se realizó para visualizar complicaciones asociadas, como grandes embolias en 8 pacientes y un aneurisma aórtico en 1 paciente.

> Riesgo de embolia y tratamiento quirúrgico

Seis de los 33 (18%) niños diagnosticados con EI derecha presentaron grandes embolias visualizadas por tomografía computarizada que no condujeron a insuficiencia respiratoria. La EI izquierda llevó a embolias periféricas en 5 pacientes y 1 paciente presentó una embolización central que causó hemiplejía. No se observaron complicaciones embólicas en pacientes con lesiones de EI bilaterales. Un paciente presentó lesión aórtica y absceso cerebral.

Diecinueve de los 53 (36%) niños requirieron tratamiento quirúrgico de la EI, con 6 pacientes sometidos a cirugía de urgencia en el momento del diagnóstico de la EI y 6 pacientes a los 7-15 días después del diagnóstico. En el seguimiento, 7 pacientes adicionales se sometieron a una cirugía tardía después de 1-9 meses. Doce niños fueron operados por EI derecha, 6 niños por EI izquierda y uno por EI bilateral.

Entre estos pacientes se observaron 5 con compromiso de la válvula tricúspide, 5 con compromiso de la válvula mitral y 2 con afectación valvular aórtica. Curiosamente, 8 pacientes con EI derecha necesitaron tratamiento quirúrgico por EI de un injerto o parche protésico (4 injertos de VYB montados en stent, 2 injertos de VYB, 1 parche bovino, 1 conducto de Gore-Tex).

S. aureus, estreptococos del grupo viridans y *S. epidermidis* fueron los microorganismos subyacentes más destacados en pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico (ambos estafilococos en 5 pacientes, estreptococos en 6 pacientes). Todos los pacientes excepto uno tenían una CC subyacente. En total, 23 (43%) niños requirieron tratamiento de cuidados intensivos, incluyendo 8 (15%) pacientes con necesidad de ventilación mecánica.

> Características clínicas en el diagnóstico de EI

El análisis de los registros de los pacientes permitió una evaluación detallada de las molestias presentadas en 35 (66%) casos. A pesar de una revisión exhaustiva, en varios pacientes no se documentó con claridad qué síntomas iniciales llevaron al equipo primario a considerar la EI como un posible diagnóstico antes del ingreso hospitalario.

Por lo tanto, los autores no incluyeron a estos pacientes en el análisis de las características clínicas en la presentación de la EI. La mayoría de los pacientes se presentaron inicialmente con fiebre de origen desconocido (20 de los casos, 57%).

Otros 9 casos (25%) se presentaron con sepsis. Tres (9%) pacientes se presentaron con embolias sépticas, 2 en la cadera, y otro en pie izquierdo. Se observó un absceso en la esternotomía, disnea, síndrome de shock tóxico y molestias articulares en combinación con un nuevo soplo cardíaco en un paciente.

> **Resultados**

La mortalidad general fue del 13%, incluido un paciente de 14 años de edad con EI AC causada por *S. aureus* que falleció 6 meses después del tratamiento médico y quirúrgico de la IE debido a insuficiencia cardíaca. Los 6 fallecimientos hospitalarios restantes ocurrieron en EI AH durante el primer año de vida entre el 2000 y el 2004. En estos 7 casos, se encontraron 4 organismos causales: estafilococos coagulasa negativos presentes en 4 casos y *S. aureus*, *Cándida albicans* y *Enterococcus faecalis* presentes cada uno en 1 caso.

Discusión

Analizando las características clínicas y microbianas de los niños diagnosticados con EI, los datos de los autores indican claramente la

relevancia de la CC subyacente como un factor de riesgo predisponente mayor para la EI.

Además, la necesidad de intervención quirúrgica en el 36% de la población y la tasa de mortalidad del 13% indican que la EI todavía se asocia con morbilidad y mortalidad relevantes.

Dado que se reconoció una CC subyacente en el 87% de esta población con EI, los datos de los autores apoyan firmemente la observación de otros informes que afirman que la CC se ha convertido en uno de los principales factores de riesgo para EI al disminuir la frecuencia de la fiebre reumática (9, 14, 22, 23). Además, los autores observaron una alta prevalencia (62%) de EI derecha en esta población con CC severa como se observa en otras cohortes con CCs (8, 22, 24).

Curiosamente, la EI en la CC no reparada fue menos frecuente en estos pacientes. Cuatro de los 53 pacientes tenían un DSVpm no reparado, parcialmente asociado con anomalías valvulares o coartación. Cabe destacar que los autores no hallaron EI en pacientes con DSAs y solo 1 episodio debido a un conducto arterioso permeable.

Aunque se sabe que los pacientes con una fisiología univentricular o cianosis en general se encuentran en mayor riesgo de desarrollar EI, los autores solo reconocieron a 5 de los 53 pacientes (15). En contraste, los pacientes con reparación de la TOF o del tronco arterioso fueron muy frecuentes en esta población (18 pacientes).

Debido a la mejora en la supervivencia de los pacientes con CC compleja, más pacientes aparecen después de la cirugía con derivaciones o dispositivos implantados, desarrollando una población de riesgo creciente en la edad pediátrica y adulta (3, 9).

Los datos de los autores confirman esta evolución al observar EI en la mayoría de los pacientes después de una cirugía cardíaca correctiva y en un 34% después de la implantación de un conducto de válvula protésica que incluye un homoinjerto crioconservado o injertos de vena yugular bovina.

El tamaño de la muestra de esta cohorte de pacientes no permitió ninguna sugerencia sobre la susceptibilidad para la adhesión bacteriana a los diferentes conductos de válvulas, pero observaciones clínicas recientes otorgan especial atención a la EI como una complicación en pacientes que han sido sometidos a un reemplazo de válvula pulmonar transcatéter utilizando conductos de VYB (25, 26).

Son deseables estudios multicéntricos más grandes que se centren en la EI en pacientes con material protésico implantado para obtener conocimiento sobre la patogenia de la EI en este contexto en el que las vías que evocan la inflamación y la deposición de fibrina no se entienden completamente todavía.

Se ha determinado que el corazón derecho en general es más susceptible a infecciones relacionadas con dispositivos, probablemente debido a factores hemodinámicos (8, 27). Las malformaciones cardíacas difieren en su sustrato específico para EI con diversas alteraciones en los patrones de flujo (8).

Un patrón de flujo no fisiológico puede favorecer la adhesión bacteriana en válvulas nativas o protésicas y, por otro lado, el daño endotelial puede deberse a un flujo sanguíneo turbulento anormal; ambos mecanismos se consideran un evento incitador de EI (1, 28).

La EI en niños con un corazón estructuralmente normal estuvo presente en un pequeño grupo de esta población (13%). En la actualidad, se estima que entre el 8 y el 20% de los casos de EI ocurren en niños con corazones

anat6micamente normales, en los cuales el curso de la EI es esencialmente diferente si est1n presentes factores predisponentes, como las v1as centrales asociadas con el cuidado m6dico (24, 29).

Los pacientes inmunocomprometidos estuvieron relativamente ausentes en esta poblaci3n de pacientes (2 ni1os). Esto apoya la hip3tesis de que el da1o endotelial asociado a bacteriemia transitoria juega un papel m1s dominante en la patog6nesis de la EI que el estado de inmunocompromiso (1).

Haciendo foco en la edad al diagn3stico de la EI, un grupo que se destaca en este conjunto de datos es el gran grupo de pacientes menores de 1 a1o.

Es conocido el riesgo elevado de EI en beb6s con CCs, e incluso se ha descrito en hasta el 42% de la poblaci3n pedi1trica con EI investigada (14, 30).

Sabiendo que el tratamiento quir1rgico para la CC se realiza principalmente en el primer a1o de vida, esta y otras razones para el tratamiento de cuidados intensivos, as1 como las v1as venosas centrales pueden contribuir a poner a estos beb6s en alto riesgo para EI (31).

Este estudio confirma a la cirug1a card1aca previa como un factor de riesgo en este grupo etario, ya que 14 de 17 lactantes desarrollaron EI en el per1odo postoperatorio. Esto tambi6n se asoci3 con un alto riesgo de resultados adversos y mortalidad, como se inform3 anteriormente (15, 32).

La EI causada por estreptococos del grupo viridans fue la m1s prevalente en esta poblaci3n, estrechamente seguido por los estafilococos coagulasa negativos y el *S. aureus*. Esto est1 en l1nea con un ensayo italiano sobre EI

pediátrica durante el periodo 2000-2015 donde los estreptococos se hallaron como la principal causa subyacente en pacientes con CCs (24).

Sin embargo, en otros estudios y en una revisión internacional de más de 30.000 niños, se reportó al *S. aureus* como el origen bacteriano más frecuente e importante (19, 22, 32).

Se ha incrementado el interés en la EI estreptocócica después de la restricción de la profilaxis antibiótica a pacientes de alto riesgo solamente.

El análisis epidemiológico de la EI estreptocócica no mostró cambios en la incidencia antes y después de la introducción de la profilaxis restringida en 1157 niños de EE. UU. con EI definida (33), mientras que se observó un aumento solo para el grupo de edad pediátrica entre 10 y 17 años en un estudio más reciente (34).

Así como en este estudio, desafortunadamente no hubo información concluyente sobre la profilaxis con antibióticos para la EI. En la población de estudio completa los autores observaron una incidencia invariable de EI causada por estreptococos viridans durante todo el período (29% vs. 35% en el intervalo de tiempo posterior); sin embargo, el poder estadístico estuvo limitado por el número relativamente pequeño de pacientes.

Además, los datos de los autores indican un cambio de la EI AH a la EI AC con un aumento significativo de la EI AC en el periodo 2008-2017 (69%). Como se mencionó, aunque los estreptococos fueron los organismos más frecuentes en la EI AC, la incidencia global de EI estreptocócica se mantuvo igual. Por el contrario, se encontró una mayor prevalencia de EI AH en las cohortes pediátricas de EI de Nueva Zelanda y EE.UU. (23, 35).

Esta divergencia en la evolución podría ser causada por los diferentes periodos observacionales o regiones geográficas. En contraste con la EI

AH, el patrón microbiológico de la EI AC parece relativamente consistente en todo el mundo, siendo las especies estreptocócicas las más prevalentes (35-37).

Por el contrario, en los pacientes diagnosticados antes del año de edad, no se detectó EI causada por estreptococos viridans, y la mayoría de los casos fueron causados ??por estafilococos coagulasa negativos, hongos o *S. aureus*.

Este patrón microbiológico parece ser consistente con hallazgos anteriores en neonatos y lactantes pequeños (14, 31), correlacionando potencialmente con una mayor susceptibilidad y exposición a estos microorganismos relacionados con la EI AH. En la población de los autores, los hongos y enterococos fueron raros y se hallaron exclusivamente en una subpoblación específica con catéteres permanentes crónicos (15).

La EI con cultivos negativos estuvo presente en una minoría de los niños, con una tendencia general decreciente a medida que han mejorado los diagnósticos microbiológicos (4, 15).

Las características clínicas clásicas de la EI, como la fiebre y la sepsis, siguen siendo los principales signos clínicos encontrados en la presentación. Esto resalta la importancia de un alto índice de sospecha, especialmente en pacientes con antecedentes de CC y material protésico implantado (3, 4, 38).

El resultado está influenciado por muchos factores, como la virulencia del microorganismo subyacente y la necesidad de cirugía (37). La necesidad de tratamiento quirúrgico en el 36% de la cohorte de pacientes fue similar a la de otras series y reflejó la alta morbilidad debida a EI (4, 39).

La cirugía más frecuente realizada fue el reemplazo valvular con injerto en el tracto de salida del ventrículo derecho. El tratamiento quirúrgico fue curativo en todos menos en 1 paciente. No se observó mortalidad asociada con la necesidad de tratamiento quirúrgico.

La mortalidad general en la población de los autores fue comparable con los resultados de series pediátricas recientes de EI que describen una tasa de mortalidad de alrededor del 10% (8, 9). La mortalidad se concentró en aquellos niños diagnosticados con <1 año de edad y antes del 2004. El fuerte descenso después del 2004 destaca el impacto potencial de la vigilancia y el tratamiento precoz, especialmente en una población de alto riesgo.

La prevalencia y la prevención de la EI ganaron atención en el contexto de las nuevas directrices para la profilaxis de la EI desde el 2007 en adelante (21, 40).

Como también lo demuestran los datos de los autores, la gran mayoría de los pacientes que se presentan con EI aún se incluyen en la clasificación de pacientes de alto riesgo y, por lo tanto, son elegibles para la profilaxis con antibióticos.

Dados los límites de la profilaxis antibiótica y las intervenciones terapéuticas disponibles, es probable que una mejora adicional en el resultado de la EI tenga que centrarse en diferentes medidas de prevención, como las que se incluyeron en las guías actualizadas de EI de la SEC del 2015 (21, 41).

Los estudios que evalúan el conocimiento sobre EI de pacientes con CCs o de sus padres muestran una sorprendente falta de comprensión de la EI, de la higiene dental y de la conciencia de los síntomas que requieren una adecuada atención médica y no auto-tratamiento (42-44).

Por lo tanto, una educación estructurada de médicos y pacientes parece ser un objetivo importante en la práctica diaria para mejorar el conocimiento y, por lo tanto, contribuir a una disminución en el retraso del diagnóstico de EI, que aún representa una carga importante de enfermedad.

Comentario

- La endocarditis infecciosa es un diagnóstico desafiante con alta morbilidad y mortalidad, siendo los niños con cardiopatías congénitas unos de los pacientes más propensos a padecerla
- Las nuevas estrategias terapéuticas para las cardiopatías congénitas (cateterismo, técnicas quirúrgicas, cuidados críticos, terapias inmunosupresoras, uso de material protésico, etc.) han mejorado la calidad de vida de estos pacientes, pero las complicaciones asociadas al tratamiento, entre ellas la EI, siguen siendo motivo de gran preocupación.
- Es importante que padres y profesionales de la salud reconozcan los síntomas iniciales de la endocarditis infecciosa a fin de poder actuar precozmente, que se tenga conocimiento de los agentes causales más frecuentes y de las medidas de prevención necesarias para disminuir la incidencia de este cuadro clínico en esta población vulnerable de pacientes y en todos aquellos con otros factores de riesgo.