

TRATAMENTUL ENDOCARDITEI STAFILOCOCICE. PARTICULARITĂȚI ÎN LOCALIZAREA PE CORDUL DREPT

Cristina Popescu*, G. Popescu*, Anișoara Macarei*

REZUMAT

Stafilococul este agentul etiologic în EI în aproximativ 20 - 30% din cazuri, iar 80 - 90% dintre aceștia sunt stafilococi aurii.

Regimurile clasice recomandate pentru tratamentul EI cu **stafilococ auriu metilino-sensibil** cuprind o penicilină «M» (Nafcilina sau Oxacilina sau Cloxacilina) timp de 4 - 6 săptămâni în asociere cu un aminoglicozid. Alternativa propusă în ultimii ani este terapia de scurtă durată - 2 săptămâni - cu indicații restrânse la EI de cord drept în absența insuficienței renale și a metastazelor septice extrapulmonare.

Vancomicina are un efect bactericid mai lent instalat decât penicilinele M, de aceea rămâne rezervată pacienților alergici la beta-lactamine.

Pentru EI cu **stafilococ auriu metilino-rezistent** terapia de elecție este vancomicina asociată cu un alt antistafilococ.

În EI de cord drept persistența infecției și emboliile pulmonare repetate sunt indicațiile principale de chirurgie cardiovasculară (70% din cazuri); intervențiile practicate sunt: valvulectomie sau vegetectomie, mai rar protezare sau reconstrucție de aparat valvular, datorită riscului de recidivă.

Cuvinte cheie: stafilococ, EI pe cord drept, terapie antimicrobiană.

ABSTRACT

Therapy of staphylococcal endocarditis. Specific features in the right-sided localisation

Staphylococci cause at least 20 - 30% of the cases of infective endocarditis (IE), and 80 - 90% of these are due to coagulase-positive *S. aureus*. The current recommended regimen for IE with methicillin-sensitive staphylococci includes a penicillinase-resistant penicillin (Nafcillin, Oxacillin or Cloxacillin) given for 4 - 6 weeks with the addition of an aminoglycoside for 1 week. Recently, short therapy (2 weeks) with same antibiotics is indicated in right-sided IE without evidence of renal failure or extrapulmonary metastatic infectious complications.

Vancomycin is less rapidly bactericidal than penicillinase-resistant penicillins, and is indicated in patients with allergy to beta-lactams.

For IE with methicillin-resistant staphylococci vancomycin is formerly indicated, in association with another antistaphylococcal agent.

In right-sided IE persistent infection and pulmonary thromboembolism is the indication for surgery in over 70% of the patients; procedures are tricuspid valvulectomy or «vegetectomy», less frequent valve replacement or valvular reconstruction.

Key words: staphylococcus, right-sided endocarditis, antimicrobial therapy

I. Particularitățile endocarditei infecțioase (EI) pe cord drept

Endocardita infecțioasă pe cord drept se individualizează atât din punct de vedere etiologic cât, mai ales, din punct de vedere evolutiv și terapeutic. Această formă particulară de endocardită infecțioasă apare mai frecvent la persoanele care utilizează droguri de administrare intravenoasă precum și la pacienții la care s-a folosit timp îndelungat un cateter venos central. Interesul suscitât de endocardita infecțioasă pe cord drept este în continuă creștere, fiind descrisă în special după anii '70, odată cu creșterea utilizării drogurilor de administrare intravenoasă (TDIV); de asemenea creșterea intervenționismului în medicină a dus la creșterea semnificativă a frecvenței acesteia în ultimul deceniu.

Din punct de vedere **etiologic** domină stafilococul, iar dacă inițial cel mai frecvent implicat era stafilococul coagulazo-negativ, acum supremația este deținută de stafilococul coagulazo-pozitiv (stafilococul auriu). Alături de stafilococ sunt implicați bacilii Gram negativi (piocianicul în cazul utilizării «T's and blues» și *Bacillus cereus* la

heroinomani) alți germeni condiționat patogeni precum fungii (în special *Candida non-albicans*) și *Corynebacterium JC*.

Din punct de vedere **patogenic** bacteriemii repetate reprezintă factorul primordial în raport cu leziunea trombotică nebacteriană; emboliile sunt frecvente, afectând în special teritoriul pulmonar.

Din punct de vedere **clinic**:

- simptomatologia este mai puțin zgomotoasă decât în cazul afectării cordului stâng, în special datorită afectării frecvente a unor pacienți imunodeprimați
- latența diagnostică este mai mare
- manifestarea extracardiacă predominantă este tromboembolismul pulmonar, în raport cu teritoriul de embolizare.

Din punct de vedere **evolutiv**:

- letalitatea mai redusă, dar dependentă de dimensiunea vegetației, riscul letal fiind maxim în cazul vegetațiilor mai mari de 2 cm
- risc mare de recurențe datorat în special persistenței factorilor de risc (ex. TDIV).

* Dr. Cristina Popescu - asistent universitar; Dr. Gabriel Popescu - asistent universitar; Dr. Anișoara Macarei - medic stagiar -
Clinica I Boli Infecțioase Colentina, UMF "Carol Davila" București

II. Criterii de diagnostic pentru EI pe valva tricuspida (după Ribera)

A. EI sigură

1. dovada directă a EI pe baza studiului histologic și bacteriologic de vegetație tricuspida
2. hemoculturi pozitive + vegetație evidențiată echografic

B. EI probabilă

1. hemoculturi pozitive asociind unul dintre elementele:
 - a. embolie septică pulmonară
 - b. regurgitare tricuspidiană nou apărută
 - c. evidențierea echografică a unei îngroșări tricuspidiene recent apărută

C. EI posibilă

1. hemoculturi pozitive asociind:
 - a. febra > 38°C
 - b. durere toracică pleuretică
 - c. dispnee
 - d. tuse +/- hemoptizie,
 elemente ce nu au altă explicație

N.B. - hemoculturi pozitive = mai mult de două hemoculturi pozitive (corelat și cu absența unui focar infecțios extracardiac)

III. Tratamentul antibiotic în EI de cord drept

Obiectivul principal al tratamentului antibiotic în endocardita infecțioasă îl reprezintă sterilizarea vegetațiilor și a altor focare infecțioase concomitente.

Principiile antibioticoterapiei:

1. asociere de antibiotice bactericide sinergice prevalează asupra monoterapiei sau a antibioticelor bacteriostatice
2. administrare parenterală
3. ritm și doză corelate cu tipul de antibiotic

Dificultățile legate de sterilizarea focarului infecțios endocardic țin de:

1. absența unui răspuns imun celular adecvat care să se conjuge cu efectul antibioticului, coloniile bacteriene dezvoltându-se în interiorul unei rețele de fibrină, zonă greu accesibilă pentru fagocite.
2. diminuarea metabolismului bacterian care limitează efectul anumitor grupe de antibiotice active în fazele de replicare bacteriană; acest fenomen se poate explica prin densitatea extrem de mare a germenilor, situație în care încorporarea de L-alanină în peretele bacterian este mult redusă.
3. penetrarea slabă a antibioticelor în vegetație. Studii recente efectuate cu antibiotice marcate cu izotopi radioactivi la animale de laborator cu endocardită infecțioasă indusă experimental arată diferențe importante în difuzia acestora în interiorul vegetației:
 - concentrare la periferia vegetației fără pătrundere în interiorul acesteia (ex. Teicoplanina)
 - difuzie progresiv diminuată, cu gradient important de concentrație între periferie

- și interiorul vegetației (ex. Ceftriaxona)
- difuzie omogenă în întreaga vegetație (ex. Ciprofloxacina).

A. Tratamentul de scurtă durată în EI stafilococică de cord drept

Studiile efectuate la pacienți cu endocardită infecțioasă de cord drept cu Stafilococ auriu metilino-sensibil nu au arătat o eficiență superioară a schemei prelungite de tratament de 4 - 6 săptămâni față de cura scurtă de 2 săptămâni. Astfel eficiența înregistrată cu diverse scheme de tratament conținând o penicilină -M, cu durată de 2 săptămâni, s-a situat la valori de peste 90%:

- Parker și Fosieck - 96%
- Sande MA - 93%
- Torres și Tortosa - 94%

Menționăm că succesul terapeutic a avut drept elemente de definire:

- clinic - absența semnelor de infecție
- radiologic - aspect pulmonar normal
- bacteriologic - negativarea hemoculturilor

Eșecul a fost definit prin:

- deces în timpul tratamentului
- persistența infecției la sfârșitul celor două săptămâni de tratament
- recădere (diferențiată de reinfecție prin tipare fagică a stafilococilor)

1. Criterii de aplicare a tratamentului de scurtă durată

- a. răspuns clinic și bacteriologic semnalat în primele 96 ore de tratament
- b. pacient care:
 - nu este hemodinamic cromptomis
 - nu prezintă:
 - embolii sistemice
 - insuficiență renală
 - leziuni metastatice
- c. vegetație sub 2 cm (după Di Nubile)
- d. stafilococ meti-S

2. Scheme utilizate

- a. Cloxacilină 2 g la 4 ore i.v. + Gentamicină 1 mg/kg/8 ore (7 zile)
 - eficiență de 95%
- b. Cloxacilină 2 g la 4 ore i.v. + Amikacină 15 mg/kg/zi (7 zile)
 - eficiență 93%
- c. Nafcilină 2 g i.v. la 4 ore + Tobramicină 3 mg/kg/zi (7 zile)
 - eficiență 94%
- d. Oxacilină 12 g/zi la 4 - 6 ore + Gentamicină 1 mg/kg/8 ore (7 zile)
 - eficiență 94%
- e. monoterapie cu una dintre penicilinele «M» de mai sus.

Observații:

Numeroase studii arată eficiențe similare în ceea ce privește compararea schemelor de monoterapie cu penicilină M cu cele ce asociază și un aminoglicozid.

Astfel, studii efectuate de un grup de cercetători spanioli ai Universității din Barcelona (Ribera și colab.) au arătat că asocierea Gentamicinei la Cloxacilină nu reduce durata simptomelor, incidența complicațiilor, durata bacteriemiei; reduce nesemnificativ durata febrei (de la 4,2 zile la 3,7 zile) crescând în schimb incidența insuficienței renale de la 8% la 14%.

De altfel American Heart Association recomandă în ultimul îndreptar privind tratamentul EI ca în cazul etiologiei cu stafilococ auriu meti-S pe cord drept să se folosească o schemă de tratament cu durată de 2 săptămâni în care aminoglicozidul este opțional «o penicilină de tip M+/aminoglicozid».

Vancomicina este inferioară penicilinelor M în cazul endocarditei cu stafilococ meti-S, studii comparative cu Nafcilină + Gentamicină respectiv Vancomicină + Tobramicină indicând răspuns clinic mai lent și eșecuri mai frecvente în cazul schemei ce conține Vancomicină. Mortara și colaboratorii au propus următoarele explicații:

- eliminare renală mai rapidă a Vancomicinei
- nivel bactericid atins mai lent în cazul Vancomicinei
- pătrundere mai slabă a Vancomicinei în vegetație.

B. Tratament de lungă durată în EI stafilococică de cord drept

1. Indicații

- a. eșecul terapiei de scurtă durată (vezi mai sus)
- b. pacient compromis hemodinamic
- c. pacient cu embolii sistemice sau insuficiență renală
- d. vârstnic
- e. stafilococ meticilino-rezistent
- f. endocardită pe proteză valvulară (situație rareori întâlnită)

2. Scheme folosite pentru stafilococ meti-S

- a. identice cu cele de la terapia de scurtă durată doar că se aplică 4 - 6 săptămâni
- b. Cefamandola 6 g/zi la adult în 3 prize + aminoglicozid
 - indicat în caz de: - alergii neînncrușată la peniciline
 - de elecție în EI pe proteză valvulară
- c. Vancomicina 30 - 50 mg/kg/zi în 3 - 4 prize i.v. + aminoglicozid
 - în alergii la betalactamine și va rămâne o soluție de rezervă dată fiind eficiența inferioară penicilinelor -M

3. Scheme folosite pentru stafilococ meti-R

- a. Vancomicină 30 - 50 mg/kg/zi în 3 - 4 prize i.v. + unul dintre următoarele antibiotice:
 - aminoglicozid
 - fosfomicină
 - acid fusidic
 - rifampicină
 - fluorchinolonă sistemică
- b. Acid fusidic 1,5g/zi în 3 prize i.v. + Fosfomicină 200 mg/kg/zi în 3 prize i.v.
 - în alergii sau rezistența la Vancomicină

IV. Tratamentul chirurgical

1. Indicații

a. persistența infecției la sfârșitul a 6 săptămâni de tratament (se întâmplă în special în cazul altor etiologii decât cea stafilococică: bacili Gram negativi, fungi...); reprezintă principala indicație de terapie chirurgicală în EI pe cord drept (>70% din indicații).

- b. recădere la stoparea tratamentului antibiotic
- c. compromitere hemodinamică
- d. extindere perivalvulară a infecției
- e. insuficiență renală
- f. hemoliză acută

2. Realizare

Sunt indicate vegetectomia sau chiar valvectomia tricuspidiană fiind contraindicată protezarea valvulară datorită riscului mare de reinfecție la TDIV.

Protezarea valvulară se va face în al II-lea timp la 6 - 8 luni după valvectomie și este indicată în caz de:

- decompensare hemodinamică greu de controlat
- renunțare la drog

Începând din 1994 s-a introdus și tehnica de reconstrucție a aparatului valvular secundar exciziei țesuturilor infectate, care are avantajul de a nu introduce corp străin și de a înlătura riscul unei decompensări cardiace drepte (existent în simpla valvectomie).

CONCLUZII

1. În EI pe cord drept cu stafilococ meticilinosensibil este indicată terapia de scurtă durată (2 săptămâni).
2. Asocierea aminoglicozidului la penicilina M nu aduce un beneficiu net demonstrabil.
3. În cazul stafilococului meticilinosensibil, penicilina M este superioară Vancomicinei.
4. Pentru stafilococul meticilino-rezistent terapia convențională rămâne de primă intenție.
5. Eficiența tratamentului chirurgical este grefată de riscul recurențelor EI consecutive persistenței toxicomaniei.

BIBLIOGRAFIE

1. Ribera E. et col.: Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis, in *Annals of Internal Medicine*, vol. 125, nr. 12, 15, dec. 1996, pp. 969 - 974
2. D. Kaye: Treatment of infective endocarditis, in *Annals of Internal Medicine*, vol. 124, nr. 6, 15 mart. 1996, pp. 606 - 608
3. Torres et col.: Prospective evaluation of a 2 weeks course of iv antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis, in *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 13, 1994, pp. 559 - 564
4. Espinoza F.J. et col.: Right endocarditis by S. aureus in parenteral drug addicts; evaluation of a combined therapeutic schema for 2 weeks versus conventional treatment, in *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 11, 1993, pp. 235 - 240
5. *** - Antibiotic treatment of streptococcal enterococcal and staphylococcal endocarditis, in *Heart*, vol. 79, nr. 2, feb. 1998, pp. 207 - 210.