

Endocarditis por *Proteus mirabilis* una etiología rara en niños

Revisión de la literatura

Mercado-Uribe Mónica Cecilia*, Martínez-Arce Pedro Antonio**,
Luévanos Velázquez Antonio***, Guerrero-Becerra Martín****,
María Santos Hernández Flores*****

*Maestro en Ciencias, Infectólogo Pediatra, CUCS Universidad de Guadalajara.
**Infectólogo pediatra, profesor de asignatura CUCS, Departamento de

Infectología Pediátrica.

***Maestro en Ciencias, Infectólogo Pediatra, CUCS Universidad de Guadalajara.

****Infectólogo pediatra, profesor de asignatura CUCS, Departamento de

Infectología Pediátrica.

*****Cardióloga Pediatra, Encargada del Departamento de Cardiología Pediátrica.

Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Torre de especialidades piso

10. Calle Coronel Calderón #777, Col. Alcalde Barranquitas, Guadalajara, Jalisco,

México. C.P. 44280 Tel/Fax: 33 36580990.

correo electrónico: monicaauribe_99@yahoo.com.mx

RESUMEN

Introducción: La endocarditis por bacterias Gram negativas es muy poco frecuente y menos aun en la población pediátrica. Suele estar relacionada con el uso de catéteres intravenosos centrales. **Métodos:** Se presenta el primer caso pediátrico de Endocarditis por *Proteus mirabilis* en un lactante con Síndrome de Pierre-Robin. **Resultados:** Paciente que recibió terapias antibióticas de amplio espectro para infecciones nosocomiales previas, desarrolló endocarditis asociada a catéter central. Fue tratada con meropenem por cuatro semanas.

Conclusión: La endocarditis por *Proteus mirabilis* es una entidad muy rara, con factor de riesgo asociado a las infecciones urinarias. En las últimas dos décadas la participación de agentes Gram negativos ha incrementado en niños y es relacionada a infecciones de origen nosocomial.

Palabras claves: Endocarditis, *Proteus mirabilis*, lactantes, Síndrome de Pierre-Robin.

***Proteus mirabilis* an infrequent endocarditis etiology in children Literature review**

ABSTRACT

Summary: Gram negative bacteria endocarditis is kind of wear. It is less frequent at children population. It had related with central intravenous catheters. **Methods:** We are reporting the first pediatric case of *Proteus mirabilis* endocarditis on a Pierre-Robin Syndrom infant.

Results: Patient received broad spectrum antibiotic therapy due to nosocomial pneumonia and bacteremia. Endocarditis and bacteremia were related to central line. She was treated with meropenen four weeks. **Conclusion:** *Proteus mirabilis* endocarditis is a very infrequent disease with urinary tract infection as a risk factor. The last two decades Gram negative bacteria had increased their participation in nosocomial endocarditis etiology in children.

Key words: Endocarditis, *Proteus mirabilis*, infant, Pierre-Robin Syndrom.

Introducción

La endocarditis bacteriana es una entidad sindromática que en población pediátrica se asocia mayoritariamente a válvulas nativas y a cardiopatías congénitas.

Durante las últimas dos décadas hemos observado una disminución notable en la edad promedio de los niños diagnosticados con endocarditis, con una media actual de dos años en algunas series y de predominio nosocomial asociada a procedimientos quirúrgicos.

La etiología más frecuente en estas últimas son agentes Gram positivos del tipo *Streptococcus sp*, *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*, sin embargo, las bacterias Gram negativas también tienen una participación amplia,¹ entre ellas *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.

Los casos reportados de endocarditis por *Proteus mirabilis* son todos en adultos y de predominio en válvula mitral, con mortalidad de 70%.²

El síndrome Pierre-Robin tiene causalidad heterogénea, pero patológica y fenotípicamente variable por lo que en la actualidad se duda de que deba ser catalogada con los términos secuencia Robin o Complejo Robin, ya que hasta 80% de los casos conforman un síndrome.

Se caracteriza por la triada: retrognatia-micrognatia, glosptosis y paladar hendido. En algunos casos, también se encuentra relacionado con el síndrome Stickler o el síndrome Velocardiofacial. Suele acompañarse de anomalías cardiovasculares, sordera o cataratas. La mortalidad va de cero a 26% en diferentes series. Estas características suelen ser causa de dificultad respiratoria que inicia posterior a la etapa neonatal y puede durar semanas, en ocasiones deberán tener entubación traqueal naso traqueal o incluso traqueostomía para su manejo, además de gastrostomía y funduplicatura, entre otros procedimientos hospitalarios.³

La tribu Proteeae consiste de tres géneros: *Proteus*, *Providencia* y *Morganella*, que pueden ser encontrados en suelo y aguas residuales. Son causantes de bacteriemia, infección urinaria e infección de heridas. La incidencia de bacteriemia por especies de *Proteus* en 2003 fue de 1.32 x 10 000 admisiones en un hospital de adultos en Corea, donde se

observó con un OR de 23.9 IC al 95% (2.9 – 195.9) p = 0.003 para infecciones de vías urinarias y OR 7.6 (1.8 – 32.8) p = 0.007 para enfermedad cardiovascular de un total de 130 pacientes adultos con bacteriemia por *Proteus mirabilis*.⁴ En otro reporte de 15 casos de endocarditis de válvula derecha en Cuba, *Proteus mirabilis* fue encontrado en un caso, pero no se especificó la edad del paciente y correspondió al 6.7% de las etiologías bacterianas.⁵

La importancia del reporte de este caso radica en la extremadamente infrecuente etiología de endocarditis por *P. mirabilis* en la literatura, con un fenotipo de resistencia asociada a Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y el nulo antecedente en la población pediátrica.

Caso clínico

Femenina ingresada al Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” a los 14 días de vida; con retraso en el crecimiento, polihidramnios, Apgar 6-8, Capurro 39.5 semanas y Taquipnea Transitoria del Recién Nacido. Fue derivada con diagnóstico de síndrome convulsivo secundario a asfixia neonatal. Incompatibilidad a grupo sanguíneo (Madre AB -, hija B +), sepsis temprana y síndrome de Pierre-Robin.

Antecedentes: Recibió tratamientos antibióticos por sospecha de sepsis temprana con ampicilina / amikacina. Otros eventos nosocomiales por los que recibió cefepime/ vancomicina y meropenem / vancomicina, debido a bacteriemia asociada a catéter con *Enterococcus faecalis* y bacilo Gram negativo no identificado. Se diagnosticó ecocardiográficamente como miopericarditis leve, foramen oval permeable, insuficiencia tricuspídea leve. Luego de permanecer en ventilación mecánica por un mes y con catéter central para manejo de nutrición parenteral, la paciente cursa con fiebre, datos de neumonía asociada a ventilador, se le practican cultivos de sangre de catéter y sitio periférico, de los que se aísla *Proteus mirabilis*.

Exploración física: Fontanela normotensa, puente nasal plano, ojos de muñeca, telecanto, implantación baja de pabellones auriculares, retromicrognatia, glosptosis, paladar ojival, úvula semibífida, frenillo labial, pectum excavatum, hipertricosis. Al momento de su diagnóstico con estertores finos en ambos campos pulmonares, presencia de soplo localizado en foco tricuspídeo II/IV

sin thrill. Abdomen con hepatosplenomegalia, genitales fenotípicamente femeninos, hipotonía generalizada, reflejo de Moro indiferente, sin succión o sostén cefálico. Catéter central, sonda orogástrica. Fiebre: esporádica y remitente por cuatro semanas. Cultivos de orina negativos.

Inicia tratamiento con meropenem a dosis de 30mg/kg en tres dosis por cuatro semanas y amikacina 20mg/kg al día por 7 días.⁶ Cedió la fiebre al séptimo día de tratamiento, así como los crecimientos en hemocultivos.

De acuerdo a los criterios de Duke modificados para endocarditis, la paciente cumplió con los criterios de: Vegetación por ecocardiografía, agente bacteriano aislado en sangre periférica y cateter central, fiebre, leucocitosis, soplo.⁷

Exámenes realizados: Tamizaje metabólico normal. Los hemocultivos y el antibiograma fueron reportados por medio de Ultra Sensitive fluorescence Technology and dry panels, Sensititre^R Microbiology Systems by Accu Med International, Inc, 29299 Clemens Road, Suit 1K Westlake, OH. Para *Proteus mirabilis*, MIC para Amikacina <16 (S), Amoxicilina/clavulanato >16 (R), Aztreonam <8 (S), Cefepime 16 (I), Cefotaxima y Ceftriaxona <8 (S), Ceftazidima <2 (S), Fosfomicina + Glucosa 6 fosfato < 64 (NI), Gentamicina < 2 (S), Imipenem >8 (R), Meropenem < 4 (S), Nitrofurantoina >64 (NI), TMP/SMX >2 (R).

Se obtuvieron en total dos hemocultivos de inicio y tres de seguimiento en un plazo de dos semanas con crecimiento para *Proteus mirabilis*. Urocultivo negativo. Tres Hemocultivos de control negativos.

Biometría hemática: leucocitos 15,200 K/ μ L, neutrófilos 9820 K/ μ L, linfocitos 3300 K/ μ L, monocitos 1610 K/ μ L, Hg: 12.7 g/dL, Plaquetas: 170 000 K/ μ L. Glucosa 77 mg, urea 69 mg, creatinina 0.27 mg /dL. Procalcitonina 5.33 ng/ml, fosfatasa alcalina 153 IU/L, GGT 90 IU/L, AST 29 UI/L, ALT 15 UI/L. Deshidrogenasa láctica 326 U/L. Tiempos de coagulación: TP: 9.15 s, 86% 1.09 R, Fibrinógeno 329 mg/dL, TTPA 31.4 s. Urianálisis: densidad 1.026, PH 6.5, sangre Apr 25 Hem/uL, proteínas 30 mg/dL. Sedimento 3 – 10 leucocitos, 8 – 14 eritrocitos, cilindros hemáticos y granulosos aislados. TAC de cráneo sin alteraciones.

Se practicó Electrocardiograma (Phillips 4500 transductor plano S4) que reportó, en aurícula derecha vegetación que va de la desembocadura de la vena cava hasta la válvula tricúspide de 14 x 3 mm. Función ventricular adecuada.

Resultados

Después de siete días de tratamiento antibiótico, la fiebre cede y los cultivos de control resultaron negativos. El seguimiento ecocardiográfico a dos semanas no mostró la vegetación.

La paciente tuvo curación clínica de neumonía asociada a ventilador a las dos semanas de terapia.

Adicionalmente a la extremadamente infrecuente participación de *P. mirabilis* en endocarditis en niños con válvulas nativas, sin infección urinaria asociada, cabe señalar que este caso fue tratado con meropenem, debido a que el patrón fenotípico sugería probable participación de resistencias por BLEE, y que además, en la literatura, se ha visto asociada una mortalidad superior en casos de bacteriemia por *Proteus* cuando se han tratado con cefalosporinas de 3ra o 4a generación.

Comentario

La endocarditis es una patología que presenta una alta morbilidad y letalidad. En niños es frecuentemente asociada a cardiopatías congénitas que después de asociarse a procesos dentales, dan lugar a bacteriemias y por adherencia especial de agentes, infectan el endocardio. Tienen riesgo alto de infección las valvulopatías protésicas, las cardiopatías cianógenas y las válvulas mitrales. La etiología y sintomatología son muy variadas, pero en niños el agente más frecuente es estreptococo hasta en 80% de los casos de origen comunitario.⁸

La endocarditis en válvulas implantadas, con mayor frecuencia en adultos, se ha relacionado a agentes Gram negativos hasta en un 10% de los agentes causales.⁹ En niños, la etiología predominante de bacterias Gram positivas ha cambiado en los últimos 20 años, inclinándose a edades menores de dos años, cuando en épocas previas la edad escolar era más frecuente.

Resalta el riesgo de corrección de cardiopatías congénitas y de procedimientos médicos además de infecciones

previas, por lo que el papel de las enterobacterias de ser inexistente de 1930 a 1960 conforma hoy en día un 12% de la etiología de las endocarditis.¹

La participación de *Proteus mirabilis* como agente etiológico de endocarditis se ha reportado en un número limitado a diez casos, en su mayoría adultos y en válvula nativa; hasta 2007 en los Estados Unidos, casi todos tratados con cefalosporinas de 3ra generación y asociadas a infección urinaria.²

Proteus mirabilis es un bacilo Gram negativo, móvil que utiliza varios factores de virulencia que incluyen ureasa, hemolisinas, aminoácido deaminasa, proteasa degradadora de IgA y fimbrias que se adhieren al epitelio renal e infectan al huésped.²

Algunos de los factores de riesgo considerados para la infección por *Proteus mirabilis* son: Infección de vías urinarias OR 2.81 I.C al 95% (1.3 – 6.1) $p = < 0.001$. Antecedentes de otras infecciones por agentes gram negativos O.R. 2.4 (1.12- 5.13) $p = < 0.037$.¹⁰

La resistencia antibiótica intrínseca de forma natural es para antibióticos como ampicilina y amoxicilina/clavulanato, pero suele ser sensible a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como para carbapenémicos. Cuando se sospecha de un fenotipo de bacteria productora de BLEE, podremos esperar que *Proteus mirabilis* sea resistente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, pero sensibles a carbapenémicos. Aunque es muy raro, ya existen reportes de *Proteus mirabilis* productoras de metalobetalactamasas, es decir, bacterias que son resistentes a carbapenémicos.¹¹

En los últimos cuatro años, se han reportado Enterobacterias productoras de metalobetalactamasas, entre ellas *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*. En 2009 en Italia, se reportó por primera vez un *Proteus mirabilis* con integrones clase I, portadores de los genes cassettes *bla_{VIM}1* y *aaaA2* localizados en un DNA cromosómico y plasmídico respectivamente. Esto le confirió resistencia a imipenem in vivo aunque el fenotipo de resistencias antibióticas no sugería que fuera productor de BLEE, ya que era sensible a cefalosporinas de 3ra y 4a generación, así como a carbapenémicos. Solamente al realizar el estudio genotípico, se pudo encontrar esta resistencia en un paciente adulto.¹²

Discusión

En las últimas dos décadas, en nuestro hospital y aparentemente en otros países en desarrollo e industrializados, la tendencia de las endocarditis en niños, cada vez es más frecuente encontrarlas en menores de dos años, relacionadas a procedimientos médicos y con cardiopatías congénitas de base; en aquellos pacientes que por contar con una larga evolución hospitalaria son proclives a infecciones nosocomiales por agentes Gram positivos y Gram negativos.¹

Virtualmente, las bacterias pertenecientes a la tribu Proteaceae son capaces de producir beta lactamasas AmpC inducidas cromosómicamente que hidrolizan penicilinas y cefalosporinas, pero están emergiendo cepas resistentes a cefalosporinas de tercera, cuarta generación y quinolonas; en general, imipenem tiene buena actividad.^{13, 14}

P. mirabilis no tiene beta lactamasas cromosómicas, sin embargo, desde 1990 ha mostrado un notable incremento en la resistencia a beta lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas.¹⁴

En los pacientes con síndrome e-Robin, aunque no encontramos algún antecedente que relacione a las infecciones por agentes Gram negativos con este síndrome, los factores de riesgo: paladar hendido, glosopatosis y anomalías en la deglución pueden relacionarse a neumonías asociadas a ventilador de forma repetida y aunado a una estancia hospitalaria prolongada, con todos los procesos médicos que conlleva; pudieron ser los detonantes en este caso de la bacteriemia y secundariamente de endocarditis por *Proteus mirabilis*, afortunadamente con buena evolución como resultado de una terapia agresiva con carbapenémico.

Desafortunadamente, en nuestro hospital no contamos con laboratorios moleculares para la determinación de resistencias y la decisión terapéutica, suele basarse en epidemiología de las unidades pediátricas, así como en el fenotipo de sensibilidad.

Es urgente que en los hospitales donde las resistencias bacterianas son muy altas, se cuente con los medios diagnósticos moleculares para basar la decisiones terapéuticas de manera apropiada.

Referencias:

1. Rosenthal LB, Feja KN, Levasseur SM, Alba LR, Gersony W, Saiman L. The changing epidemiology of Pediatric endocarditis at a Children's Hospital over seven decades. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 813–820.
2. Claassen DO, Batsis JA, Orenstein R. *Proteus mirabilis*: A rare cause of infectious endocarditis. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39: 373-5.
3. Van den Elzen A, Semmekrot B, Bongers E, Huygen P, Marres H. Diagnosis and treatment of the Pierre-Robin sequence: Results of a retrospective clinical study and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 47- 53.
4. Kim BN, Kim NJ, Kim MN, Kim YS, Woo JH, Ryu J. Bacteraemia due to tribe Proteae: A review of 132 cases during a decade (1991–2000). *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 98–103.
5. Martínez-Muñiz J O, Machín-Rodríguez JC, Céspedes-Arias G, Castillo-Martínez JM, Jiménez-Suárez V. Tratamiento quirúrgico de la endocarditis del hemicardio derecho (1987-2004). [artículo en línea] MEDISAN. 2005; 9 (1). <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_1_05/san06105.htm>
6. Williams E, Hawkey P, Penner JL, Senior B, Barton L. Serious nosocomial infection caused by *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis* in a cardiac surgery unit. *J Clin Microbiol.* 1983; 18: 5-9.
7. Li J, Sexton D, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, Basore T, Corey G R. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *CID.* 2000; 30: 633- 638.
8. Urriola PB. Pericarditis y endocarditis infecciosa. *Rev Chil Pediatr [online].* 2000; 71: 142-146.
9. Slaughter L, Morris JE, Starr A. Prosthetic valvular endocarditis A 12-year review. *Circulation.* 1973; 47: 1319- 1326.
10. Cohen-Nahum K, Saidel-Odes L, Riesenbergs K, Schlaeffer F, Borer A. Urinary tract infections caused by multi-drug resistant *Proteus mirabilis*: risk factors and clinical outcomes. *Infection.* 2010; 38: 41–46.
11. Navarro-Risueño F, Miró-Cardona E, Mireles-Otero B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2002; 20: 225-34.
12. Falcone M, Perilli M, Mezzatesta M L, Mancini C, Amicosante G, Stefani S. Prolonged bacteraemia caused by VIM-1 metallo-β-lactamase-producing *Proteus mirabilis*: first report from Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 179–181.
13. Biendo M, Thomas D, Laurans G, Hamdad-Daoudi F, Canarelli B, Rousseau F. y cols. Molecular diversity of *Proteus mirabilis* isolates producing extended-spectrum β-lactamases in a French university hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 395–401.
14. Rodríguez C, Radicec M, Perazzia B, Castroa S, Juárez J, Santini P y cols. Resistencia enzimática a betalactámicos en el género *Proteus* y evaluación de los fenotipos y genotipos de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *Proteus mirabilis*. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005; 23: 122-6.