

# Consenso de endocarditis infecciosa

**Director de consenso**  
Dr. José Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

**Secretario (ACN)**  
Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

## COMISIÓN DE DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

**Coordinador**  
Dr. Sergio Varini<sup>MTSAC</sup>

**Secretario**  
Dr. José Luis Barisani<sup>MTSAC</sup>

**Comité de Redacción**  
Dr. Juan Pablo Guerchi  
Dra. María Alejandra Luna  
Dr. Carlos Vay  
Dr. Rolando Soloaga

## COMISIÓN DE TRATAMIENTO INFECTOLÓGICO

**Coordinador**  
Dr. Francisco Nacinovich

**Comité de Redacción**  
Dra. Lidia Espinola  
Dra. Marcia L. Querci  
Dr. Pablo Andrés Fernández Oses

## COMISIÓN DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

**Coordinador**  
Dr. José Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

**Secretaria**  
Dra. Claudia Cortés<sup>MTSAC</sup>

**Comité de Redacción**  
Dr. César Belziti<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Horacio CACHEDA  
Dr. Víctor Darú<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Eduardo Dulbecco<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Roberto Favaloro<sup>MTSAC</sup>  
Dr. César Gnocchi<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Juan Krauss  
Dr. Alejandro Machain<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Juan Carlos Modenesi  
Dr. Carlos Nojek<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Vicente Squassi  
Dr. Manuel Vázquez Blanco<sup>MTSAC</sup>

## COMISIÓN DE PROFILAXIS

**Coordinador**  
Dr. Pablo Scapellato

**Comité de Redacción**  
Dra. Liliana Clara  
Dr. Fernando Mozún Tamborenea  
Dr. Francisco Nacinovich  
Dr. Sergio Varini<sup>MTSAC</sup>  
Dr. José Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en este Consenso se han diseñado y concebido en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una patología determinada. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto y/o como una recomendación práctica. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en el Consenso dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias concretas que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas que presente la patología a tratar, y/o los medios y recursos disponibles, y/o la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente, así como la decisión clínica final a adoptar.

### Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 (Impresa) ISSN versión electrónica 1850-3748 (En línea) - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5006334

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

### VOL 84 CONSENSO DE ENDOCARDITIS / 2016

#### Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

**Administrador** Néstor F. Sarria - **Secretaria** Mariela Romano - **Corrección de estilo** María Isabel Siracusa

## INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) sigue siendo hoy un gran desafío clínico. A pesar de los avances en los métodos de imágenes, el diagnóstico de EI sigue basándose en gran parte en el criterio médico, en especial sobre la sospecha del cuadro. La Sociedad Argentina de Cardiología solicitó, a través del Área de Consensos y Normas, la actualización del Consenso de Endocarditis Infecciosa por un grupo de expertos. El espíritu del documento resultante es mostrar el panorama actualizado de la EI, con recomendaciones para optimizar el diagnóstico y tratamiento, esperando generar una herramienta útil para nuestros colegas en esta compleja enfermedad. Con ese propósito se tuvo en cuenta fundamentalmente la experiencia obtenida en nuestro país en los últimos 20 años mediante los estudios *Endocarditis Infecciosa en la República Argentina* (EIRA 1 y 2), la información científica relevante y la opinión de consenso de otras sociedades.

El **grado de recomendación** y **nivel de evidencia** para las recomendaciones finales se basaron en el reglamento del Área de Normatización y Consensos de la SAC:

- **Clase I:** condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento/procedimiento es beneficioso, útil y eficaz.
- **Clase II:** evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento.
- **Clase IIa:** el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- **Clase IIb:** la utilidad/eficacia está menos establecida.
- **Clase III:** evidencia o acuerdo general acerca de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial.

Con respecto a los **niveles de evidencia**:

**Nivel de evidencia A:** evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas.

**Nivel de evidencia B:** datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.

**Nivel de evidencia C:** consenso de opinión de expertos.

## Diagnóstico y evaluación

### ÍNDICE TEMÁTICO

- Introducción
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Clasificación
- Presentación clínica
- Indicaciones de evaluación inicial ante la sospecha de endocarditis infecciosa
- Hemocultivos
- Ecocardiografía y Doppler cardíaco
- Indicaciones de la ecocardiografía en la EI
- Criterios diagnósticos
- Complicaciones
- Bibliografía

### INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección del endocardio predominantemente valvular, secundaria a la colonización por vía hematógena de microorganismos como bacterias, clamidias, rickettsias, micoplasmas, hongos o virus. Desde su descripción original en 1852 por William Senhouse Kirkles, la medicina libró una lucha sin cuartel intentando modificar la historia natural de la EI; la aparición de los antibióticos a fines de la década de 1940 redujo la mortalidad que era del 100% a valores entre el 30 y el 40%. Un nuevo aporte significativo fue el tratamiento quirúrgico a través del reemplazo valvular en la etapa aguda de la EI (1964): este tipo de intervención redujo la mortalidad al 25-30%.

Sin embargo, a pesar de los diferentes adelantos para el diagnóstico y el tratamiento y de las distintas conductas de prevención, la mortalidad se mantiene elevada y su incidencia no ha cambiado en las últimas tres décadas. Esto seguramente se debe a diversos cambios epidemiológicos, como la mayor edad de los pacientes; la presencia de gérmenes más agresivos como agentes etiológicos; la resistencia a los antibióticos; las formas agudas, nosocomiales y protésicas, y la asociación con infección por VIH en drogadictos intravenosos (IVint), etcétera.

La ausencia de ensayos aleatorizados y los escasos metaanálisis realizados sobre esta entidad hacen que las decisiones por seguir, recomendadas en la Guías y Consensos, estén basadas en estudios menores, registros y opinión de expertos (1,2).

La EI es, sin dudas, la enfermedad del corazón que exige la máxima colaboración multidisciplinaria dado que convoca a internistas, cardiólogos, cardiocirujanos, infectólogos, hematólogos, neurólogos, intensivistas, etc. Esto se debe en gran parte a la diversidad de su presentación clínica, lo que hace inicialmente sospechar una gama de otras enfermedades clínicas, infecciosas, reumáticas, autoinmunitarias y malignas, y que muchas veces se pierda la oportunidad de llegar al diagnóstico antes de que aparezcan las complicaciones. Por este motivo, en las últimas Guías de la Sociedad Europea de Cardiología, se insiste en “recomendar encarecidamente la intervención rápida de un especialista en cardiología y un especialista en enfermedades infecciosas para guiar el manejo” (1).

### EPIDEMIOLOGÍA

Hace años era una enfermedad que afectaba principalmente a los adultos con valvulopatía reumática, pero actualmente compromete con mayor frecuencia a pacientes ancianos con enfermedad valvular previa o con prótesis valvulares sometidos a procedimientos sanitarios. Son estos los factores predisponentes que han tomado relevancia en la actualidad: válvulas protésicas, esclerosis degenerativa, uso de drogas IV, mayor uso de procedimientos invasivos (3-5).

Su incidencia sigue siendo baja en la infancia –afecta a pacientes con cardiopatía congénita– y va aumentando con la edad. En nuestro país se encuentra una incidencia trimodal con un pico a los 25 años (con predominio de drogadicción IV), otro a los 45 años (EI típica por estreptococos del grupo Viridans) y otro en mayores de 65 años (EI del anciano, valvulopatías degenerativas, nosocomial) (1). Se observa en 3-10 casos cada 100.000 personas/año y asciende a 14,5 episodios cada 100.000 personas/año en mayores de 70. La EI ocasiona 1 a 3 de cada 1.000 internaciones. En todas las series, la proporción varones:mujeres es 2:1. Podría estimarse que en la Argentina se producen aproximadamente entre 700 y 1.700 episodios por año (6-10).

La mortalidad en los distintos países varía entre 15 y 35%, y la descrita en nuestro país por el estudio EIRA fue del 23,5% (6-7).

## FISIOPATOLOGÍA

En la patogenia de la EI intervienen, casi siempre, una lesión cardíaca subyacente, una fuente de bacteriemia (evento predisponente) y la virulencia del germen.

La infección diseminada por vía hematogena, producirá sepsis y fenómenos inmunológicos. El daño endotelial puede ser producido por flujo sanguíneo turbulento, por catéteres, por inflamación como en la carditis reumática, o cambios degenerativos en los ancianos que se asocian a inflamación, microúlceras y microtrombos. Al alterarse el endotelio se exponen proteínas de la matriz extracelular, se produce factor tisular, aparecen fibrina y plaquetas como parte del proceso de curación. Entonces se facilita la adherencia bacteriana y la infección.

A pesar de que esta patología puede presentarse en corazones sin lesiones endocárdicas previas (20 a 25%), la mayoría de las EI se presentan con lesión cardíaca subyacente previa e históricamente en un 30% de los casos corresponde a valvulopatía reumática. El prolapso de la válvula mitral, sobre todo cuando se asocia a insuficiencia mitral más significativa, ocupa el 20 a 29%. Lo siguen las cardiopatías congénitas, las enfermedades valvulares degenerativas, la presencia de prótesis valvulares (biológicas o mecánicas) y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Asimismo puede desarrollarse EI en válvulas estructuralmente normales (11-13).

En el estudio EIRA-2 realizado en nuestro medio por la SAC, se encontraron notables diferencias respecto del relevamiento realizado 10 años antes (**Tabla 1**) (6,7,10). Actualmente, los enfermos se presentan con mayor incidencia de cardiopatía previa identificable, prótesis valvulares, valvulopatías degenerativas, mientras se encuentra en retroceso la etiología reumática (7). Un 11% de los pacientes manifiestan antecedentes de EI previa.

Pero además del daño endotelial se requiere una bacteriemia, como ocurre en infecciones diversas; en la drogadicción IV; en los procedimientos invasivos odontológicos, genitourinarios, endovasculares, etc. En ocasiones, el simple hecho del cepillado de dientes provoca bacteriemia, aunque de bajo grado y de corta duración, pero con su elevada incidencia explica que muchos de los casos se relacionen con este origen (13). En un análisis multivariado se encontró que en pacientes sin cardiopatía subyacente reconocible, los factores predisponentes fueron: hemodiálisis, infección urinaria, drogadicción IV y serología positiva para VIH (7).

La colonización del endotelio por los microorganismos genera un proceso inflamatorio, al que se suman detritos celulares y material trombótico. Este tejido, con escasa vascularización, forma vegetaciones que tienden a localizarse en sitios de mayor presión y mayor velocidad de flujo o donde se produce lesión endotelial por el *jet*. Tienden a producir embolización séptica y, consiguientemente, fenómenos vasculares. La destrucción valvular y la formación de abscesos son la causa de las principales complicaciones.

## CLASIFICACIÓN

- **Según su ubicación y presencia de material intracardíaco**
  - EI de válvula nativa izquierda
    - Aguda: cuando el cuadro clínico lleva menos de un mes de evolución
    - Subaguda: cuando el cuadro clínico lleva menos de 6 meses de evolución
    - Crónica: los síntomas llevan más de 6 meses de evolución
  - EI de válvula protésica (EVP) izquierda:
    - *EVP temprana*: menos de 1 años tras la cirugía
    - *EVP tardía*: más de 1 año tras la cirugía
  - EI derecha
  - EI relacionada con dispositivos (marcapasos, cardiodesfibriladores)

**Tabla 1.** Enfermedad cardíaca subyacente en la EI en la República Argentina

	EIRA-1 (5)	EIRA-2 (7,10)
Ausencia de cardiopatía previa	45%	33,8%
Prótesis valvulares	8,5%	12,2%
Valvulopatía degenerativa	4,8%	12,4%
Valvulopatía reumática	13%	5,5%
Cardiopatía congénita	4,2%	9,5%
Prolapso valvular mitral	9,5%	8,2%
Endocarditis previa	10,2%	11%

### ■ Según modo de adquisición

- EI asociada a la asistencia sanitaria
  - *Nosocomial*: la EI se desarrolla en un paciente hospitalizado por más de 48 horas
  - *No nosocomial*: los signos o síntomas comienzan antes de las 48 horas del ingreso (asistencia en casa con terapia endovenosa (EV), hemodiálisis o quimioterapia EV, residente de geriátrico)
- EI adquirida en la comunidad
- EI asociada al uso de drogas IV: esta forma tiene mayor incidencia en pacientes con serología positiva HIV en relación con drogadictos con serología negativa (13,8 vs. 3,3 por cada 1.000 personas/año) (13,14). El uso de drogas IV es el factor de riesgo más común para el desarrollo de la EI recurrente de válvula nativa. La mortalidad de EI en pacientes con serología positiva de VIH está afectada por el grado de inmunosupresión. Cuanto más grave es la inmunosupresión, mayor es la mortalidad. La infección por HIV no contraindica la necesidad de cirugía cardíaca si fuese requerida. Dos tercios de los pacientes no tiene enfermedad valvular subyacente y solo el 35% tiene soplos en la admisión. En el 73% de los casos se afecta la válvula tricúspide solamente y se encuentran embolias pulmonares sépticas en el 87% de los casos.

### ■ Según los resultados microbiológicos

- EI con hemocultivos positivos: es la categoría más importante con el 90% de los casos. Las bacterias más frecuentes son: estreptococos, enterococos (ambos a menudo sensibles a penicilina G) y estafilococos. En los últimos años el *Staphylococcus aureus* en los países desarrollados es el germen causal más frecuente tanto en EI sobre válvula nativa como sobre válvula protésica (3,7)
- Estafilococos coagulasa-negativos (ECN): los ECN continúan siendo uno de los agentes contaminantes más frecuentes de los hemocultivos y su incidencia en EI de válvula nativa es mucho menor que el del resto de los microorganismos mencionados; no obstante, es necesario recomendar la identificación a nivel de especie y la comparación de los antibióticos en las diferentes muestras de hemocultivos, a fin asegurar que se trata de idénticos aislamientos. También se recomienda la identificación de la especie *Staphylococcus lugdunensis* debido a su mayor virulencia, comparable a la de *S. aureus* y a que la interpretación de la resistencia a los antibióticos betalactámicos es diferente de la de las restantes especies de ECN.
- EI con hemocultivos negativos

Se da en pacientes con fiebre inexplicada que son tratados antes de realizar hemocultivo y sin tener en cuenta la posibilidad de EI.

- EI frecuentemente asociada a hemocultivo negativo

Generalmente provocada por microorganismos nutricionalmente más exigentes como el grupo HACEK (*Aggregatibacter* –ex *Haemophilus*, *Actinobacillus*–, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Brucella*, variantes nutricionales de estreptococos (VNE) y hongos.

- EI asociada a hemocultivos constantemente negativos

Es causada por microorganismos intracelulares como *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia*. Corresponde al 5% de los casos. En la actualidad, los medios comerciales y los sistemas automatizados para hemocultivos detectan la mayor parte de estos agentes; sin embargo, otros microorganismos causales de endocarditis no pueden ser detectados con este procedimiento (*Coxiella*, *Chlamydia*, *Bartonella*). Algunas metodologías adicionales se recomiendan en esta situación (1,15):

- *Brucella* spp: cultivo de sangre (lisis centrifugación o hemocultivo automatizado o hemocultivo bifásico), serología, cultivo, inmunohistología y PCR de la válvula extraída
- *Coxiella burnetii*: serología (IGG de fase 1 > 1:800), cultivo, inmunohistología y PCR de la válvula extraída
- *Bartonella* spp: ídem *Brucella*
- *Tropheryma whippelii*: histología y PCR de válvula
- *Mycoplasma* spp: inmunohistología y PCR de la válvula extraída
- *Legionella* spp: ídem *Brucella*.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma clínica de presentación puede ser **aguda** y rápidamente progresiva, pero también puede iniciarse en forma **subaguda**, con febrícula y sin síntomas específicos.

Los síntomas y signos originados por la EI son consecuencia de bacteriemia o fungemia, valvulitis activa, embolia periférica o fenómenos inmunológicos y vasculares. En general, los casos de EI aguda (como en la de drogadictos por vía IV) se desarrollan muy rápido como para presentar fenómenos vasculares inmunológicos, que son característicos de la presentación subaguda. Las embolias periféricas aparecen en casos de compromiso izquierdo y las embolias sépticas pulmonares se observan en EI derechas.

- Los síntomas y signos más frecuentes son:
  - Fiebre, el síntoma más frecuente (90%)
  - Escalofríos
  - Pérdida de peso y apetito
  - Mialgias, artralgias
  - Disnea. Entre el 30 y el 40% se presenta inicialmente con signos de insuficiencia cardíaca (IC)
  - Cefalea, confusión, déficit neurológico, coma
  - Los soplos cardíacos están presentes en el 85% de las oportunidades
  - Pericarditis
  - Esplenomegalia
  - *Rash* cutáneo
  - Fenómenos vasculares:
    - Embolias periféricas
    - Embolias pulmonares
    - Aneurismas micóticos
    - Petequias, hemorragias subconjuntivales
    - Hemorragias en astilla (subungueales)
    - Manchas de Janeway
  - Fenómenos inmunológicos:
    - Glomerulonefritis
    - Manchas de Roth (hemorragias retinianas)
    - Nódulos de Osler.
- **Laboratorio:**
  - Hemocultivos positivos en el 90% de los casos (10-11)
  - Leucocitosis
  - Anemia
  - PCR y eritrosedimentación elevada
  - Microhematuria
  - Compromiso de la función renal frecuente
  - VIH
  - Factor reumatoideo.
- **ECG:**

Un trastornos de conducción nuevo con prolongación de PR debe hacer pensar en abscesos intracardíacos. Pueden aparecer cambios relacionados con pericarditis o cambios isquémicos por embolia coronaria.

  - **Rx de tórax:** son frecuentes la cardiomegalia, los signos de hipertensión venocapilar pulmonar y signos de embolia pulmonar séptica.

## INDICACIONES DE EVALUACIÓN INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE EI

### Clase I, nivel de evidencia C

1. Interrogatorio y examen físico. Criterios de Duke
2. Laboratorio: hemograma, eritrosedimentación, urea y creatinina, sedimento urinario, serología VIH
3. Hemocultivos
4. ECG inicial
5. Radiografía de tórax
6. Ecocardiograma-Doppler transtorácico
7. TC o RMN ante signos y síntomas neurológicos
8. TC con contraste, RMN o angiografía, o los tres estudios, ante sospecha de aneurisma micótico cerebral
9. TC o RMN ante sospecha de infarto o absceso esplénico.
10. Punción lumbar ante sospecha de meningitis

### Clase IIa, nivel de evidencia C

1. Laboratorio: factor reumatoide, PCR, otros exámenes.
2. ECG seriado con medición del PR
3. Aneurismas micóticos cerebrales asintomáticos: angiografías seriadas
4. Estudios por imágenes del SNC para descartar aneurismas micóticos en caso de requerir cirugía valvular o anticoagulación o ambas

### Clase III, nivel de evidencia C

1. Estudios por imágenes del SNC de rutina en ausencia de signos o síntomas neurológicos

## HEMOCULTIVOS

### Recomendaciones para la indicación, toma y procesamiento de los hemocultivos en pacientes con sospecha de EI (Clase I, nivel de evidencia B)

Los hemocultivos constituyen el estudio de laboratorio más importante para el diagnóstico de EI, de su etiología y para la indicación de un tratamiento antibiótico adecuado.

1. Siempre se deben tomar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano.
2. Tomar 3 muestras. Las muestras arteriales no tienen ventajas sobre las venosas. Si se utilizan sistemas automatizados, agregar una botella anaerobia.
3. El volumen de sangre recomendado para el adulto es no menor de 10 mL por botella de hemocultivo (30 mL por serie de hemocultivos).
4. Es conveniente respetar la relación volumen de sangre/volumen del caldo de cultivo. Para los frascos de los sistemas convencionales, la relación óptima es 1:5 a 1:10.
5. El intervalo en la toma dependerá de la gravedad del cuadro y la urgencia en el inicio del tratamiento antibiótico (16,17). Si los hemocultivos resultaran negativos a las 24 horas, se pueden obtener 3 muestras adicionales. En pacientes que recibieron antibióticos en las 2 semanas previas a la admisión, si su condición clínica es estable, puede demorarse el inicio del tratamiento antibiótico y obtener 2-3 hemocultivos por día cada 2 a 3 días. Si es posible, utilizar frascos comerciales con resinas inactivantes de antibióticos. Estos procedimientos no han demostrado aumentar el rendimiento (1,17).
6. El tiempo de incubación recomendado es 7 días para los sistemas convencionales. Cuando se utilizaron sistemas automatizados se ha demostrado que 5 días fueron suficientes para detectar crecimiento de la mayoría de los microorganismos causales.
7. Si los hemocultivos son negativos después de las 48 horas de incubación y el cuadro clínico es sugestivo de EI, deben considerarse procedimientos especiales (en particular si el paciente no recibió antibióticos). Prolongar la incubación 3-4 semanas para reconocer microorganismos fastidiosos que son de lento crecimiento. Los microorganismos del grupo HACEK crecen en los medios de hemocultivos automatizados dentro de los primeros 5 días. La incubación durante 3-4 semanas de las botellas automatizadas permitiría entonces detectar el crecimiento de bacterias de muy lento desarrollo como *Bartonella* y algunas especies de *Brucella* (15).

## ECOCARDIOGRAFÍA Y DOPPLER CARDÍACO

La ecocardiografía Doppler transtorácica (ETT) y la transesofágica (ETE) son fundamentales para el diagnóstico de la EI así como para la detección de las complicaciones y el manejo terapéutico (14,18,19).

El elemento cardinal del diagnóstico ecográfico es la vegetación, definida como una masa móvil, solidaria a una válvula del lado expuesto al *jet* turbulento (del lado auricular para las válvulas auriculoventriculares y del lado ventricular para las ventriculoarteriales), próxima a la línea de cierre valvular, que puede también ubicarse sobre otras estructuras endocárdicas, como el borde de una comunicación interventricular o sobre material protésico intracardíaco (20). Otros hallazgos ecográficos característicos son el absceso (imagen perivalvular, ya sea ecodensa o anecoica según su estadio) y la nueva dehiscencia de una prótesis valvular; asimismo lo son otras complicaciones de la EI como el pseudoaneurisma, la fistula entre dos cavidades cardíacas y la perforación valvular (más frecuente en la válvula aórtica) o la ruptura cordal. Debe destacarse que el absceso es más frecuente que la vegetación en la EI sobre prótesis mecánicas, mientras que las bioprótesis y los homoinjertos se comportan en forma similar a las válvulas nativas, predominando la vegetación y la destrucción del tejido valvular.

La ecocardiografía Doppler permite medir los tamaños de las cavidades cardíacas, evaluar la función de ambos ventrículos, valorar chorros regurgitantes y disfunciones protésicas, estimar la presión arterial pulmonar y detectar cortocircuitos intracardíacos (21).

La sensibilidad de la ETT para detectar vegetaciones varía entre el 40 y el 65% y la de la ETE entre el 90 y el 100%. Para los abscesos, la sensibilidad promedio es de 27% para la ETT y 87% para la ETE (22-26). Las diferencias a favor de la ETE son explicables por la mayor proximidad de las estructuras cardíacas al transductor, la posibilidad de usar mayores frecuencias de emisión, la visualización habitualmente completa de los aparatos valvulares y la no interposición de otros tejidos; permite detectar vegetaciones múltiples o más pequeñas (en vegetaciones de menos de 5 mm, la sensibilidad de la ETT se reduce al 25%), visualizar con más precisión complicaciones de la EI como abscesos o fistulas y analizar más adecuadamente las prótesis valvulares y las zonas cardíacas enmascaradas por su reflectividad y atenuación; es el método ideal para la detección de vegetaciones sobre catéteres electrodos o de otro tipo. Su realización está indicada ante la sospecha de EI en presencia de prótesis valvulares, especialmente si son mecánicas, de otros dispositivos intracardíacos, en casos de ETT de

mala calidad diagnóstica o si es negativa y la sospecha clínica es alta, sobre todo en un paciente con hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* (27). La ETE no es recomendable en pacientes con ETT negativa de buena calidad y si la presunción clínica es baja.

En el caso de EI sobre válvulas derechas, la ventaja de la ETE sobre la ETT no resulta tan evidente, probablemente porque las vegetaciones son de mayor tamaño, por estar las válvulas más próximas a la pared torácica y por la menor edad promedio de los pacientes que la padecen.

La detección de vegetaciones es más complicada en presencia de lesiones anatómicas preexistentes como calcificaciones valvulares extensas o prolapsos. Deben distinguirse de otras lesiones como válvulas mixomatosas, cuerdas rotas o redundantes, *strands*, *pannus*, trombos, vegetaciones no infecciosas en el curso de enfermedades sistémicas como las colagenopatías o en la endocarditis marántica, tumores pequeños como el fibroelastoma, material de sutura, cuerdas residuales de válvulas nativas extirpadas, etc. (2). Ante un examen negativo debe considerarse la posibilidad de vegetaciones muy pequeñas o que todavía no se han producido. Por ello, si la ETE es negativa pero la sospecha de EI es alta, debe repetirse en un lapso de 7 a 10 días. La misma dificultad puede ocurrir con los abscesos, sobre todo en la fase inicial de la EI o en el período posquirúrgico o en presencia de prótesis valvulares, especialmente en posición mitral.

Deben valorarse las ventajas que brinda la ETE en el caso de las complicaciones arriba referidas ya que su diagnóstico implica, en gran parte de los casos, su corrección quirúrgica y es este examen el que guía la técnica quirúrgica y evalúa su resultado inmediato cuando se la emplea en forma intraoperatoria (20).

La especificidad para vegetaciones sobre válvulas nativas es satisfactoria y equivalente para ambos métodos: 94% para la ETT y 97% para la ETE; para los abscesos es mayor al 95% con las dos técnicas.

La ETE es útil para poder distinguir la regurgitación protésica propiamente dicha, casi siempre presente y leve, de la insuficiencia paravalvular. El tipo de prótesis y su ubicación influyen en la eficacia de la ETE para evaluarlas completamente: en general, las bioprótesis y los homoinjertos son mejor analizables que las válvulas mecánicas y entre estas últimas las que mayores dificultades plantean son las prótesis con disco y las de bola, ambas en desuso actualmente. En cuanto a la localización, la posición aórtica dificulta más que la mitral el examen de cualquier tipo de prótesis.

Con referencia a las características de la vegetación, se acepta que a mayor tamaño (más de 10 mm) y movilidad, mayor es su potencial embolígeno (28,29). Con respecto al comportamiento evolutivo de las vegetaciones, aquellas que aumentan de tamaño o no lo reducen durante el tratamiento respecto de aquellas que sí lo disminuyen tienen una mayor incidencia de eventos embólicos (45% vs. 17%), de reemplazo valvular (45% vs. 2%) y de muerte (10% vs. 0%) (30).

Las endocarditis micóticas destruyen menos el tejido valvular pero tienen mayor incidencia de embolias respecto de las bacterianas. Para las endocarditis derechas se ha descrito un aumento de la mortalidad en el caso de las vegetaciones de más de 20 mm.

Si bien la indicación quirúrgica es una decisión clínica, hay hallazgos ecocardiográficos que son habitualmente mandatorios para la toma de esta decisión como, por ejemplo, los abscesos periprotésicos y las regurgitaciones graves mal toleradas, especialmente en el caso de la válvula mitral cuando esta puede ser reparada.

## INDICACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN LA EI

Ante la presencia de síntomas que hagan sospechar EI, debe realizarse una ETT (1,2,31,32). Si el resultado es negativo y la probabilidad clínica es baja, en general no es necesario proseguir con estudios ecográficos. En cambio, ante una ETT negativa con alta sospecha clínica debe realizarse una ETE. Este estudio siempre es aconsejable cuando la ETT es positiva o de mala calidad técnica o cuando hay válvulas protésicas o dispositivos intracardíacos. Se recomienda, ante una ETE inicial negativa, con persistencia del cuadro clínico, repetirlo en 7-10 días (2).

La ecocardiografía tridimensional no ha mostrado brindar un aporte significativo para el diagnóstico de la EI, y que la combinación PET/TAC es útil en el diagnóstico de las EI protésicas valvulares y en las EI de dispositivos intracardíacos" (2). Recientemente se ha comprobado que la tomografía multicorte puede contribuir con la valoración de la extensión perivalvular de la EI como lo son los abscesos y pseudoaneurismas (33).

## Indicaciones del ecocardiograma y el Doppler transtorácicos (ETT) en la EI

### Clase I

1. Detección de vegetaciones en un paciente con alta sospecha clínica de endocarditis infecciosa aun con hemocultivos negativos (**nivel de evidencia B**).
2. Evaluación de la magnitud de la lesión valvular, el mecanismo fisiopatológico, su gravedad hemodinámica y la repercusión ventricular en pacientes con endocarditis infecciosa conocida (**nivel de evidencia B**).
3. Detección y valoración de complicaciones o anomalías asociadas en la evolución de una EI (*shunts*, perforaciones, abscesos, etc.) (**nivel de evidencia B**).

4. Revaluación en pacientes con endocarditis de alto riesgo (deterioro clínico, insuficiencia cardíaca, fiebre persistente o recurrente, germen virulento, lesión hemodinámicamente grave (**nivel de evidencia C**)).
5. Bacteriemia repetida con causa conocida o sin ella en presencia de valvulopatía o cardiopatía congénita (**nivel de evidencia C**).
6. Control basal posoperatorio de una reparación quirúrgica por endocarditis (**nivel de evidencia C**).
7. Control al finalizar la terapia antibiótica para evaluación de morfología valvular y función cardíaca residuales (**nivel de evidencia C**).

#### Clase IIa

1. Seguimiento de una EI sin complicaciones para detectar nuevas complicaciones asintomáticas y supervisar el tamaño de la vegetación (**nivel de evidencia B**).
2. Diagnóstico de EI en pacientes con prótesis valvulares con fiebre sin bacteriemia ni la aparición de nuevo soplo (**nivel de evidencia C**).

### Indicaciones del ecocardiograma transesofágico (ETE) en la EI

#### Clase I

1. Valoración de la gravedad de lesiones valvulares en pacientes con alta sospecha clínica de EI y ETT normal o no diagnóstica (**nivel de evidencia C**).
2. Diagnóstico de EI en pacientes con enfermedad valvular y hemocultivos positivos con ETT no diagnóstica (**nivel de evidencia C**).
3. EI complicada o con sospecha de complicación (absceso, perforación, *shunt*, embolia o bloqueo AV) para definir extensión y gravedad si no fue posible con la ETT o, si esta fue positiva, por la mejor sensibilidad y su precisión, especialmente para el diagnóstico de abscesos y medición del tamaño de la vegetación (**nivel de evidencia C**).
4. La ETE se recomienda como estudio de primera línea para el diagnóstico de EI protésica y para valorar sus complicaciones (**nivel de evidencia C**).
5. Evaluación prequirúrgica por EI, excepto que la necesidad de cirugía sea evidente por ETT o que la realización de la ETE demore la cirugía en casos urgentes (**nivel de evidencia C**).
6. La ETE intraoperatoria está recomendada en pacientes que serán sometidos a cirugía valvular por EI (**nivel de evidencia C**).
7. Se recomienda repetir la ETE/ETT en 7-10 días en caso de resultado inicialmente negativo, si la sospecha de EI permanece alta (**nivel de evidencia B**).

#### Clase IIa

1. Diagnóstico de EI en pacientes con bacteriemia persistente por estafilococos sin una fuente conocida o con bacteriemia estafilocócica intrahospitalaria (**nivel de evidencia C**).
2. Bacteriemia repetida sin causa conocida con ETT normal (**nivel de evidencia C**).

#### Clase III

1. Como estudio de rutina en EI de válvulas nativas con ETT técnicamente adecuada (**nivel de evidencia C**).
2. Si existe síndrome febril con foco conocido y ETT normal (**nivel de evidencia C**).

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EI

Los **Criterios de Duke** se basan en resultados clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos. La sensibilidad y especificidad es de aproximadamente el 80% (18,19). Resultan muy útiles en el diagnóstico de la EI de válvula nativa izquierda pero no reemplazan el juicio clínico. Su precisión diagnóstica decae en presencia de EI de válvulas derechas, EI de válvula protésica, EI de marcapasos o CDI y endocarditis con hemocultivos negativos (2) (**Tablas 2 y 3**).

### COMPLICACIONES

#### Insuficiencia cardíaca

La IC es la complicación más frecuente y la indicación más común de cirugía. Aparece en un 50 a 60% de las EI y cuando está afectada más la válvula aórtica que la mitral (34-38).

Las causas que la provocan suelen ser las insuficiencias valvulares graves del lado izquierdo, las fistulas cardíacas y las obstrucciones valvulares por destrucción valvular con la consiguiente regurgitación aguda. Su presencia indica requerimiento de cirugía, sobre todo en presencia de insuficiencia aórtica o mitral graves. También es aconsejable considerar la cirugía en casos de regurgitación aórtica y mitral aguda grave, aun sin IC, pero

**Tabla 2.** Definición de endocarditis infecciosa de acuerdo con los Criterios de Duke modificados (18,19)

<p><b>Endocarditis infecciosa definitiva</b></p> <p>A) Criterios patológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Microorganismos demostrados por cultivos o examen histológico de una vegetación, una vegetación que embolizó, o un absceso intracardíaco; o</li> <li>– Lesiones patológicas; vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que muestre endocarditis activa</li> </ul> <p>B) Criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 criterios mayores; o</li> <li>– 1 criterio mayor y 3 criterios menores; o</li> <li>– 5 criterios menores</li> </ul>
<p><b>Endocarditis infecciosa posible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 criterio mayor y 1 criterio menor; o</li> <li>– 3 criterios menores</li> </ul>
<p><b>Endocarditis infecciosa rechazada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Firme alternativa diagnóstica que explique el cuadro; o</li> <li>– Resolución del síndrome de EI con terapia antibiótica por 4 días; o</li> <li>– Ausencia de evidencia patológica de EI en cirugía o autopsia, con antibióticos por 4 días; o</li> <li>– No se encuentran criterios para considerar EI posible</li> </ul>

con signos ecográficos de presión de fin de diástole elevada, hipertensión pulmonar moderada o grave. Es una indicación de emergencia en pacientes con edema agudo de pulmón o shock, y de urgencia, si la IC es menos grave.

### **Infeción incontrolada**

Es la segunda causa más frecuente de cirugía. La fiebre se controla entre los 5-10 días de tratamiento antibiótico por lo que su persistencia puede estar relacionada con terapia ATB inadecuada, gérmenes resistentes, vías infectadas, complicaciones embólicas o reacción adversa a los ATB. La cirugía debe tenerse en cuenta cuando la fiebre y los hemocultivos positivos persisten por más de 10 días, a pesar de los ATB adecuados y cuando se han excluido abscesos extracardíacos. El shock séptico es una grave complicación que ensombrece el pronóstico.

Asimismo, la cirugía está indicada con respecto a infecciones provocadas por microorganismos que rara vez pueden ser curados con ATB; son ejemplo de ello la EI micótica y la causada por enterococo resistente a vancomicina y *S. aureus* resistente a meticilina (39).

### **Extensión perivalvular**

La extensión perivalvular con formación de **abscesos, pseudoaneurismas o fístulas** puede ser causa de infección incontrolada y de IC. El absceso es más común en válvula aórtica y muy frecuente en EI valvular protésica. La formación de fístulas tiene una frecuencia de 1,6% y es provocada por *S. aureus* en el 46% de los casos (40-42).

La extensión perivalvular se sospecha ante fiebre inexplicada o nuevo bloqueo AV. Se recomienda cirugía tan pronto como sea posible ante el aumento del tamaño de la vegetación, o la presencia de abscesos, fístula o pseudoaneurisma. Solo en caso de pequeño tamaño en los que la fiebre se controla fácilmente con ATB se puede tratar en forma conservadora con estrecho seguimiento clínico y ecocardiográfico.

### **Embolias**

Las embolias son una complicación frecuente de la migración de vegetaciones. El riesgo embólico en general es muy alto, 20-50%, pero disminuye al 6-20% después de iniciada la terapia ATB (29,43). El cerebro y el bazo son las localizaciones más habituales en la EI izquierda. En la EI derecha y asociada a marcapasos son frecuentes la embolia y los abscesos pulmonares.

Las embolias pueden ser asintomáticas en un 20% de los casos. El accidente cerebrovascular (ACV) es una complicación grave y se asocia con alta morbilidad y mortalidad (44). Son también frecuentes los infartos y abscesos esplénicos.

Los factores de riesgo para embolia incluyen el tamaño de la vegetación (mayor de 10 mm) y la movilidad, la ubicación en la válvula mitral (24), el tamaño durante la terapia ATB, el tipo de microorganismo (estafilococo, *Candida*, *Streptococcus bovis*), la embolia previa y la afección multivalvular (45,46).

**Tabla 3.** Definición de términos usados en los Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (18,19)

Criterios mayores	
1) Hemocultivo positivo para EI:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Microorganismos típicos consistentes con EI de 2 cultivos separados: <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> (a), <i>Streptococcus bovis</i> (a), grupo HACEK (b), <i>Staphylococcus aureus</i>; o enterococo adquirido de la comunidad en ausencia de un foco primario; o</li> <li>– Microorganismos consistentes con EI de hemocultivos persistentemente positivos definido como: al menos 2 hemocultivos positivos de muestras tomadas al menos con 12 horas de separación; o 3 o la mayoría si son más de 4 hemocultivos separados (con primera y última muestra tomada con al menos 1 hora de separación)</li> <li>– Hemocultivo simple positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o antifase 1 IgG título de anticuerpos &gt;1:800</li> </ul>
2) Evidencia de compromiso endocárdico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Presencia de nuevo soplo regurgitante; o</li> <li>– Ecocardiograma positivo para EI (ETE recomendado para pacientes con válvulas protésicas, considerado al menos “posible EI” por criterios clínicos, o EI complicada [absceso perivalvular]; ETT como primera prueba en otros pacientes) definido como: masa intracardiaca oscilante sobre válvula y aparato subvalvular, en el camino de jets regurgitantes, o sobre material implantado en ausencia de otra explicación anatómica alternativa; o absceso; o dehiscencia parcial nueva de válvula protésica; nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio en soplos preexistentes no es suficiente)</li> </ul>
Criterios menores	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Predisposición, condición cardíaca predisponente o uso de fármacos IV</li> <li>– Fiebre, temperatura &gt; 38 °C</li> <li>– Fenómenos vasculares, embolia de arteria mayor, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway</li> <li>– Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide</li> <li>– Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos pero que no reúnen lo necesario para criterio mayor, como se menciona antes, o evidencia serológica de infección activa con organismos consistentes con EI</li> <li>– Criterio ecocardiográfico menor eliminado</li> </ul>

a) *Streptococcus* grupo *viridans* (o estreptococos orales): incluyen un grupo heterogéneo de especies: *S. mitis*, *S. mutans*, *S. sanguinis*, *S. salivarius* y *S. anginosus* (*S. “milleri”*).

*Streptococcus* grupo *anginosus* se asocia más con abscesos valvulares y EI de válvula aórtica, aunque es el menos frecuente de los estreptococos orales en EI. Las VNE denominadas *Ganulicatella* y *Abiotrophia* pueden incluirse dentro del grupo de los estreptococos orales.

Si bien desde un punto de vista taxonómico el grupo *Streptococcus bovis* se halla incluido dentro del “grupo *viridans*”, en la EI se toma como una entidad separada dada su puerta de entrada diferente (tracto gastrointestinal) y su frecuente asociación con el carcinoma del tracto digestivo. En Occidente, la mayor evidencia de EI por *Streptococcus* grupo *bovis* se halla asociada con *S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* biotipo I).

b) *Aggregatibacter aphrophilus* (*Haemophilus aphrophilus* y *H. paraphrophilus*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*); *Haemophilus parainfluenzae*; *Eikenella corrodens*, especies de *Cardiobacterium* y *Kingella kingae* son los microorganismos que integran en la actualidad el grupo HACEK.

Son de crecimiento lento, pueden demorar entre 2 y 3 semanas para su aislamiento, aunque como se ha comentado los sistemas de hemocultivos automatizados los detectan dentro de los 5 días de incubación.

La mayoría forma parte de la microbiota habitual del tracto respiratorio superior en personas sanas. La presentación clínica suele ser subaguda, media de 2-5 meses antes de arribar al diagnóstico, con ausencia de fiebre al momento de este. Es característica la presencia de vegetaciones extensas y émbolos intravasculares de gran tamaño. Los subcultivos en agar-sangre, agar-chocolate suplementado y la incubación en atmósfera de 5-10% de CO<sub>2</sub> son necesarios para el aislamiento de estas bacterias.

### Complicaciones neurológicas

Aparecen en un 20-40% de los pacientes con EI y son consecuencia de embolización. Las formas clínicas son ACV isquémico o hemorrágico, AIT, embolia cerebral, meningitis y encefalopatía tóxica. El germen que más frecuentemente provoca estas complicaciones es *S. aureus*. Luego de un evento neurológico, la mayoría de los pacientes tiene indicación quirúrgica, excepto en caso de hemorragia intracraneal en el que el pronóstico neurológico es peor después de la cirugía, por lo que habría que posponerla al menos 1 mes.

### Aneurismas infecciosos

Son resultado de una embolia séptica a los *vasa vasorum* con la posterior propagación de la infección a través de los vasos intimaes. La ubicación más frecuente es intracraneal. Clínicamente se presentan en forma variable pero, si hay síntomas, la TC o la RMN son fiables para el diagnóstico, aunque la angiografía es la técnica de referencia. Si se rompen, el pronóstico es muy malo. En los de tamaño grande se aconseja terapia neuroquirúrgica o endovascular (42).

## Insuficiencia renal aguda

Es una complicación común (30%) y de mal pronóstico. Entre las posibles causas se pueden mencionar: infarto renal, toxicidad ATB, nefrotoxicidad por agentes de contraste, fallo hemodinámico y glomerulonefritis vasculítica. Puede ser necesaria la hemodiálisis, pero a menudo la IR es reversible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barisani JL, Benchetrich G, Varini S, Nacinovich F, Casabe J, Clara L y cols. Consenso de Endocarditis Infecciosa. Sociedad Argentina de Cardiología - Sociedad Argentina de Infectología (SAC-SADI). *Rev Argent Cardiol* 2002;70(suplemento 5):1-63.
2. ESC Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (version 2009). The Task Force of ESC Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (2015 version). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv319
3. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1 year Surrey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
4. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-months mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196-203.
5. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791.
6. Casabe JH, Pellegrini CD, Hershson AR, Ramos MS, Sampo E, Barisani JL y cols. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Resultados generales. *Rev. Argentina de Cardiología* 1996;64 (suplemento 5): 9-19.
7. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabé JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, y cols; EIRA-2 Investigators. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA-2) Study. *Am Heart J*. 2006;151:545-52.
8. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley. 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995; 76:933-6.
9. King JW, Nguyen VQ, Conrad SA. Results of prospective state-wide reporting system for infective endocarditis. *Am J Med Sci* 1988;295:517-27.
10. Ferreiros E, Casabé J, Nacinovich F, Swieszkowski S, Cohen Arazzi H, Cortés C, et al. Endocarditis infecciosa por *S. aureus* en la Argentina: EIRA 2. Análisis comparativo luego de 10 años de los estudios EIRA 1 y 2. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:35-42.
11. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, O' Fallon WM, Kurland LT. Infective endocarditis. Olmsted County; Minnesota, 1950 through 1981. *JAMA* 1985;254:1199-202.
12. Bahl VK, Vasan RS, Jain P, Shrivastava S, Spectrum of right-sided infective endocarditis: an Indian experience. *Int J Cardiol* 1992;35:187-93.
13. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: A population-based-case-control study. *Ann Intern Med*. 1998;129:761-9.
14. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer A, et al. Diagnosis and Management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-48.
15. Brouqui P, Roault D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177-207.
16. Reimer L, Weinstein M, Wilson M. Update on the detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 2003; 10:444-65.
17. Bryan C. Clinical Implication of blood cultures. *Clin Microbiol Rev*. 1989;2:329-53.
18. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-9.
19. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
20. Baddour L, Wilson W, Bayer A, Fowler V, Bolger A, Levison M, et al. **AHA Scientific Statement. Infective endocarditis.** *Circulation* 2005;111:e395-e434.
21. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct of transthoracic echocardiography in the evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-6.
22. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz C, Iversen S, et al. Improved diagnosis value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53.
23. Daniel WG, Schröder E, Lichtlen PR. Transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Am J Cardiac Imag* 1998;2:78-85.
24. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, Ward J, Chiu CY, Ginzton LE, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994;105: 377-82.
25. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Suspected bacterial endocarditis: the TEE or not to TEE. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:222-5.
26. Evangelista A, González-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:614-7.
27. Petti CA Jr, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21:219-33.
28. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:631-8.
29. Di Salvo G, Habig G, Pervola V. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
30. Rohman S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562-8.
31. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1-148.
32. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.
33. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436-44.
34. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart Surrey. *Heart* 2005;91:571-5.

35. Baddour LM, Wilson WR, Bayer, AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, 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 Anaesthesia. American Heart Association: endorsed by the infectious diseases society of America. *Circulation*. 2005;111:e394-e434.
36. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miranda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons for the Euro-Heart Survey. *Heart* 2005;91:571-575.
37. Prendergast B, Tornos P. Surgery for infective endocarditis. Who and When? *Circulation* 2010;121:1141-52.
38. Modenesi J, Ferreiros E, Swieszkowski S, Nacinovich F, Cortes C, Cohen Arazi H et al. Predictores de mortalidad hospitalaria de la endocarditis infecciosa en la Republica Argentina: resultados del EIRA-II. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:283-90.
39. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. Candida parapsilosis endocarditis: a comparative review of literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:915-26
40. Anguera I, Miró JM, Evangelista A, Cabell CH, San Román JA, Vilacosta I, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*.2006;98:1254-60.
41. Anguera I, Miró JM, San Román JA, De Alarcón A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol*.2006;98:1261-8
42. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (International Collaboration Endocarditis). *Am Heart J* 2007;154:1086-94.
43. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
44. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155-61.
45. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognosis value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69-75.
46. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarria C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-95.

## Comisión de tratamiento infectológico

### ÍNDICE TEMÁTICO

- Introducción
- Principios generales para el tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa
- Tratamiento de la endocarditis infecciosa según el agente etiológico
- Tratamiento de la EI en situaciones especiales
- Tablas de referencia
- Bibliografía

### INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los antimicrobianos (ATM) y su posterior desarrollo, así como el avance de la cirugía cardíaca, han desempeñado un papel crítico en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. El empleo de la penicilina a partir de la década de 1940 disminuyó notablemente la mortalidad (40-50%) de una enfermedad que era prácticamente fatal en el 100% de los casos; en la década de 1960, la cirugía cardíaca significó un nuevo aporte para el tratamiento de la EI. Sin embargo, a pesar de los importantes adelantos realizados en las últimas décadas tanto en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, como en el diagnóstico y el tratamiento, la EI todavía ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad. De hecho, la mortalidad global de la EI no se ha modificado en los últimos 50 años. Esta realidad puede deberse a múltiples factores, entre los cuales podemos mencionar: 1) la EI es una enfermedad relativamente infrecuente pero frecuentemente no reconocida; 2) el empleo incorrecto de los métodos de diagnóstico; 3) el tratamiento antimicrobiano inapropiado; 4) la consulta quirúrgica tardía.

La EI ha despertado siempre un enorme interés. Dadas las características y complejidad de esta enfermedad, es indispensable que, para un manejo adecuado, el tratamiento se lleve a cabo en forma multidisciplinaria, con la participación de médicos clínicos, cardiólogos, infectólogos, microbiólogos, cirujanos cardiovasculares, y de todo aquel especialista a quien sea necesario recurrir de acuerdo con la situación clínica del paciente (neurólogos, especialistas en terapia intensiva, entre otros).

En las páginas que siguen se actualizarán los aspectos relacionados con el tratamiento médico de la EI y sus complicaciones, ya analizados inicialmente en el Consenso llevado a cabo en 2001.

## PRINCIPIOS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA (1-20)

El objetivo del tratamiento antimicrobiano de la EI es alcanzar la curación mediante la esterilización de las vegetaciones. Las características propias de la vegetación (alto inóculo bacteriano con actividad metabólica reducida, en una matriz fibrinoplaquetaria que impide el ingreso de las células fagocíticas del huésped) demandan el empleo de ATM bactericidas (solos o combinados) en dosis altas, administrados por vía parenteral y durante un tiempo prolongado la mayoría de las veces.

Para la elección de un régimen de tratamiento antimicrobiano apropiado, esencial para el manejo exitoso de la EI, se deben tener en cuenta:

- La forma de presentación clínica (aguda o subaguda)
- La válvula comprometida (derecha o izquierda, nativa o protésica)
- La identificación del agente causal y sus características microbiológicas
- Las características del huésped (edad, función renal, antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos, drogadicción intravenosa, etc.)
- La eficacia y seguridad del tratamiento antimicrobiano elegido
- La adherencia al tratamiento instituido
- El costo del tratamiento.

A continuación se enumeran los principios generales para el tratamiento antimicrobiano de la EI:

**1. Hospitalización:** se recomienda que todos los pacientes con sospecha de EI sean hospitalizados, al menos durante la evaluación y el tratamiento iniciales. Es de fundamental importancia categorizar al paciente para:

- definir si es necesario un tratamiento antibiótico empírico
- estimar e identificar el microorganismo responsable
- establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico.

**2. Consulta quirúrgica:** una vez establecido el diagnóstico de EI, es clave y sustancial para el pronóstico de la enfermedad definir si se requiere o no un centro quirúrgico para el manejo del paciente. En este sentido, se sugiere realizar la consulta quirúrgica (en el lugar donde se ha hospitalizado al paciente o derivándolo tempranamente a un centro que cuente con cirugía cardíaca) en los siguientes escenarios:

- EI del corazón izquierdo con insuficiencia valvular de moderada a grave
- EI del corazón izquierdo con vegetaciones  $\geq 10$  mm
- In
- insuficiencia cardíaca (aun de grado I-NYHA).
- Inestabilidad hemodinámica; requerimiento de fármacos vasoactivos
- Complicaciones (p. ej., absceso, perforación valvular, embolias sistémicas, etc.)
- EI asociada a implantes intracardíacos (válvula protésica, marcapasos, etc.).

**3. Inicio del tratamiento:** si el paciente se encuentra gravemente enfermo, con criterios de sepsis o ante la sospecha de EI aguda, o en ambas circunstancias, se recomienda tomar los hemocultivos en 10-20 minutos, e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico para controlar la progresión de la enfermedad. En el caso de un paciente con enfermedad de evolución subaguda o cuadro clínico inespecífico o con ambos, y que se encuentra clínicamente estable, es conveniente aguardar los resultados de los hemocultivos para elegir el tratamiento antimicrobiano más adecuado, dado que esta situación no se considera una urgencia y el tratamiento empírico puede dificultar el diagnóstico final. Si el paciente recibió ATM en las últimas 2 semanas y su condición clínica es estable, puede demorarse el inicio del tratamiento y tomar hemocultivos seriados para aumentar el rédito microbiológico.

En el caso de un paciente con EI que se encuentra clínicamente estable y con resultado negativo de los hemocultivos, se puede considerar el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico teniendo en cuenta dos aspectos: 1) que existan evidencias de embolias periféricas y 2) los hallazgos ecocardiográficos (presencia de vegetaciones  $\geq 10$  mm y/o muy móviles, y/o evidencias de compromiso perivalvular).

La experiencia y el criterio clínico determinarán el grado de urgencia para instituir el tratamiento antimicrobiano en caso de sospecha de EI. En este sentido, la categorización adecuada de los pacientes tiene fundamental importancia.

Nunca se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano para la EI, sin haber obtenido hemocultivos. La cantidad de frascos y los mililitros de sangre obtenidos son claves para el diagnóstico de la enfermedad (véase Diagnóstico microbiológico de la EI).

Para elegir el tratamiento apropiado, se deben considerar:

- Forma de presentación (aguda, subaguda)
- Procedimientos invasivos o internaciones previas
- Estructura comprometida (valvular o no valvular)
- Presencia de dispositivos intracardíacos
- Corazón derecho o izquierdo

- Necesidad de tratamiento quirúrgico.

**4. Vía y forma de administración:** siempre se recomienda el tratamiento antimicrobiano por vía parenteral (intravenosa o intramuscular). En general, deben usarse los ATM con:

- Dosis diarias máximas
- Dosis repartidas
- Intervalos reducidos (c/4-6 h): penicilina, ampicilina, cefalotina y cefazolina. Cuando se emplea la cefalotina, como tiene una vida media de eliminación más corta, se prefiere su empleo cada 4 horas a diferencia de la cefazolina que puede administrarse cada 8 horas.

Es conveniente evaluar otras formas de administración (infusión extendida, infusión continua, dosis inicial de carga) especialmente en pacientes críticos, dado que el empleo de estas estrategias (en particular con los fármacos del grupo de los betalactámicos) ha mostrado mayor eficacia clínica en diferentes escenarios al mejorar sus propiedades farmacodinámicas.

La vía intramuscular puede considerarse como opción en circunstancias particulares (p. ej., tratamiento ambulatorio).

La posibilidad de emplear ATM de administración por vía oral, en el tratamiento de la EI, despertó poco entusiasmo debido a potenciales dificultades en la adherencia a ese tipo de tratamiento y a la absorción errática de algunos antibióticos, entre otras razones. Sin embargo, por la disponibilidad de nuevos agentes, diversas experiencias clínicas han mostrado que el tratamiento por VO podría tener un lugar en los siguientes escenarios:

- Adictos IV con EI derecha no complicada por SAMS (*S. aureus* sensible a la meticilina).
- Bacterias de crecimiento intracelular (*Coxiella burnetii*, especies de *Brucella*).
- Tratamiento supresivo prolongado en pacientes que no son candidatos al reemplazo valvular.
- *Switch therapy* (cambiar el tratamiento parenteral a oral) para completar el tratamiento en adultos con EI por *Streptococcus* sensibles a la penicilina (véase más adelante) y en niños con EI no complicada, por microorganismos sensibles.

**5. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas del ATM seleccionado:** en los últimos años ha surgido gran cantidad de información sobre el empleo de los antimicrobianos según sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Que un microorganismo sea “sensible” a un antibiótico NO es sinónimo de efecto bacteriano ni de eficacia clínica. Es importante evaluar la necesidad de emplear dosis y formas de administración (dosis de carga, infusión extendida, infusión continua, dosis intermitentes) que permitan alcanzar parámetros farmacodinámicos adecuados. La indicación de un antimicrobiano debe ser:

- a) APROPIADA: de acuerdo con el patrón de sensibilidad del microorganismo;
- b) ADECUADA: en dosis y forma de administración suficiente para penetrar el tejido comprometido y alcanzar su sitio de acción;
- c) ÓPTIMA: considerando las características farmacocinéticas y el efecto de la condición clínica del paciente (p. ej., peso del paciente, sepsis, etc.) y los aspectos farmacodinámicos (efecto del ATM según sea: tiempo-dependiente, concentración-dependiente, área bajo la curva-dependiente).

En líneas generales, se recomienda la utilización de antibióticos bactericidas (penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, glucopéptidos, fluoroquinolonas, rifampicina, daptomicina, fosfomicina). Cuando es necesario emplear combinaciones de ATM, deben recordarse los riesgos potenciales (posibilidad de antagonismo, efectos adversos, costos) y solo deben utilizarse cuando existe un sólido fundamento para hacerlo y los beneficios superan los riesgos.

**6. Duración:** la duración del tratamiento debe ser suficiente como para esterilizar la vegetación y evitar recaídas. Es variable de acuerdo con el germen involucrado, la válvula comprometida (p. ej., EI derechas), las características del huésped (p. ej., adictos intravenosos), el tipo de régimen antimicrobiano utilizado (monodroga o asociación de drogas) y la presencia de eventuales complicaciones. La duración mínima es de 2 semanas, aunque la mayoría de las veces es necesario prolongar el tratamiento hasta 4 a 6 semanas e incluso por períodos mayores (no menores de las 6 semanas) en caso de EI que compromete una válvula protésica.

**7. Monitorización del tratamiento antimicrobiano:** es conveniente realizar controles periódicos mediante el laboratorio según los fármacos administrados y la modalidad de tratamiento elegida (hospitalaria o domiciliaria). La determinación del poder bactericida del suero (PBS) y del poder inhibitorio del suero (PIS) es una modalidad que ha caído actualmente en desuso. Otras determinaciones especiales deberán evaluarse según el microorganismo (p. ej., CIM [prueba de sensibilidad] a vancomicina en el SAMR[ *S. aureus* resistente a la meticilina]; concentración en valle de vancomicina o concentración mínima de vancomicina, también llamada más comúnmente vancocinemia).

**8. Tratamiento ambulatorio:** el tratamiento ATM ambulatorio es una nueva modalidad terapéutica que ha demostrado ser eficaz y segura en casos cuidadosamente seleccionados.

**9. Alergia a los ATM:** si el paciente refiere antecedentes de alergia a la penicilina o manifiesta alguna evidencia de alergia durante el tratamiento con un betalactámico, se deberá definir el fármaco más apropiado para reemplazarla o la conveniencia de suspenderlo según el tipo de alergia manifestada.

**10. Uso de vancomicina:** la vancomicina es un ATM ampliamente utilizado, perteneciente (junto con la teicoplanina) al grupo de los glucopéptidos. La vancomicina es una droga que presenta varias limitaciones:

- Pobre penetración tisular e intracelular
- Velocidad bactericida lenta
- No actúa en la biopelícula o biofilm
- No interfiere en la producción de toxinas bacterianas
- Puede fracasar cuando se emplea frente a las variantes del *S. aureus* heterorresistentes (hVISA) o con sensibilidad intermedia (VISA)
- Limitada experiencia con combinaciones
- La concentración en las vegetaciones no es homogénea, pues predomina en su periferia.

Su farmacocinética es en cierta medida poco predecible: exige el empleo de dosis altas y la medición frecuente de la concentración mínima para optimizar la eficacia y evitar la nefrotoxicidad por su limitado margen terapéutico. Utilizada habitualmente en pacientes con alergia a los betalactámicos y/o en las infecciones ocasionadas por microorganismos del género *Staphylococcus* (*aureus* y coagulasa negativa) resistentes a la meticilina, no está claramente establecido cuál es el parámetro farmacodinámico que mejor correlaciona con la eficacia clínica. Su actividad antibacteriana se expresa con el área bajo la curva (curva de concentración-tiempo/CIM > 400), aunque los datos que sostienen esta recomendación se obtienen de estudios retrospectivos. En la práctica diaria contamos con dos formas de evaluar el uso adecuado, apropiado y óptimo de este fármaco cuando se emplea en el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus* resistentes a la meticilina: 1) la CIM a vancomicina (medida por e-test o por dilución en caldo (NO por difusión por disco, pues puede dar resultados falsamente sensibles) y 2= el dosaje de los niveles de vancomicina en el suero (vancocinemia). El punto de corte (dentro del cual se considera “sensible”) es 2 µg/mL para el *S. aureus* y de 4 µg/mL para el *Staphylococcus* coagulasa negativa. Sin embargo, como se han observado fallos terapéuticos en bacteriemias por *S. aureus* cuando la CIM a vancomicina es ≥ 1 µg/mL, no es recomendable emplear esta droga para el tratamiento de la EI en esta circunstancia y se prefiere el empleo de otros fármacos como la daptomicina o la ceftarolina, aunque la experiencia con esta última es aún limitada pero promisoría en EI. Por otra parte, para alcanzar concentraciones valle de vancomicina de 15-20 µg/mL (modo de lograr un área bajo la curva > 400 y evitar el desarrollo de resistencia, para cepas de *S. aureus* con una CIM < 1 µg/mL) es necesario administrar dosis diarias de vancomicina de 15-20 mg/kg (peso total actual) cada 8-12 horas (1,5-2 horas de infusión si la dosis individual es > 1 g). En caso contrario se recomienda utilizar otras alternativas terapéuticas y eventuales combinaciones.

Si se desea emplear la vancomicina en forma empírica en un paciente con sepsis grave, es probable que (de acuerdo con opiniones de expertos) sea conveniente administrarla en combinación con otras drogas útiles para el *S. aureus*, especialmente el *S. aureus* resistente a la meticilina.

En resumen, resulta imprescindible conocer la CIM de vancomicina en infecciones por *Staphylococcus* (*aureus* y coagulasa negativa) resistentes a la meticilina y sería muy conveniente contar con dosaje de vancocinemia en el manejo de estas enfermedades, de modo de adecuar al máximo posible el uso de este fármaco.

La mayoría de los principios enunciados para el tratamiento antimicrobiano de la EI son aplicables tanto a la EI de válvula nativa como a la que involucra implantes intracardíacos (válvula protésica, marcapasos).

## TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA SEGÙN EL AGENTE ETIOLÒGICO

### 1. Endocarditis por *Streptococcus* grupo *viridans* (SGV), *Streptococcus bovis* y variantes nutricionales (*Abiotrophia defectiva*, especies de *Granulicatella* y especies de *Gemella*) y estreptococo beta hemolítico (1-9, 15-17, 21-33)

Actualmente, las normas dispuestas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-USA) incluye dentro del grupo *viridans* varios grupos con varias especies en cada uno:

- grupo *mutans*
- grupo *bovis* (ahora denominado *S. gallolyticus*)
- grupo *milleri* (*S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*)
- grupo *mitis*
- variantes nutricionales (*Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella* y especies de *Gemella*).

Existen varias opciones de tratamiento para las EI ocasionadas por este tipo de microorganismos. La elección de cada una de ellas está relacionada con: a) el tiempo de evolución del cuadro clínico, b) la válvula comprometida, c) la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el germen responsable y d) el aislamiento de ciertos agentes puntuales (p. ej., *S. anginosus*) por su mayor incidencia de procesos supurativos y embólicos, o las denominadas “variantes nutricionales”, dada su mayor resistencia a la penicilina. Además, se estima que un 15% de las cepas de *S. mutans* muestran un valor de CIM < 0,1 µg/mL, pero con una concentración bactericida mínima (CBM) mucho más elevada (1,25-50 µg/mL) por lo que deberían ser considerados “tolerantes” a la penicilina. La tolerancia se define como la existencia de un cociente CMB: CIM ≥ 32 y, aunque no está claro cuál es el impacto clínico de este

fenómeno (pues los resultados en el modelo experimental son contradictorios y no existe suficiente información acerca de la infección en seres humanos), resulta oportuna la administración de tratamiento antibiótico combinado.

Los regímenes de tratamiento para estos microorganismos se basan en las pruebas de sensibilidad (CIM) a la penicilina (tablas 1 y 2). Esto es, aquellos con alta sensibilidad a la penicilina (CIM < 0,125 µg/mL), los que presentan sensibilidad intermedia (CIM ≥ 0,125 a < 0,5 µg/mL) y aquellos con resistencia a la penicilina (CIM ≥ 0,5 µg/mL). Es de notar que los criterios de “sensibilidad” considerados por la American Heart Association (AHA) no coinciden con los criterios del CLSI. Esto responde a varias razones: el empleo de la asociación beta-lactámicos y aminoglucósidos se debe a la existencia de “sinergia” entre ambos (el efecto producido al asociarlos es mayor que el efecto provocado al utilizarlos individualmente). No ocurre este efecto cuando el estreptococo es resistente a un aminoglucósido determinado. Aunque el efecto bactericida logrado con la asociación de estos

**Tabla 1.** Estreptococos grupo *viridans* y *bovis* con CIM a penicilina < 0,125 µg/mL (cepas altamente sensibles a la penicilina)

Esquema	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Penicilina G# o Ampicilina o Ceftriaxona	12-18 MU/día IV en en 6 dosis 100-200 mg/kg/día IV en 4 a 6 dosis 2 g/día IV o IM** en 1 dosis diaria	4 semanas	IB	Tratamiento de elección, fundamental mente en pacientes ancianos o con trastornos renales o del VIII par craneal
Penicilina G o Ampicilina o Ceftriaxona +	12-18 MU/día IV en 6 dosis 100-200 mg/kg/día IV en 4 a 6 dosis 2 g/día IV o IM** en 1 dosis	2 semanas	IB	Tratamiento posible para pacientes jóvenes, sin alteración de la función renal o compromiso del VIII par, y/o en aquellos en los que se hayan descartado complicaciones cardíacas o extracardíacas
Gentamicina	3 mg/kg IV cada 24 hs en 1 dosis			La gentamicina puede reemplazarse por estreptomomicina 7,5 mg/kg IM
Vancomicina ¶	15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h	4 semanas	IB	cada 12 h Solo recomendado en aquellos pacientes con alergia a penicilina y a cefalosporinas. Debe monitorizarse la dosis sérica para alcanzar rangos entre
Ceftriaxona más amoxicilina##	2 g/d IV/IM, en una sola dosis 4 g/d VO, en 4 dosis	2 semanas 2 semanas	IIC	15-20 µg/mL La amoxicilina se administra luego de finalizadas las dos semanas con ceftriaxona

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral.

\*Dosis calculadas para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la *clearance* (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\*La ceftriaxona IM debe repartirse 1 g en cada aplicación, en distinto sitio. No es conveniente administrar 2 g juntos en el mismo lugar.

# En casos de alergia menor a la penicilina: cefazolina 1-2 g cada 8 horas IV o IM por 4 semanas con o sin aminoglucósidos (IB) o ceftriaxona 2 g por día IV/IM por 4 semanas (IC). En casos de alergia mayor: vancomicina 15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h por vía IV en infusión lenta (no menos de 60 minutos). Se pueden administrar aminoglucósidos junto con la vancomicina, siempre que sea necesario de acuerdo con la CIM del estreptococo (IB). La teicoplanina (IC) y la daptomicina pueden ser otra opción (IC).

## Existe solo una experiencia clínica con esta modalidad de tratamiento.

¶La vancomicina debe infundirse en forma lenta (no menor de 60 minutos) para evitar el llamado síndrome de “hombre rojo”. Varios estudios no controlados y retrospectivos demostraron que la teicoplanina es tan eficaz como la vancomicina para el tratamiento de endocarditis estreptocócica. Pero se necesitan estudios aleatorizados y prospectivos para elaborar recomendaciones formales (IIC).

**Tabla 2.** *Streptococcus viridans* y *bovis* con CIM a penicilina > 0,125 y < 0,5 µg/mL (sensibilidad intermedia)

Esquema	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Penicilina G <sup>#</sup> o Ampicilina o e	24 MU/día IV en 4-6 dosis 100-200 mg/kg/día IV n 4 a 6 dosis	4 semanas		Cefalotina, cefazolina o ceftriaxona/ceftaxima pueden usarse en vez de penicilina o ampicilina
Ceftriaxona +	2 g/día IV o IM** en 1 dosis	4 semanas	IIB	
Gentamicina	3 mg/kg IV cada 24 h en 1 dosis	2 semanas		La gentamicina puede reemplazarse por estreptomina 7,5 mg/ kg IM cada 12 h
Vancomicina †	15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h	4 semanas	IB	Solo recomendado en aquellos pacientes con alergia a penicilina y a cefalosporinas. Debe monitorizarse la dosis sérica para alcanzar rangos entre 15-20 µg/mL

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral.

\*Dosis calculadas para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la clearance de creatinina real.

\*\*La ceftriaxona IM debe repartirse 1 g en cada aplicación, en distinto sitio. No es conveniente administrar 2 g juntos en el mismo lugar.

#En casos de alergia menor a la penicilina: cefazolina 1-2 g cada 8 horas IV o IM por 4 semanas con o sin aminoglucósidos (IB) o ceftriaxona 2 g por día IV/IM por 4 semanas (IC). En casos de alergia mayor: vancomicina 15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h por vía IV en infusión lenta (no menos de 60 minutos), teicoplanina (IB) o daptomicina (IC). Varios estudios no controlados y retrospectivos demostraron que la teicoplanina es tan eficaz como la vancomicina para el tratamiento de endocarditis estreptocócica. Pero se necesitan estudios aleatorizados y prospectivos para elaborar recomendaciones formales.

† La vancomicina debe infundirse en forma lenta (no menor de 60 minutos) para evitar el llamado síndrome de "hombre rojo". Se pueden administrar aminoglucósidos junto con la vancomicina, siempre que sea necesario de acuerdo con la CIM del estreptococo (IB).

fármacos correlaciona generalmente con mayor probabilidad de cura, la actividad bactericida de la penicilina G no puede predecirse si la CIM para un microorganismo del SGV es  $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ . Por ello, y de acuerdo con la CIM a la penicilina, los esquemas de tratamiento recomendados son (véanse tablas 1, 2; tabla 3):

CIM < 0,12 µg/mL:

- β-lactámicos o glucopéptidos en monoterapia (4 semanas)
- β-lactámicos + aminoglucósidos (2 semanas)

CIM  $\geq 0,12$  y  $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$ :

- β-lactámicos o glucopéptidos (4 semanas) + 2 semanas iniciales de aminoglucósidos

CIM > 0,5 µg/mL:

- β-lactámicos o glucopéptidos + aminoglucósidos (4-6 semanas).

En raras ocasiones, la CIM a penicilina puede ser  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ , situación que obliga a emplear glucopéptidos o daptomicina.

Cabe destacar que, si bien algunas guías (como las europeas 2009) proponen como punto de corte una CIM a penicilina entre 0,125 y 2 µg/mL como intermedio y > 2 µg/mL como resistente, en nuestro país adherimos a las recomendaciones de la AHA.

Aunque la mayoría de las especies de estreptococos son muy sensibles a la penicilina, algunas cepas de estreptococos betahemolíticos de los grupos B, C y G así como los del grupo *S. milleri* pueden mostrar disminución de la sensibilidad a la penicilina. En estos casos no se utilizan nunca los tratamientos cortos y algunos autores recomiendan añadir gentamicina durante las primeras 2 semanas a un tratamiento de 4-6 semanas de duración. Además, varios estudios clínicos revelan una mejor evolución en aquellos pacientes que han recibido tratamiento combinado (IIB).

La mayoría de los estudios publicados han empleado la asociación de penicilina y estreptomina; sin embargo, hay acuerdo general en que la estreptomina puede ser reemplazada por gentamicina. Estudios in-vitro y en

**Tabla 3.** Estreptococos con CIM a penicilina > 0,5 µg/mL (resistentes) y cepas nutricionalmente dependientes o tolerantes#

ATM	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Penicilina G sódica** +	18 millones U/d IV, en 6 dosis	4-6 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12-18 g/d, en 4-6 dosis.
Gentamicina	3 mg/kg/d IV/IM, en 3 dosis	4-6 semanas	IB	La gentamicina puede reemplazarse por estreptomina 7,5 mg/kg IM cada 12 h

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\*Dosis calculadas para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la *clearance* (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\* En casos de alergia a la penicilina: vancomicina 15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h por vía IV en infusión lenta (no menos de 60 minutos), teicoplanina o daptomicina (IC).

#Si la endocarditis tiene menos de 3 meses de evolución, puede elegirse el tratamiento de 4 semanas; en cambio, si tiene más de 3 meses de evolución, se debe implementar el tratamiento de 6 semanas (IC).

animales demostraron la eficacia de la gentamicina y diferentes guías internacionales recomiendan actualmente la combinación de β-lactámicos con aminoglucósidos. Si bien existe consenso en la utilización de gentamicina, ningún estudio randomizado aleatorizado ha demostrado que su uso mejore la morbimortalidad y la mortalidad de los pacientes.

Siempre que se administre un betalactámico durante 2 semanas, deberá combinarse con un aminoglucósido para lograr sinergia.

No existen suficientes datos clínicos como para sustentar las ventajas (aumento de la eficacia, reducción de la toxicidad y disminución de los costos) derivadas del uso de una dosis única diaria de aminoglucósidos para el tratamiento de la EI. Diversos estudios realizados tanto en animales como en seres humanos con EI por estreptococo (no enterococo) han mostrado que la administración de aminoglucósidos una vez por día *versus* tres veces por día fue igualmente eficaz.

Las EI provocadas por *Streptococcus viridans* y *bovis* con CIM a penicilina > 0,5 µg/mL y las variantes nutricionales deben ser tratadas con el esquema sugerido para el tratamiento de endocarditis por enterococo (tabla 4). También la daptomicina es una alternativa en estos escenarios.

Cuando no se aconseja el uso de vancomicina, puede emplearse la teicoplanina en dosis de 10 mg/kg IV o IM cada 12 horas (9 dosis) y luego 10 mg/kg en única dosis durante 4 semanas. Como alternativas pueden utilizarse daptomicina en dosis de 8-10 mg/kg/día en una sola infusión diaria, también por 4 semanas (con monitorización semanal de enzimas musculares [CPK]) y el linezolid 600 mg c/12 horas IV.

En caso de EI que asienta en una válvula protésica o implante intracardiaco, el tratamiento debe adecuarse a la CIM del microorganismo hallado (IB) y la duración debe ser no menor de 6 semanas.

En EI con formas complicadas (presencia de focos metastásicos intracardiacos o extracardiacos, más de 3 meses de evolución, recaída por el mismo germen, antecedentes de profilaxis con penicilina para fiebre reumática) se sugiere emplear tratamientos de 4 semanas acompañados, en lo posible, por aminoglucósidos. En formas no complicadas pueden utilizarse tratamientos con betalactámicos solamente, en especial para pacientes añosos (más de 65 años) o para aquellos que no toleren los aminoglucósidos (por su toxicidad renal o sobre el VIII par craneal).

Los tratamientos cortos (2 semanas) pueden considerarse en los siguientes casos: a) ausencia de factores de riesgo cardiovascular (insuficiencia cardíaca, insuficiencia aórtica, alteraciones en la conducción), b) ausencia de enfermedad tromboembólica, c) infección de válvula nativa, d) vegetación < 5 mm en el ecocardiograma y e) respuesta clínica dentro de los 7 días de iniciado el tratamiento antimicrobiano.

## 2. Endocarditis por neumococo (1,3,6,34-36)

Debido a la baja frecuencia de esta infección no se dispone de estudios comparativos que evalúen distintos regímenes terapéuticos, por lo que la información que se brinda a continuación deriva exclusivamente del análisis de series retrospectivas y de la opinión de expertos.

La EI por neumococo es una entidad infrecuente desde la introducción de los antibióticos. Se asocia con meningitis hasta en un 30% de los casos. Es más frecuente en pacientes alcohólicos, afecta usualmente la válvula aórtica y se observa absceso perivalvular o pericarditis.

**Tabla 4.** Endocarditis por estreptococo beta hemolítico

ATM	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Penicilina G sódica**	18-30 millones U/día EV, en 6 dosis	4-6 semanas***	IB	
Penicilina G sódica**	18-30 millones U/día IV, en 6 dosis	4-6 semanas	IB	
+				
Gentamicina <sup>†</sup>	3 mg/kg/día IV/IM, en 3 dosis	2 semanas	IB	La gentamicina puede reemplazarse por estreptomina 7,5 mg/kg IM cada 12 h
Ceftriaxona	2 g/d IV/IM## en una sola dosis	4 semanas	IC	La ceftriaxona puede reemplazarse por cefotaxima

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la clearance de creatinina real.

\*\* En casos de alergia menor a la penicilina: cefazolina 1-2 g cada 8 h IV o IM por 4 semanas con o sin aminoglucósidos (IB) o ceftriaxona 2 g por día IV/IM por 4 semanas (IC). En casos de alergia mayor: vancomicina 15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h por vía IV en infusión lenta (no menos de 60 minutos), teicoplanina o daptomicina (IC). Se pueden administrar aminoglucósidos junto con la vancomicina, en los casos indicados (IB).

##La ceftriaxona IM debe repartirse 1 g en cada aplicación, en distinto sitio. No es conveniente administrar 2 g juntos en el mismo lugar.

\*\*\* Este esquema es preferible para el estreptococo grupo A solamente.

Siempre es necesario confirmar que el neumococo es sensible a la penicilina (CIM  $\leq$  2  $\mu$ g/mL para sitio no meníngeo). Mientras se esperan los resultados de sensibilidad, se aconseja iniciar tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). En caso de alta incidencia local de neumococo resistente a la penicilina, se recomienda asociar vancomicina en el tratamiento empírico inicial hasta contar con la sensibilidad final.

Dado que la combinación de gentamicina o rifampicina con un betalactámico puede lograr un efecto sinérgico o aditivo, resultaría útil en caso de infecciones por neumococos resistentes a la penicilina.

El uso de vancomicina debe restringirse a situaciones especiales, como alergia o resistencia a los betalactámicos. En este último caso debe considerarse la combinación de vancomicina con gentamicina o rifampicina o con ambas. Debe considerarse también el tratamiento combinado (médico y quirúrgico) dado que hay evidencias de una menor mortalidad cuando se implementan ambas modalidades (IB).

Si la EI por neumococo asienta en una válvula protésica, se puede considerar razonable el empleo de los mismos esquemas propuestos para la EI de válvula nativa. Si se tiene en cuenta que la cirugía es necesaria para disminuir la mortalidad a casi la mitad en caso de EI por neumococo en válvulas nativas, se debe considerar el tratamiento quirúrgico en especial si se trata de un neumococo resistente a la penicilina (IIC). La duración del tratamiento no debe ser menor de 6 semanas (tablas 5 y 6).

### 3. Endocarditis por enterococo (1-9, 37-52)

La EI por enterococo es causada por *Enterococcus faecalis* (90% de los casos) y más raramente por *E. faecium* u otras especies. Estos microorganismos poseen características microbiológicas que es indispensable tener presente al momento de elegir el tratamiento antimicrobiano:

- Los enterococos tienen resistencia intrínseca (parcial) a la penicilina, por lo cual esta nunca debe usarse como droga única para el tratamiento de la EI. La resistencia a los  $\beta$ -lactámicos en *E. faecalis* es mediada por la producción de una enzima,  $\beta$ -lactamasa. Se ha informado resistencia a ampicilina e imipenem en *E. faecalis*. La aparición de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos impide utilizarlos en infecciones graves, excepto: 1) las infecciones causadas por *E. faecalis* productora de  $\beta$ -lactamasa pueden ser tratadas con una combinación de un  $\beta$ -lactámico con un inhibidor (p. ej., ampicilina-sulbactam) más un aminoglucósido, 2) cepas de *E. faecium* con CIM a la ampicilina  $\leq$  64  $\mu$ g/mL pueden responder con dosis más altas de ampicilina (18-30 g/día) más un aminoglucósido y alcanzar suficiente concentraciones en plasma.
- Siempre que se empleen antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared celular (betalactámicos o gluco péptidos), es necesario combinarlos con un aminoglucósido, con el fin de que el esquema antimicrobiano logre un efecto bactericida adecuado. En un estudio prospectivo realizado en Suecia se comprobó que la administración de la gentamicina durante una media de dos semanas ofrece una tasa de curación superior al 80%,

**Tabla 5.** Endocarditis por neumococo sensible a penicilina (CIM ≤ 2 µg/mL) #

ATM	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Penicilina G sódica**	18-30 millones U/día EV, en 6 dosis	4 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12 g/d, en 6 dosis
Ceftriaxon	2 g/d IV/IM## en una sola dosis	4 semanas	IC	La ceftriaxona puede reemplazarse por cefotaxima

# Modificado de: NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 2008.

Si existe meningitis, se considera neumococo sensible a penicilina, CIM 0,06 µg/mL.

Referencias: IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betaactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la clearance de creatinina real.

\*\* En casos de alergia menor a la penicilina: ceftriaxona 2 g por día IV/IM por 4 semanas (IC). En casos de alergia mayor: vancomicina 15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h por vía IV en infusión lenta (no menos de 60 minutos), teicoplanina o daptomicina (IC).

##La ceftriaxona IM debe repartirse 1 g en cada aplicación, en distinto sitio. No es conveniente administrar 2 g juntos en el mismo lugar.

**Tabla 6.** Tratamiento de endocarditis por neumococos con resistencia intermedia o alta a penicilina (CIM 4 - ≤ 8 µg/mL)#

ATM	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia
Vancomicina +	15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h	4 semanas	IC
Gentamicina	3 mg/kg/día IV/IM, en tres dosis	2-4 semanas	IIC
Imipenem	1 g IV cada 6 h	≥ 4 semanas	IIC
Meropenem	1-2 g IV cada 8 h	≥ 4 semanas	IIC

# Modificado de: NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 2008.

Referencias: IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la clearance de creatinina real.

con la disminución potencial de la nefrotoxicidad asociada, tanto en EI de válvula nativa como protésica por *Enterococcus faecalis*.

- c) Otra dificultad que manifiestan estos gérmenes es su resistencia parcial (bajo nivel de resistencia) o total (alto nivel de resistencia) a los aminoglucósidos. La importancia de este fenómeno en el tratamiento reside en que, si el enterococo tiene un bajo nivel de resistencia para gentamicina o estreptomycinina, existe la sinergia (resultante de la asociación de estos fármacos con los betalactámicos o los glucopéptidos) necesaria para lograr un efecto bactericida apropiado para un tratamiento eficaz. Si, por el contrario, existe un alto nivel de resistencia, la asociación de ATM no logrará un efecto bactericida y su empleo solo aumentará el riesgo de toxicidad. Los aminoglucósidos recomendados son gentamicina y estreptomycinina; el uso de otros aminoglucósidos no está recomendado.

Los aminoglucósidos se administran habitualmente en dosis repartidas, aunque existen evidencias recientes que han mostrado que se pueden emplear en monodosis diarias, reduciendo su toxicidad.

- d) Las cefalosporinas no son activas contra las especies de enterococos, con excepción de ceftriaxona o cefotaxima en combinación con ampicilina para el tratamiento de EI producida por *E. faecalis* con resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos o sin ella. La saturación e inhibición de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) por la ceftriaxona y la ampicilina tendría un efecto sinérgico no observado en *E. faecium*.
- e) Se ha informado éxito de tratamiento en EI por *E. faecalis* con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos con la combinación de ampicilina, imipenem y vancomicina.
- f) En endocarditis experimental producida por *E. faecium* resistente a vancomicina, la combinación de ampicilina más imipenem produjo una disminución estadísticamente significativa en la cantidad de bacterias en las vegetaciones comparada con un único agente en un modelo animal de endocarditis.

Los esquemas sugeridos se detallan en las tablas 7, 8, 9, 10 y 11, según las características de sensibilidad y resistencia del enterococo.

**Tabla 7.** Endocarditis por enterococo con baja resistencia a gentamicina (CIM  $\leq$  500  $\mu$ g/mL)

ATM	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Ampicilina o Penicilina G sódica**	12 g/día en 4-6 dosis 18-30 millones/día en 6 dosis	4-6 semanas 4-6 semanas***		La ampicilina podría ser preferible a la penicilina porque posee CIM 2-4 veces más bajas
+				
Gentamicina	3 mg/kg/día, IV/IM en 3 dosis	2-6 semanas	IB	La gentamicina puede reemplazarse por estreptomicina 7,5 mg/kg IM cada 12 h, siempre que sea sensible (CIM $\leq$ 2000 $\mu$ g/mL)
Ampicilina + Ceftriaxona	12 g/d en 4-6 dosis 2g cada 12	6 semanas		Los aminoglucósidos pueden administrarse por 2 (dos) semanas

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\* En casos de alergia a la penicilina: vancomicina 15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h por vía IV en infusión lenta (no menos de 60 minutos), teicoplanina o daptomicina (IC) asociada a los aminoglucósidos (IB). La daptomicina es conveniente administrarla junto a ampicilina o amoxicilina (oral o parenteral) para evitar el potencial desarrollo de resistencia intratratamiento.

\*\*\* Si la endocarditis comenzó hace menos de 3 meses, puede elegirse el tratamiento de 4 semanas; en cambio, si comenzó hace más de 3 meses, se debe implementar el tratamiento de 6 semanas (IC).

**Tabla 8.** Endocarditis por *Enterococcus faecalis* susceptible a  $\beta$ -lactámicos\* con alta resistencia a aminoglucósidos

Ampicilina + ceftriaxona (cefotaxima)	IB	La ceftriaxona se administra 2 g cada 12 h
Daptomicina + ampicilina	IC	Dosis alta de daptomicina (8-12 mg/kg/día)
Daptomicina $\pm$ otro agente activo	IC	Los ATM con actividad incluyen: tigeciclina, doxiciclina con rifampicina o fluoroquinolonas (si son susceptibles)
Ampicilina + imipenem (u otro agente activo)	IC	Los ATM con actividad incluyen: tigeciclina, doxiciclina con rifampicina o fluoroquinolonas (si son susceptibles)

\* En caso de aislamiento con  $\beta$ -lactamasa (+) se sugiere utilizar ampicilina-sulbactam (12-24 g/día).

**Tabla 9.** Endocarditis por *Enterococcus faecium* sin resistencia alta a los aminoglucósidos; CIM a ampicilina  $\leq$  64  $\mu$ g/mL

Ampicilina + aminoglucósido	Dosis alta de ampicilina (hasta 30 g/día) Gentamicina o estreptomicina
Endocarditis por <i>E. faecium</i> con resistencia alta a los aminoglucosidos; CIM a ampicilina $\leq$ 64 $\mu$ g/mL	
Dosis alta de ampicilina + daptomicina	Ampicilina hasta 30 g/día
Daptomicina 8-12 mg/kg día	
Dosis alta de ampicilina + imipenem	Ampicilina hasta 30 g/día
Imipenem con CIM < 32 mg/L	
Linezolid + otro agente activo	ATM activos: tigeciclina, doxiciclina con rifampicina o fluoroquinolonas (si son susceptibles)

En vez de la vancomicina puede considerarse la teicoplanina 10-12 mg/kg/día (IIC). En enterococos con alta resistencia a penicilina y vancomicina (Tipo Van A): realizar pruebas de sinergia *in vitro* con fármacos clásicos y nuevos (daptomicina, linezolid, etc.) (IIC). En caso de emplear daptomicina (dosis de 8-12 mg/k/d) es conveniente asociarla a ampicilina o amoxicilina (parenteral u oral), debido a que varios estudios en animales han mostrado que esta asociación previene o posterga el eventual desarrollo de resistencia intratratamiento con daptomicina sola.

Enterococos con alta resistencia a todos los aminoglucósidos pero con baja resistencia a betalactámicos: se debe considerar tratamiento prolongado (8 a 12 semanas). En caso de fallo terapéutico, se debe evaluar como posibilidad la cirugía (IIC).

Endocarditis por enterococo en válvula protésica: el tratamiento debe extenderse por un lapso de seis semanas o mayor. Debería considerarse tempranamente la cirugía, dado que la tasa de fracaso con tratamiento médico es alta, especialmente si se trata de enterococos con alta resistencia a los aminoglucósidos, penicilina o vancomicina (IIB).

#### 4. Endocarditis por estafilococo (1-20,53-70)

En esta situación se deben considerar dos aspectos fundamentales: a) el tipo de válvula comprometida (nativa o protésica, derecha o izquierda) y b) la sensibilidad del estafilococo a la oxacilina/meticilina. Dado que el tratamiento se basa en la sensibilidad del microorganismo aislado y no en la producción de coagulasa, los esquemas de tratamiento para EI por estafilococos (coagulasa negativos y *S. aureus*) son similares (tablas 12, 13, 14 y 15).

▪ Endocarditis por estafilococo sobre válvula nativa y protésica

La asociación de ATM que inhiben la síntesis de la pared celular (betalactámicos y glucopéptidos) con gentamicina produce sinergia contra *S. aureus* tanto *in vitro* como en forma experimental. Como se observó que esta asociación podía acortar el período de bacteriemia en 1 día y acelerar la defervescencia de la fiebre, se propuso como recomendación con el fin de minimizar el daño valvular y el riesgo de desarrollar focos secundarios. Sin embargo, esta asociación no mejora el índice de sobrevida que se logra con la monoterapia con betalactámicos con actividad contra el estafilococo. Por lo tanto, actualmente el empleo de gentamicina por 3-5 días es opcional en la EI por *S. aureus* de válvula nativa; no está recomendada la gentamicina para la EI por *S. aureus* resistente a la meticilina. En la EI de válvula protésica se recomienda su utilización durante las dos primeras semanas de tratamiento, aunque su empleo también se discute. En este escenario se recomienda además la adición de rifampicina por su capacidad de penetrar y actuar dentro de la biopelícula. Debe aguardarse hasta obtener hemocultivos negativos que documenten la resolución de la bacteriemia antes de adicionar la rifampicina, ya que se ha descrito la prolongación del tiempo de bacteriemia vinculada a su uso.

**Tabla 10.** Endocarditis por *E. faecium* con baja resistencia a aminoglucósidos; CIM a ampicilina 64 µm/mL

Daptomicina + aminoglucósido	Daptomicina 8-12 mg/kg día Gentamicina o estreptomina
Linezolid ± otro agente activo	Otro agente activo: tigeciclina, doxiciclina con rifampicina o fluoroquinolonas (si son susceptibles)

**Tabla 11.** Endocarditis por *E faecium* con resistencia alta a aminoglucósidos; CIM a ampicilina ≤ 64 µg/mL

Daptomicina ± otro agente activo	Agente activo: tigeciclina, doxiciclina más rifampicina o fluoroquinolonas (si son susceptibles)
Linezolid ± otro agente activo	Ídem

**Tabla 12.** EI de válvula nativa por *estafilococos* sensibles a meticilina/oxacilina

ATM	Dosis*	Duración	Clase	Comentarios
Cefalotina o Cefazolina	12 g/d IV, en 4-6 dosis 2 g cada 8 h	4-6 semanas	IB	La cefazolina puede presentar efecto inóculo y provocar fallos de tratamiento
Daptomicina <sup>#</sup>	6 mg/kg/d (EI derecha) 8-10 mg/kg/d (EI izquierda)	4-6 semanas	IB	La asociación de daptomicina con gentamicina disminuye la nefrotoxicidad del aminoglucósido
Gentamicina**	3 mg/kg/d IV/IM en 3 dosis	3-5 días	IIB	El empleo de gentamicina es opcional (IC)

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\*Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\* Debe administrarse en dosis repartidas, puesto que no existen evidencias suficientes que avalen el empleo de una sola dosis diaria.

# Debe chequearse CPK en forma semanal, cambiar el fármaco o reducir la dosis si hay síntomas (p. ej., mialgias) o CPK 5 veces por encima de su valor normal máximo.

**Tabla 13.** Tabla 13. Endocarditis de válvula nativa por estafilococos resistentes a meticilina/oxacilina

ATM	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Vancomicina** (1)	15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h	4-6 semanas	IB	Puede darse una dosis de carga de vancomicina en pacientes graves Puede emplearse dosis diaria intermitente o en infusión continua Cambiar a daptomicina si: respuesta clínica mala o lenta; hemocultivos positivos a las 48 h de tratamiento, empeoramiento clínico, focos metastáticos, recaída. CIM $\geq$ 1 $\mu$ g/mL
Daptomicina#	6 mg/kg/d (EI derecha) 8-10 mg/kg/d (EI izquierda)	4-6 semanas	IB	El uso de rifampicina asociada es opcional; preferiblemente administrar una vez que los hemocultivos sean negativos

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la *clearance* (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\* Los niveles séricos de vancomicina en el valle deben alcanzar los 15-20 mg/L.

(1) El uso de vancomicina debe restringirse a:

- pacientes estables clínicamente, sin fármacos vasoactivos
- sin evidencia de complicaciones locales o a distancia
- sin antecedentes de haber recibido vancomicina previa (en los últimos 30 días)
- con infecciones producidas por cepas de SAMR con una CIM  $\leq$  1  $\mu$ g/mL
- ausencia de deterioro renal o de uso de otros fármacos con potencial de nefrotoxicidad asociada, o de ambos.

# Debe chequearse CPK en forma semanal, reducir la dosis o cambiar el fármaco si hay síntomas (p. ej., mialgias) o  $\uparrow$  CPK 5 veces por encima de su valor normal máximo.

**Tabla 14.** El de válvula protésica por estafilococos sensibles a la meticilina/oxacilinaamincina

Cefalotina +	12 g/d IV, en 6 dosis	$\geq$ 6 semanas	IIC	La cefalotina puede reemplazarse por cefazolina 2 g cada 8 h
Gentamicina +	3 mg/kg/d IV/IM en 3 dosis**	2 semanas	IIC	
Rifampicina	300 mg c/8-12 h IV o VO***	$\geq$ 6 semanas	IIC	
Daptomicina#	6 mg/kg/d (EI derecha) 8-10 mg/kg/d (EI izquierda)	6 semanas	IIB	

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral

\*Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la *clearance* (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\*Deben administrarse en dosis repartidas, puesto que no existen evidencias suficientes que avalen el empleo de una sola dosis diaria.

\*\*\*La vía de administración (VO o IV) dependerá de la gravedad del paciente (IC).

# Debe chequearse CPK en forma semanal, reducir la dosis o cambiar el fármaco si hay síntomas (p. ej., mialgias) o  $\uparrow$  CPK 5 veces por encima de su valor normal máximo.

#### ▪ Estafilococo resistente a meticilina y resistente a vancomicina

La resistencia de los estafilococos a los antibióticos betalactámicos limita las opciones terapéuticas en los pacientes con EI. La vancomicina ha sido la opción más frecuentemente utilizada en el tratamiento de la en-

**Tabla 15.** El de válvula protésica por estafilococo resistente a meticilina/oxacilina

Vancomicina** (1) +	15-20 mg/kg/dosis c/8-12 h	≥ 6 semanas	IB	Puede darse una dosis de carga de vancomicina en pacientes graves. Puede emplearse dosis diaria intermitente o en infusión continua. Cambiar a daptomicina si: respuesta clínica mala o lenta; hemocultivos positivos a las 48 h de tratamiento, empeoramiento clínico, focos metastáticos, recaída. CIM > 1 µg/mL.
Gentamicina*** +	3 mg/kg/d IV/IM en 3 dosis	2 semanas	IB	
Rifampicina	10-20 mg/kg/d (hasta 1200 mg/día) en dos dosis IV o VO****	≥ 6 semanas	IB	
Daptomicina#	6 mg/kg/d (El derecha 8-10 mg/kg/d (El izquierda)	6 semanas	IB	La asociación de daptomicina con gentamicina, reduce la nefrotoxicidad del aminoglucósido. Existe controversia sobre la utilidad de asociar rifampicina al esquema con daptomicina

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la *clearance* de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\* Los niveles séricos de vancomicina en el valle deben alcanzar los 15-20 mg/L.

(1) El uso de vancomicina debe restringirse a:

- pacientes estables clínicamente, sin fármacos vasoactivos
- sin evidencia de complicaciones locales o a distancia
- sin antecedentes de haber recibido vancomicina previa (en los últimos 30 días)
- con infecciones producidas por cepas de SAMR con una CIM ≤ 1 µg/mL
- ausencia de deterioro renal o de uso de otros fármacos con potencial de nefrotoxicidad asociada, o de ambos.

# Debe chequearse CPK en forma semanal, reducir la dosis o cambiar el fármaco si hay síntomas (p. ej., mialgias) o ↑ CPK 5 veces por encima de su valor normal máximo.

\*\*\* Deben administrarse en dosis repartidas, puesto que no existen evidencias suficientes que avalen el empleo de una sola dosis diaria. Si la cepa es resistente a gentamicina, se recomienda utilizar otro aminoglucósido para el cual el microorganismo sea sensible (netilmicina). Si hay resistencia a todos los aminoglucósidos, puede considerarse el uso de una fluoroquinolona en su reemplazo (IIB).

\*\*\*\* La vía de administración (VO o IV) dependerá de la gravedad del paciente (IC).

docarditis causada por SAMR. Sin embargo, no ha mostrado tasas de respuesta adecuadas ya que, entre otras características, tiene un efecto bactericida lento y penetra mal en las vegetaciones cardíacas (véase Principios generales para el tratamiento antimicrobiano). Además, el uso extendido de la vancomicina ha dado lugar en algunos países al aumento progresivo de la resistencia a *S. aureus*.

La emergencia de cepas de estafilococos con sensibilidad reducida a la vancomicina se ha asociado al fracaso del tratamiento con esta droga. Además, y más preocupante aún, algunas publicaciones recientes han mostrado que la vancomicina puede tener una menor eficacia en la terapéutica de las infecciones causadas por cepas de *S. aureus* con una sensibilidad a la vancomicina ≥ 1 µg/mL. Aunque este valor se encuentra dentro del rango considerado “sensible” (< 2 µg/mL), se ha observado fracaso clínico y microbiológico y una mayor mortalidad, del mismo modo que en cepas con una CIM de 4-8 µg/mL. Esta situación sugiere que pequeños cambios en los valores de CIM a la vancomicina pueden explicar fracasos clínicos incluso dentro de los límites definidos como “sensibles” a dicho fármaco. Por lo tanto, y tal como destacamos previamente, para el tratamiento de las infecciones graves por *S. aureus* es imprescindible determinar la CIM de la vancomicina y considerar el empleo de este antibiótico como un tratamiento subóptimo en casos de *S. aureus* resistente a la meticilina con una CIM a la vancomicina ≥ 1 µg/mL. Es interesante mencionar, además, que diversos análisis bivariados han mostrado que la exposición previa a la vancomicina (últimos 30 días) y la estancia en unidades de cuidados críticos son factores predictores de una CIM a vancomicina ≥ 1,5 µg/mL.

Las cepas con sensibilidad intermedia (VISA; CIM 4-16 µg/mL) y las denominadas hetero-VISA (MIC < 2 µg/mL, pero que presentan subpoblaciones con mayor resistencia) obligan a enfoques terapéuticos diferentes y debe elegirse otro tipo de antibiótico (p. ej., daptomicina, linezolid).

Junto con la determinación de la CIM a vancomicina, en los pacientes que reciben tratamiento con esta droga deben monitorizarse sus niveles plasmáticos; la concentración en el valle es el método más práctico y exacto para su determinación, la que debe alcanzar niveles de 15-20 µg/mL. La exposición a concentraciones en el valle inferiores a 10 µg/mL puede inducir la selección de cepas de *S. aureus* con características tipo VISA, por lo cual es recomendable que los niveles en el valle superen siempre ese nivel, para evitar el desarrollo de resistencia. Además, es oportuno destacar que un nivel en el valle < 10 µg/mL no permite alcanzar el parámetro farmacodinámico de  $ABC_{24h}/CIM$  necesario para una eficacia óptima del tratamiento.

En infecciones graves, a menudo, el volumen de distribución corporal de vancomicina es elevado, por lo que resulta conveniente administrar una dosis inicial de carga de 25-30 mg/kg, para luego continuar con dosis intermitentes o con infusión continua. La infusión continua de vancomicina no ha demostrado mejorar la evolución de los pacientes cuando se la compara con la dosificación intermitente, pero es una alternativa para considerar.

De acuerdo con las sugerencias recientemente aportadas por un grupo de expertos de la European Society of Clinical and Microbiology Infectious Diseases (ESCMID) y la Internacional Society of Chemotherapy (ISC), dadas las características de la EI por *S. aureus*, el tiempo que demanda la identificación del microorganismo y la sensibilidad (CIM) a los antimicrobianos (principalmente a la vancomicina, la que debe realizarse por métodos como la dilución en caldo o por e-test y NO por difusión en disco, como se explicó previamente) y lo que demora en realizarse el diagnóstico de la enfermedad (ya que, al principio, lo habitual es el diagnóstico de la bacteriemia pero se desconoce si hay o no compromiso endocárdico), el empleo de vancomicina como tratamiento de primera elección de las bacteriemias y EI por *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR) debería quedar restringido solamente a los siguientes escenarios:

- pacientes estables clínicamente, sin fármacos vasoactivos
- sin criterios de sepsis grave
- sin evidencia de complicaciones locales o a distancia
- sin antecedentes de haber recibido vancomicina previa (en los últimos 30 días)
- con infecciones producidas por cepas de SAMR con una CIM ≤ 1 µg/mL
- ausencia de deterioro renal y/o de uso de otros fármacos con potencial de nefrotoxicidad asociada.

La daptomicina es el primer fármaco aprobado para su uso del grupo de los denominados lipopéptidos cíclicos, una nueva clase de antimicrobianos que posee una intensa y rápida actividad bactericida contra una amplia variedad de bacterias grampositivas. Su actividad resulta mayor durante la fase logarítmica de crecimiento bacteriano. Sin embargo, y a diferencia de otros antibióticos, muestra una actividad bactericida alta también durante la fase de crecimiento estacionario, cualidad de gran valor para el tratamiento de la endocarditis infecciosa y las características fisiopatológicas de la vegetación. La actividad bactericida del fármaco contra *S. aureus* no parece afectarse por el denominado efecto inóculo en vegetaciones endocárdicas en un modelo *in vitro*. Además, comparada con vancomicina o gentamicina, ha demostrado la capacidad de evitar la adherencia de las bacterias a la superficie de los implantes, y una marcada reducción de la producción *in vitro* de biopelículas.

La daptomicina ha sido aprobada para su uso en bacteriemia y EI por *S. aureus* de válvula derecha. En una dosis diaria de 6 mg/kg/d posee una eficacia equivalente al tratamiento estándar de la bacteriemia y la endocarditis por *S. aureus* con un menor riesgo de toxicidad renal. En registros observacionales posteriores a su autorización en los Estados Unidos, Europa y Latinoamérica se ha comprobado una eficacia elevada de este antibiótico para el tratamiento de la EI izquierda con independencia de su nivel de sensibilidad a los betalactámicos. También es promisorio su empleo en el tratamiento de EI de válvula protésica.

La posible aparición de resistencia durante el tratamiento, con el consiguiente fracaso clínico y bacteriológico, aunque excepcional, se ha observado con el uso de dosis de 4-6 mg/kg. Por ello se recomienda el uso de la daptomicina en dosis diarias más elevadas (8-12 mg/kg de peso) que las aprobadas por la compañía que la fabrica, para la terapia de las infecciones por *S. aureus*.

Debe recordarse que no puede utilizarse en presencia de infección pulmonar (al menos como droga única), debido a que se inactiva en presencia de surfactante; sin embargo, sí es eficaz cuando existen embolias pulmonares de origen vascular.

La daptomicina combinada con betalactámicos (cefazolina, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam y ceftriaxona) ha demostrado sinergia contra el SAMR, lo que sugiere que la combinación de daptomicina con betalactámicos resultaría útil en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*. Del mismo modo ocurre con la asociación con fosfomicina en bacteriemias persistentes por SAMR.

Como la mayoría de los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica, el linezolid posee efecto antibacteriano bacteriostático, motivo por el cual ha de reservarse su uso para casos seleccionados en el tratamiento de endocarditis. La experiencia con el linezolid en la endocarditis es escasa y se basa en la publicación de casos aislados o de estudios que la han empleado en forma compasiva. Es conveniente no emplear este fármaco como monoterapia.

Respecto de la teicoplanina, lo dicho en relación con los aspectos microbiológicos de la vancomicina se aplica para esta droga. Además, no se recomienda la utilización de teicoplanina para el tratamiento de EI por estafilococos, dado que se han referido resultados nada satisfactorios con este fármaco, lo que estaría aparentemente

relacionado con características farmacocinéticas desfavorables o impredecibles de la droga y con el desarrollo de resistencia (IIIB). Su empleo eventual debe considerarse en situaciones especiales (IIC).

### 5. Endocarditis por bacilos gramnegativos (incluidos los microorganismos del grupo HACEK)(1-10,71-73)

Dada la diversidad de microorganismos pertenecientes a este grupo capaces de ocasionar EI, se puede afirmar en líneas generales que para su tratamiento debe considerarse el empleo de betalactámicos, preferentemente asociados a aminoglucósidos. Debe tenerse en cuenta que es posible que ciertos bacilos gramnegativos (como *Pseudomonas aeruginosa*) activen mecanismos de resistencia durante el tratamiento que no se han evidenciado durante los estudios microbiológicos iniciales, con el consiguiente fallo terapéutico. En algunos casos, además, puede ser necesaria la cirugía para alcanzar el éxito terapéutico (IB). Dado que diferentes estudios clínicos han demostrado que el tratamiento combinado brinda mejores resultados, esta modalidad debe ser elegida especialmente para el tratamiento de EI por especies de *Pseudomonas*, especies de *Klebsiella* o especies de *Serratia*. En casos de EI por *Escherichia coli*, los expertos sugieren el uso de ampicilina (siempre que la cepa sea sensible) más gentamicina, o cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona, solas o combinadas con aminoglucósidos (IC). En estos casos podría contemplarse el uso de un solo fármaco para el tratamiento (IIC).

Las ureidopenicilinas (p. ej., piperacilina, asociada o no a inhibidores de betalactamasas), cefalosporinas de tercera (ceftazidima) o cuarta generación (cefepime) y los carbapenemes (imipenem) pueden ser alternativas posibles para el tratamiento (IIB). Las fluoroquinolonas asociadas a los aminoglucósidos han sido utilizadas en modelos experimentales de EI por *Pseudomonas aeruginosa*. Podría considerarse su uso en ciertas situaciones (según las características de sensibilidad y resistencia del microorganismo o la alergia a los betalactámicos) (IIB).

La administración de los aminoglucósidos debe realizarse en dosis repartidas puesto que no existen evidencias suficientes sobre ventajas que avalen el empleo de monodosis diaria (IIB).

La duración del tratamiento ATM en la EI por bacilos gramnegativos debe ser por períodos no menores de 6 semanas.

Un grupo especial, denominado grupo HACEK (especies de *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y especies de *Kingella*), incluye a bacilos gramnegativos pleomórficos, pequeños de crecimiento exigente y lento y capaces de producir betalactamasas como mecanismo de resistencia. Por ello, no se recomienda el uso de ampicilina sola hasta no tener los resultados de sensibilidad; los fármacos de elección son ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación y fluoroquinolonas.

### 6. Endocarditis por microorganismos inusuales (1-10,74-83)

#### a. Endocarditis fúngica

*Candida* y especies de *Aspergillus* son los microorganismos más frecuentes. La mortalidad es alta (> 50%). En todos los casos de endocarditis por especies de *Candida*, tanto en válvula nativa como en válvula protésica, el tratamiento debe ser en general combinado (antimicrobianos y cirugía), aunque existen algunas experiencias conservadoras con el empleo actual de antifúngicos del grupo de las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina) solos o preferiblemente combinados (con anfotericina B liposomal o fluconazol) y en caso de estar comprometidas las válvulas derechas.

La principal droga antifúngica es la anfotericina B. En dosis máxima (1 mg/kg/día) con 5-fluorocitosina o sin ella ha sido el esquema terapéutico más utilizado en la mayoría de los informes (IC). Después de 1 o 2 semanas de tratamiento antifúngico debería llevarse a cabo la cirugía. La duración total del tratamiento después de la cirugía no debe ser inferior a 6 a 8 semanas (IC). La anfotericina B liposomal (formulación lipídica de anfotericina B que permite administrar dosis más altas de esta droga con menor toxicidad durante la infusión y a largo plazo) ha sido utilizada recientemente con resultados favorables (IIB). La dosis sugerida es de 3 a 5 mg/kg/d. La duración total del tratamiento después de la cirugía no debe ser inferior a 6 semanas (IC). Cuando no se puede realizar tratamiento quirúrgico, se aconseja administrar tratamiento antifúngico supresivo de por vida, y el fármaco más utilizado para esta indicación ha sido fluconazol (IC). Se han descrito tratamientos supresivos de más de 4 años de duración con dosis de fluconazol de hasta 750 mg/día o 50 mg/kg/día en prematuros, sin efectos adversos mayores. De cualquier manera, esta modalidad debe ser evaluada cuidadosamente por el especialista en infectología junto con todo el equipo terapéutico.

La endocarditis por *Aspergillus* se puede observar tanto en válvula nativa como en válvula protésica. En la mayoría de los casos se ha administrado anfotericina B como antifúngico antes de la cirugía durante un período variable, aunque no mayor de 2 semanas, que debe reducirse en caso de insuficiencia cardíaca, disfunción valvular o vegetaciones de gran tamaño (IC). La dosis de anfotericina B no debe ser inferior a 1 mg/kg (IC) y la duración total del tratamiento, aunque no está bien establecida, no debería ser menor de 2 a 3 meses (o no menos de 2 g de anfotericina B) con el fin de disminuir el riesgo de recaída (IIB). La anfotericina B liposomal es una alternativa para emplear al igual que el voriconazol, solos o preferiblemente combinados (IIIC).

Se ha observado *in vitro* en cepas de especies de *Candida* y en algunas cepas de *Histoplasma capsulatum* una potenciación del efecto de la anfotericina B asociada con rifampicina.

La ventaja de adicionar 5-fluorocitosina o rifampicina a la terapia antifúngica en la endocarditis requiere más investigaciones.

### **b. Endocarditis por *Brucella* (84-92)**

La EI por *Brucella* requiere en general un tratamiento combinado (médico y quirúrgico) dado que la mortalidad sin tratamiento quirúrgico se estima en más del 80%, si bien se han informado resultados exitosos con tratamiento médico solamente.

El tratamiento antimicrobiano de elección se basa en la triple asociación de doxiciclina, aminoglucósidos (gentamicina, netilmicina o estreptomina) y rifampicina o cotrimoxazol, durante períodos prolongados (IIC). La doxiciclina se administra por vía oral (200 mg/d), los aminoglucósidos por vía parenteral (IV o IM), la rifampicina por vía oral (900 mg/d) y el cotrimoxazol por vía oral (480 mg/2400 mg/d de trimetoprima-sulfametoxazol, respectivamente). Suele iniciarse el tratamiento con tres fármacos las primeras 4 semanas, para luego completar el tratamiento con solo dos (8 a 12 semanas en total). El uso de estreptomina (15 mg/kg/día en dos dosis) para las primeras semanas es opcional.

La duración de la antibioticoterapia después del reemplazo valvular se establece según la evolución clínica de cada caso en particular, pero no es menor de 6-8 semanas. La caída de los títulos de anticuerpo a  $< 1:60$  se considera como éxito terapéutico.

### **c. Endocarditis por *Legionella*, *Chlamydia* y *Coxiella burnetii***

- *Legionella*: en general se trata de pacientes con válvula protésica y que adquirieron la infección en el período periquirúrgico dentro del ámbito hospitalario. El tratamiento antibiótico consiste en la asociación de eritromicina (3g/24h IV) por 2 semanas, luego continúa vía oral asociado a rifampicina (300-1200 mg/día vía oral) o ciprofloxacina (1,5 g/24 h vía oral). La duración del tratamiento debe prolongarse por lo menos 5 meses (IC). Siempre debe considerarse el tratamiento combinado médico-quirúrgico. Si bien no hay experiencia en el tratamiento de la EI por *Legionella*, la actividad bactericida de las quinolonas y, entre los macrólidos, la mayor actividad de azitromicina, ambas comprobadas al menos en el tratamiento de la neumonía, sugieren que las quinolonas en monoterapia o su asociación con el macrólido parecen alternativas razonables a las dosis elevadas de eritromicina.
- *Chlamydia*: en la mayoría de los pocos casos registrados se involucra a *Chlamydia psittaci* como agente causal de la EI, aunque algunos autores mencionan a *C. trachomatis* e incluso a *C. pneumoniae*. La combinación de tetraciclina más rifampicina por un período de 6 semanas promedio (en algunos casos seguido por períodos prolongados de tratamiento con doxiciclina, esperando el descenso en los títulos de anticuerpos) fue exitosa en aproximadamente el 70% de los casos. En casi la mitad de los pacientes se asoció el tratamiento quirúrgico (IC).
- *Coxiella burnetii*: en la mayoría de estos pacientes hay algún factor predisponente o válvula protésica como antecedente. En general se han utilizado tetraciclinas en combinación con trimetoprima-sulfametoxazol o rifampicina en períodos variables de acuerdo con el descenso de los títulos de anticuerpos (aproximadamente un año) (IB). No obstante, en aproximadamente la mitad de los casos se requirió tratamiento quirúrgico. Si bien se ha informado sobre el tratamiento exitoso de la endocarditis con ciprofloxacina y, en general, el uso de quinolonas en las formas neumónicas de la enfermedad ha sido probado, se requiere mayor experiencia para recomendar su empleo en esta situación. El tratamiento recomendado es doxiciclina (200 mg/24 h) vía oral con hidroxiquina (200-600 mg/día) vía oral (IB); con monitorización de los niveles de hidroxiquina. Otro régimen alternativo es doxiciclina más fluoroquinolonas ( $> 18$  meses de tratamiento). El tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes con inestabilidad hemodinámica ya que no hay estudios que hayan probado tener un efecto beneficioso (IC). El éxito del tratamiento es definido por la caída de los anticuerpos (antifase I títulos de IgG  $< 1:200$ , IgM e IgA  $< 1:50$ ).

## **TRATAMIENTO DE LA EI EN SITUACIONES ESPECIALES (1-10,93-116)**

### **a. Tratamiento empírico**

El tratamiento empírico de la EI es raramente necesario en las formas que se presentan de manera no aguda o cuando el paciente no reúne criterios de sepsis. La presentación aguda y grave de la enfermedad, que demanda la toma de hemocultivos y el inicio pronto del tratamiento antibiótico, se observa en el 10-20% de los casos. Por otra parte, en pacientes con hemocultivos negativos y evidencias de complicaciones (p. ej., embolias mayores o vegetaciones de gran tamaño o ambas posibilidades) está justificado el inicio del tratamiento antes de contar con los resultados de los cultivos.

La endocarditis bacteriana aguda habitualmente asienta en válvulas sanas y es ocasionada por gérmenes virulentos, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* beta-hemolítico, entre otros. La enfermedad se manifiesta en forma grave, en ocasiones fulminante, genera focos metastásicos y provoca una rápida destrucción valvular. Por este motivo se la considera una emergencia infectológica y resulta imprescindible la implementación temprana

del tratamiento adecuado. El esquema terapéutico es el mismo que el sugerido para el tratamiento de la EI con hemocultivos negativos (véase más adelante).

La elección inicial de un tratamiento empírico depende de los antecedentes de toma previa de antimicrobianos, el tipo de EI (sobre válvula nativa o prótesis valvulares) y de la frecuencia local de determinados organismos, en especial, de bacterias resistentes a los antibióticos. Este último aspecto es especialmente importante en las EI asociadas a los cuidados de la salud, cada vez más frecuentes.

### **b. EI con hemocultivos negativos (tabla 17)**

El tratamiento antibiótico sugerido para este tipo de situaciones está dirigido hacia los microorganismos que con más frecuencia causan EI, hasta tanto se definan otras causas probables. Como acuerdo general se debe considerar siempre un esquema útil para los microorganismos epidemiológicamente más relevantes. Estos son: *S. aureus*, *S. viridans*/*S. bovis*, especies de *Enterococcus* y bacilos Gram negativos (BGN) del grupo HACEK (IC).

Se recomienda administrar fármacos útiles para *Staphylococcus aureus* en las siguientes situaciones:

- tratamiento antimicrobiano previo
- EI aguda
- criterios de sepsis grave
- insuficiencia cardíaca
- evidencias de embolias periféricas
- adicción intravenosa
- lesiones cutáneas crónicas (p. ej., dermatitis, psoriasis)
- infecciones de piel y partes blandas recientes o concomitantes
- pacientes con insuficiencia renal crónica en programas de hemodiálisis
- diabéticos insulino dependientes
- antecedente reciente de infección o colonización nasal por *S. aureus*
- hospitalización reciente.

En todos los casos, la duración del tratamiento debe extenderse por un lapso no menor de 4 a 6 semanas en las EI que asientan en válvulas nativas, y de 6-8 semanas si asientan en una válvula protésica. El estado clínico del paciente, la respuesta al tratamiento y el juicio clínico definirán la duración más apropiada.

En ocasiones, cuando no existen causas que justifiquen los resultados negativos de los cultivos rutinarios (p. ej., toma previa de antimicrobianos) se deben descartar agentes menos frecuentes como microorganismos intracelulares (especies de *Bartonella*, de *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, especies de *Brucella*, *Legionella*, *Tropheryma whipplei*) microorganismos del grupo HACEK, estreptococos con deficiencias nutricionales e infecciones fúngicas (en especial por hongos filamentosos).

### **c. EI de válvulas derechas ??? AT.: discrepancia con Índice**

Este tipo de EI afecta predominantemente (aunque no exclusivamente) a pacientes con antecedentes de adicción intravenosa. Sin embargo, las modalidades de tratamiento sugeridas también pueden ser útiles para los individuos no adictos. *S. aureus* es el patógeno más frecuentemente involucrado, aunque pueden ser causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos y *Candida*, entre otros. El tratamiento empírico, especialmente en adictos y en las relacionadas con catéteres intravasculares, siempre debe incluir a *S. aureus* en su espectro. En pacientes con compromiso de lado izquierdo y en aquellos con valvulopatías preexistentes, se deben considerar las especies de *Enterococcus* y los estreptococos dentro del esquema empírico inicial.

Se ha acumulado interesante experiencia acerca del tratamiento de EI de válvulas derechas por *S. aureus* sensible a la metilicina, con fármacos de administración oral y por períodos cortos (2 semanas).

- Esquema de 2 semanas:

Puede indicarse en pacientes con EI por SAMS que presentan buena respuesta terapéutica, en ausencia de supuración pleuropulmonar o de algún otro órgano, ausencia de prótesis valvular o compromiso del lado izquierdo, vegetaciones < 20 mm y ausencia de inmunocompromiso.

Cefalotina 1,5 a 2 g IV cada 4 horas con o sin gentamicina 1 mg/kg cada 8 horas (ajustar según función renal) durante 2 semanas (IB).

Otros autores han sugerido que en este régimen combinado puede utilizarse solo una semana de gentamicina con igual eficacia y menor toxicidad (IB).

- Esquema de 4-6 semanas:

Si hay supuración pleuropulmonar o de algún otro órgano, el paciente es portador del VIH; si aparecen evidencias de vegetaciones en el ecocardiograma > 20 mm o compromiso del lado izquierdo, el tiempo recomendado es de 4 a 6 semanas (IA).

Cefalotina 1,5 a 2 g IV cada 4 horas durante 4 semanas más gentamicina 1 mg/kg/8 horas durante 3 a 5 días (IA).

Para el tratamiento de EI derecha por *S. aureus* sensible a la metilicina y en pacientes alérgicos a los beta-lactámicos no es conveniente emplear glucopéptidos (teicoplanina o vancomicina), ya que han mostrado menor

eficacia y mayor tasa de fallo clínico y bacteriológico. Es preferible emplear otros fármacos disponibles como la daptomicina (6 mg/kg/d), que ha sido aprobada para su uso en EI del lado derecho causada por SAMS o SAMR (IA).

▪ Esquema de 4 semanas vía oral:

En pacientes adictos intravenosos con EI, con estricta monitorización del cumplimiento y con sensibilidad probada a ambos antibióticos, puede utilizarse ciprofloxacina 750 mg VO cada 12 horas más rifampicina 300 mg VO cada 12 horas durante 4 semanas (IIB).

En caso de estar involucrados otros microorganismos, los esquemas de tratamiento son similares a los indicados para pacientes no adictos intravenosos.

#### **d. EI en pacientes con infección por VIH**

Varios trabajos sugieren que algunos organismos inusuales podrían ser más comunes en personas adictas a drogas intravenosas (ADIV) con infección por VIH. En estos casos se recomienda utilizar los esquemas sugeridos para pacientes VIH negativos (IC).

En pacientes con infección por VIH es común la endocarditis trombotica no bacteriana o marántica, en cualquiera de las válvulas (aunque la más frecuentemente afectada es la tricúspide).

No existen recomendaciones especiales para el tratamiento de los pacientes HIV + con EI y solo se describe mayor mortalidad en aquellos pacientes con inmunosupresión grave.

La EI puede ocurrir particularmente si el paciente es ADEV; *S. aureus* es el microorganismo hallado con más frecuencia, en especial el SAMR, por lo que –de ser necesario un tratamiento ATB empírico– debe cubrir este germen. El tratamiento en tales casos es similar al indicado para los adictos intravenosos VIH negativos (IB). De igual modo, en el caso de pacientes VIH positivos no adictos intravenosos con EI por *S. aureus*, deben seguirse las mismas recomendaciones de tratamiento indicadas para pacientes VIH negativos (IB).

En esta población, se observan con mayor frecuencia, también, EI polimicrobianas, con aislamiento de BGN y hongos.

El tratamiento empírico habitual es con vancomicina 15-20 mg/kg/dosis cada 8/12 horas. También puede emplearse la daptomicina 8-10 mg/kg/día en 1 sola dosis diaria. Es interesante destacar que la daptomicina no presenta metabolismo a nivel del complejo CYP450, por lo cual no existen problemas de interacción con los antirretrovirales (p. ej., inhibidores de la proteasa).

#### **e. EI en el embarazo (IC)**

El uso de fármacos durante el embarazo constituye una situación especial. El potencial efecto teratogénico sobre el feto y la probabilidad de efectos adversos graves obliga a una selección cautelosa de los distintos agentes terapéuticos. Por otro lado, las alteraciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo pueden alterar la farmacocinética de muchas drogas, lo que posiblemente determinaría cambios en las dosis de antibióticos usualmente recomendadas. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos cambios no están del todo claras.

La EI no es una enfermedad relacionada con el embarazo. Dado que se trata de un evento poco común durante la gestación, no existen datos suficientes que demuestren una mayor morbilidad y mortalidad por EI en embarazadas.

Es probable que algunos agentes etiológicos se observen con mayor frecuencia en embarazadas, como *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocitogenes* por ejemplo. Sin embargo, los fármacos utilizados para el tratamiento no difieren de los empleados en personas no embarazadas.

No se dispone de ensayos terapéuticos sobre EI durante la gestación que permitan comparar la eficacia de diferentes esquemas antibióticos. Como regla general, se prefieren los betalactámicos por ser los agentes más inocuos y mejor estudiados.

En caso de utilizar drogas menos seguras como los aminoglucósidos, se recomienda medir los niveles séricos. Las drogas con características dudosas en cuanto a la seguridad de su empleo durante el embarazo, solo deben utilizarse si se demuestra un claro beneficio y no existe otra alternativa (IC).

#### **f. EI en los niños (IC)**

Existe poca evidencia bibliográfica sobre el tratamiento de la EI en neonatos y niños mayores. Los regímenes de tratamiento son adaptaciones de los esquemas recomendados para pacientes adultos. En general, los tratamientos son igualmente eficaces tanto en niños como en adultos.

La cefalotina suele utilizarse con más frecuencia que la cefazolina, simplemente porque no existe experiencia suficiente con este último fármaco. La ceftriaxona no suele indicarse a los neonatos, pues compete con la albúmina y puede ocasionar ictericia.

En cuanto a los aminoglucósidos, se prefiere gentamicina en vez de estreptomina por su menor toxicidad ótica.

La anfotericina B suele ser mejor tolerada en el niño que en el adulto y se debe administrar en dosis crecientes. La duración del tratamiento se desconoce, pero se recomienda una dosis total acumulada de entre 20 y 50 mg/

kg/peso. Solo se utiliza la 5-fluorocitosina si puede dosarse la droga en sangre, puesto que es altamente tóxica para la médula ósea.

Las dosis sugeridas para el tratamiento de la EI en niños y neonatos se detallan en las Tablas 16 y 17.

### g. EI y anticoagulación

El uso empírico de anticoagulantes fue introducido en el pasado con el objetivo de mejorar la penetración del antibiótico en las vegetaciones. Pero al informarse una alarmante cifra de hemorragias cerebrales, esta práctica fue abandonada.

Sin embargo, todo paciente con indicación previa de anticoagulación por vía oral, ya sea por tener una válvula protésica o en presencia de fibrilación auricular, debe continuar con la terapéutica anticoagulante indicada. Si se tiene en cuenta que se trata de pacientes con alto riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC), debe mantenerse el rango terapéutico en el nivel inferior recomendado (Razón Internacional Normatizada o RIN) con controles estrictos y frecuentes (IIC). Aunque algunos autores sugieren reemplazar los anticoagulantes orales por la heparina, con el fin de facilitar el manejo en caso de ser necesaria una eventual cirugía de emergencia, se debe tener en cuenta que el efecto de los primeros puede ser revertido eficientemente en forma inmediata con el uso de plasma fresco congelado o de concentrados protrombínicos.

Existen controversias acerca de la conducta para seguir en el caso de un paciente con EI que recibe anticoagulantes y sufre un evento cardioembólico en el SNC. Según las recomendaciones del Cerebral Embolism Study Group, si la tensión arterial del paciente se encuentra dentro del rango normal y se excluye la presencia de una hemorragia en el SNC dentro de las 24 a 48 horas del momento del episodio embólico, puede reinstaurarse la terapéutica anticoagulante. En presencia de infartos cerebrales de gran extensión, es prudente esperar 7 días.

### TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA EI (115-121)

A pesar de su baja frecuencia, la EI genera costos elevados pues requiere tratamiento antibiótico por tiempo prolongado, administrado por vía parenteral y habitualmente en el ámbito hospitalario.

En el caso de pacientes con EI y bajo riesgo de complicaciones, la principal razón para prolongar el tiempo de internación es la administración de antibióticos parenterales. El tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio (TAPA) disminuye significativamente los costos del tratamiento.

El TAPA es una modalidad que ha ganado progresivamente gran aceptación, pues permite reducir el tiempo de internación de un gran número de pacientes con EI. Cuando se evalúa si un paciente con EI es posible candidato

Tabla 16. Grupo HACEK

Ampicilina** +	12 g/día en 6 dosis	4 semanas	IB	Solo en pacientes con sensibilidad a ampicilina confirmada y sin alteración de la función renal o del VIII par craneal.
Gentamicina	3 mg/kg/d en 3 dosis	4 semanas	IB	
Ceftriaxona##	2 g/día, en 1 dosis	4 semanas	IB	
Ampicilina-sulbactam**	12 g/día, en 4 dosis	4 semanas	IIB	Pueden utilizarse otras cefalosporinas de 3.ª generación como cefotaxima
Ciprofloxacina	400 mg c/8-12 h	4 semanas	IIC	Solo p aquellos pacientes alérgicos a β-lactámicos. Puede reemplazarse por levofloxacina o moxifloxacina

Referencias: IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la *clearance* (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la *clearance* de creatinina real.

\*\* En pacientes con alergia menor a la penicilina puede considerarse el uso de cefalosporinas de tercera generación (IIC). Si existe alergia mayor, podría considerarse el uso de fluoroquinolonas asociadas a aminoglucósidos (IIC).

# Debe extenderse por no menos de 6 semanas en caso de EI de válvula protésica.

## La ceftriaxona IM debe repartirse 1 g en cada aplicación, en distinto sitio. No es conveniente administrar 2g juntos en el mismo lugar.

Tabla 17. El con hemocultivos negativos

Estructura comprometida	Esquema	Dosis*	Duración	Clase/Evidencia	Comentarios
Válvula nativa	Ampicilina-sulbactam +	12 g/día en 4 dosis	4-6 semanas	IIC	
	Gentamicina	3 mg/kg/día en 3 dosis	4-6 semanas		
	Vancomicina (1) o Daptomicina	15-20 mg/kg/dosis** c/8-12 h 6 mg/kg/d (El derecha) 8-10 mg/kg/d (El iz- quierda)	4-6 semanas 4-6 semanas		Pacientes alérgicos a β-lactámicos o aquellos con sospecha de infección por SAMR
	+			IIC	
Válvula protésica temprana (< 1 año)	Gentamicina	3 mg/kg/día en 3 dosis	4-6 semanas 6 semanas		La gentamicina puede ser reemplazada por cefalosporinas de 3.ra o 4.a generación o fluoroquinolonas
	Vancomicina (1) o Daptomicina	15-20 mg/kg/dosis** c/8-12 h 6 mg/kg/d (El derecha) 8-10 mg/kg/d (El iz- quierda)	6 semanas		Puede agregarse cefalosporinas de 3ra o 4ta generación o fluoroquinolonas.
	+			IIC	
	Gentamicina +	3 mg/kg/día en 3 dosis 10-20 mg/kg/d (hasta 1200 mg/d) en 2-3 dosis	2 semanas 6 semanas		
Válvula protésica tardía (> 1 año)	Rifampicina				Igual esquema que para válvula nativa

**Referencias:** IV: intravenosa; IM: intramuscular.

\*Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis de los betalactámicos deben calcularse según el peso corporal ideal. Las dosis siempre deben ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina en aquellos pacientes con disfunción renal. En los pacientes críticos, con más de 14 días de internación en terapia intensiva, es conveniente obtener la clearance de creatinina real.

\*\* Los niveles séricos de vancomicina en el valle deben alcanzar los 15-20 mg/L.

(1)El uso de vancomicina debe restringirse a:

- pacientes estables clínicamente, sin fármacos vasoactivos
- sin evidencia de complicaciones locales o a distancia
- sin antecedentes de haber recibido vancomicina previa (en los últimos 30 días)
- ausencia de deterioro renal o de uso de otros fármacos con potencial de nefrotoxicidad asociada, o de ambos.

# Debe chequearse CPK en forma semanal, reducir la dosis o cambiar el fármaco si hay síntomas (p. ej., mialgias) o ↑ CPK 5 veces por encima de su valor normal máximo.

para un programa de TAPA, debe considerarse cuidadosamente el riesgo de complicaciones, principalmente el fallo cardíaco y las embolias. El examen clínico y los hallazgos ecocardiográficos son las herramientas que mejor permiten evaluar dichos riesgos, puesto que los considerados candidatos para el TAPA son aquellos pacientes con bajo riesgo de complicaciones, lo que supone una cuidadosa evaluación previa. Cuando se decide el ingreso de un paciente con EI a un programa de TAPA, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Los pacientes con compromiso de la válvula aórtica presentan insuficiencia cardíaca con mayor frecuencia.
- Las EI de válvulas izquierdas tienen mayor riesgo de embolias sistémicas, particularmente aquellas que asientan en la válvula mitral (y el riesgo es mayor aún cuando la vegetación se encuentra adherida a la valva anterior).
- Algunos microorganismos se asocian con mayor riesgo de embolias (p. ej., *Staphylococcus aureus*, especies de *Candida* y el grupo HACEK).
- La administración del tratamiento antibiótico disminuye significativamente el riesgo de embolias.

**Tabla 18.** Dosis de ATM para niños con EI

Tipo de ATM	Dosis/kg de peso	Intervalo entre dosis
Penicilina G sódica	200.000-300.000 UI	4 horas
Ampicilina	200-300 mg	4 a 6 horas
Cefalotina	100-150 mg	6 horas
Ceftriaxona	75-100 mg	12 a 24 horas
Gentamicina	3-7,5 mg	8 horas
Rifampicina	20 mg	12 horas
Vancomicina	30-60 mg	6 a 12 horas
Anfotericina B	0,5-1 mg	24 horas
Fluconazol	12 mg/kg	12 horas

**Tabla 19.** Dosis en mg/kg e intervalos entre dosis de los ATM para el tratamiento de la EI en los recién nacidos

Tipo de ATM Edad (días)	Peso (g)			
	≤ 2000		> 2000	
	0-7	8-28	0-7	8-28
	Dosis (mg/kg)			
Ampicilina	50 c/12 h	50 c/8 h	50 c/8 h	50 c/6 h
Cefalotina	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/8 h
Cefotaxima	50 c/12 h	50 c/8 h	50 c/12 h	50 c/8 h
Gentamicina	2,5 c/18-24 h	2,5 c/12 h	2,5 c/12 h	2,5 c/12 h
Rifampicina	¿?	¿?	10 c/24 h	20 c/24 h
Vancomicina*	15 c/24 h	10 c/12 h	10 c/8 h	10 c/8 h
Anfotericina B**	0,5-1 c/24 h	0,5-1 c/24 h	0,5-1 c/24 h	0,5-1 c/24 h

\* Las dosis no han sido establecidas con exactitud para los niños que pesan menos de 2000 g. Deben obtenerse niveles pico de 25 µg/mL cuando el niño pesa 2000 g, y de 30 µg/mL cuando pesa más de 2000 g.

\*\* Las dosis son estimativas.

**Tabla 20.** Parámetros de laboratorio que deben controlarse semanalmente\*

ATM	Hemograma	Creatinina	Otros
Betalactámicos	2	2	
Aminoglucósidos	2	3	Audiometría si es necesario. Concentraciones séricas si es necesario.
Glucopéptidos	2	2	Concentraciones séricas si es necesario.
Rifampicina	1	2	Hepatograma 2 veces por semana.
Anfotericina B	2	3	Ionograma (potasio y magnesio) 3 veces por semana.

\*La frecuencia de las determinaciones puede ser menor en caso de pacientes que reciben tratamiento ambulatorio o mayor en caso de pacientes que se encuentran gravemente enfermos, o diferente según el criterio del médico tratante.

Entonces, pueden ser incluidos en un programa de TAPA los pacientes que cumplan todos los criterios siguientes:

- EI en válvula nativa producida por estreptococos sensibles a penicilina (IB)
- Estabilidad hemodinámica, sin evidencias de insuficiencia cardíaca congestiva (IB)
- Vegetaciones ≤ 10 mm (IIB)
- Sin enfermedades concomitantes o en su caso compensadas (IB)
- Entorno familiar apto y características del hogar adecuadas para el TAPA (IC)
- Características psicológicas adecuadas para enfrentar eventuales complicaciones (IC).

Por otra parte, no deben ser incluidos en un programa de TAPA los pacientes con EI y alguna de las siguientes características:

- Insuficiencia aórtica grave (IB)
- Alteraciones del sistema de conducción (IB)
- Hallazgos ecocardiográficos asociados con mayor riesgo de complicaciones como ruptura de cuerda tendinosa o cierre prematuro de la válvula mitral (IB)
- Compromiso neurológico (IB)
- Embolias recurrentes (IB)
- Hemocultivos persistentemente positivos (IB).

La selección de pacientes con EI para un programa de TAPA es dificultosa dado que pueden ocurrir complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, como insuficiencia cardíaca congestiva, embolias sistémicas, arritmias o ruptura de un aneurisma micótico durante el curso de un tratamiento antibiótico adecuado. En relación con este punto, el Comité de Fiebre Reumática, Endocarditis Infecciosa y Enfermedad de Kawasaki de la Asociación Americana de Cardiología, señala que "...el tratamiento con internación no previene estos riesgos, y el tratamiento ambulatorio no los incrementa..."

Se recomienda que la evaluación inicial y el comienzo del tratamiento antibiótico se realicen mientras el paciente se encuentra internado. Una vez que se ha logrado la estabilidad clínica, el tratamiento puede continuar bajo la modalidad de TAPA (IB). Existe escasa experiencia en cuanto al tratamiento de EI con TAPA desde el inicio y, en general, no se recomienda su implementación (IIIB).

Los modelos de TAPA que pueden emplearse son:

- a) visita del equipo de salud al domicilio del paciente
- b) visita del paciente al hospital de día, o
- c) autoadministración de los antibióticos.

Con respecto al TAPA de EI por microorganismos diferentes de estreptococos sensibles a la penicilina o en válvulas protésicas o ambos, es necesario recordar que existe escasa experiencia con esta modalidad en tales situaciones (IIIB). Los pacientes con EI producidas por *Staphylococcus aureus*, microorganismos del grupo HACEK, *Candida*, enterococo o EI de válvula protésica tienen mayor riesgo de complicaciones intratratamiento, y es por eso que nunca debe implementarse el TAPA desde el inicio.

Solo pueden ser incluidos en un programa de TAPA los pacientes que se encuentran estables luego de haber cumplido al menos dos semanas de tratamiento antibiótico y que han sido seleccionados por tener bajo riesgo de complicaciones (IIIB).

La monitorización médica es esencial para el éxito del tratamiento. El enfermero debe evaluar diariamente al paciente a fin de descartar signos o síntomas que sugieran complicaciones, y el médico debe evaluar al paciente al menos tres veces por semana (IC).

Los controles de laboratorio deben ajustarse al perfil de toxicidad del tratamiento antibiótico utilizado (IB). La frecuencia de control ecocardiográfico y electrocardiográfico se sugiere al menos semanal (IIB) aunque queda a criterio del grupo médico tratante la modalidad de seguimiento con imágenes y su frecuencia (IIIC).

## Duración del tratamiento antibiótico de la EI en pacientes sometidos a reemplazo valvular

### El de válvula nativa

Una vez realizado el reemplazo valvular, deben enviarse muestras tanto para cultivo como para estudios anatómopatológicos. La estrategia sugerida según los resultados obtenidos es la siguiente (IIC):

- a. Cultivos intraoperatorios negativos y anatomía patológica que no evidencia microorganismos:
  - si el paciente recibió un ciclo completo de ATM, el tratamiento luego de la cirugía no debe extenderse más allá de 7 a 14 días.
  - si el paciente aún no recibió un ciclo completo de tratamiento, debe completarlo considerando los días previos al reemplazo valvular y según el germen en cuestión.
- b. Cultivos intraoperatorios positivos o anatomía patológica que evidencia la presencia de microorganismos, o ambos procedimientos: se considera el día 0 (cero) de tratamiento al día de la cirugía de reemplazo valvular, independientemente del tiempo que haya recibido ATM antes de la intervención quirúrgica.

### El de válvula protésica

Los pacientes que requieren reemplazo valvular deben recibir tratamiento durante 6 semanas a partir del momento de la cirugía, independientemente del resultado de los cultivos y la anatomía patológica de las muestras obtenidas en el acto operatorio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler VG Jr, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and Intra-vascular Infections. In: Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York, USA: Churchill Livingstone;2010:1067-1126.
2. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. JAMA. 1995;274:1706-13.

3. Baldassarre JS, Kaye D. Principles and overview of antibiotic therapy. In: Kaye D. *Infective Endocarditis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, USA: Raven Press;1992:169-90.
4. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*. 1998;98:2936-48.
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison ML, et al. 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;111:3167-84.
6. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
7. Nacinovich FM, Navia DO, Carbone E, Stambouliau D. Las diez reglas fundamentales para el tratamiento de la endocarditis infecciosa. In: Cámara MI, Alonzo C, Romani A, Madoery C. *Avances en Medicina 2000*. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Medicina;2000:55-72.
8. Cabell CH, Wang A. Current Treatment Options for Patients with Endocarditis: The Evolving Indications for Cardiac Surgery. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004;6:441-9.
9. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo xxi: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. doi:10.1016/j.eimc.2011.11.005
10. Alvarez Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2012;72:447-70.
11. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2398-402
12. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, et al. Predictors of high vancomycin MIC values among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1138-41.
13. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3315-20.
14. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 37:202-9.
15. Le T, Bayer A. Combination antibacterial therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:615.
16. Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *JAC* 2002;49:437.
17. Falagas ME, Matthaïou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:639-47.
18. Wayne, PA. CLSI document M100-S17: CLSI, 2007.
19. Deresinski S. Vancomycin in Combination with Other Antibiotics for the treatment of Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections *Clin Infect Dis* 2009;49:1072-9.
20. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr. R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98.
21. Roberts RB. Streptococcal endocarditis: the viridans and beta haemolytic streptococci. In: Kaye D. *Infective endocarditis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, USA: Raven Press;1992:191-208.
22. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15;44:1585-92.
23. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd, Giuliani ER, Geraci JE. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 1981;245:360-3.
24. Roberts SA, Lang SDR, Ellis Pegler RB. Short course treatment of penicillin susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamicin. *Infect Dis Clin Pract*. 1994;2:191-4.
25. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*. 1992;267:264-7.
26. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 1995; 21:-1406-10.
27. Stambouliau D, Carbone E, Lorenzo L. Ceftriaxone followed by oral amoxicillin in the treatment of penicillin susceptible streptococcal endocarditis [abstract]. Presented at the 4<sup>th</sup> International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. Switzerland; 1997: may 22-24.
28. Sexton D, Tenebaum M, Wilson W. Ceftriaxone once daily for four weeks vs ceftriaxone plus gentamicin for 2 weeks for the treatment of penicillin-susceptible streptococcal endocarditis (abstract no 157). Presented at the 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. New Orleans; 1996: sep 18-20.
29. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:507-21.
30. Watanakunakorn C. Endocarditis due to beta-hemolytic streptococci. *Chest*. 1992;102:333-4.
31. Baddour LM. Infective endocarditis caused by beta-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis*. 1998;26:66-71.
32. Smyth EG, Pallett AP, Davidson RN. Group G streptococcal endocarditis: two case reports, a review of the literature and recommendations for treatment. *J Infect*. 1988;16:169-76.
33. Gallagher PG, Watanakunakorn C. Group B streptococcal endocarditis: report of seven cases and review of the literature, 1962-1985. *Rev Infect Dis*. 1986;8:175-88.
34. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis*. 1998;26:165-71.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*—United States, 2006-2007. *MorbMortal Wkly Rep*. 2008; 57:1353-7.
36. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis and treatment of pneumococcal endocarditis in Adults. *Clin Infect Dis* 2002; 35:130-9.

37. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, Lyons RW. **An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome.** *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:191-200.
38. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. **Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis.** *Ann Intern Med*. 1984;100:816-23.
39. Eliopoulos GM. **Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis.** *Infect Dis Clin North Am*. 1993;7:117-33.
40. Lavoie SR, Markowitz SM. **Multidrug-resistant Enterococcus faecalis: A new therapeutic challenge.** *Infect Med*. 1993;43-9.
41. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. **Management of multidrug-resistant enterococcal infections.** *Clin Microbiol Infect* 2010;16:555-62
42. Cervera C, Castañeda X, Pericas JM, Del Río A, de la Maria CG, Mestres C, et al. **Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci.** *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38: 365-70.
43. Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Etenza J. **Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due susceptible and multidrug resistant enterococci.** *JAC* 2006; 58:1208-14
44. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. **Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against Enterococcus faecalis.** *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 1984-7.
45. Gavalda J, Torres C, Tenorio C, Lopez P, Zaragoza M, Capdevila JA, et al. **Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to Enterococcus faecalis strains highly resistant to aminoglycosides.** *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:639-46.
46. Gavalda J, Onrubia PL, Gomez MT, Gomis X, Ramirez JL, Len O, et al. **Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to Enterococcus faecalis with no highlevel resistance to aminoglycosides.** *J Antimicrob Chemother*. 2003;52: 514-7.
47. Olaison L, Schadewitz K. **Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used?** *Clin Infect Dis*. 2002 ;34:159-66.
48. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, et al. **Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone.** *Ann Intern Med*. 2007;146:574-9.
49. Miro JM, Pericas JM, Del Río A. **A New Era for Treating Enterococcus faecalis Endocarditis: Ampicillin Plus Short-Course Gentamicin or Ampicillin Plus Ceftriaxone: That Is the Question!** *Circulation*. 2013;127:1763-66.
50. Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. **Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of Enterococcus faecium.** *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2611-6.
51. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, et al. **Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study.** *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:449-52.
52. Canton R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. **A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence?** *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1126-36.
53. Espersen F, Frimodt-Moller N. **Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases.** *Arch Intern Med*. 1986;146:1118-21.
54. Karchmer AW. **Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy.** *Am J Med*. 1985;78:116-27.
55. Chambers HF. **Short-course combination and oral therapies of Staphylococcus aureus endocarditis.** *Infect Dis Clin North Am*. 1993;7:69-80.
56. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. **Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis.** *Ann Intern Med*. 1991;115:674-80.
57. Korzeniowski O, Sande MA. **Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study.** *Ann Intern Med*. 1982;97:496-503.
58. Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, DiNubile MJ, Karchmer AW. **Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Clinical and microbiologic features.** *Am J Med*. 1987;83:619-25.
59. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. **Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy.** *Ann Intern Med*. 1983;98:447-55.
60. Whitener C, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. **Endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Microbiologic, epidemiologic, and clinical considerations.** *Infect Dis Clin North Am*. 1993;7:81-96.
61. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. **Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis.** *Ann Intern Med* 1991;115:674-80.
62. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. **Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by Staphylococcus aureus.** *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2463-7.
63. Cosgrove SE, Vigilani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. **Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic.** *Clin Infect Dis* 2009; 48:713-21.
64. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. **Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia.** *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3039-47.
65. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. **Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus.** *N Engl J Med* 2006; 355:653-65.
66. Levine DP, Lamp KC. **Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry.** *Am J Med* 2007;120:S28-33.
67. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. **Daptomycin activity against Staphylococcus aureus following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations.** *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:831-36.
68. Gould IM. **Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against Staphylococcus aureus.** *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31(Suppl. 2): 1-9.
69. Pea F, Viale P. **Is the minimum inhibitory concentration of vancomycin an infallible predictor of the clinical outcome of Staphylococcus aureus bacteremia treated with vancomycin?** *Clin.Infect. Dis*. 2009;4: 642-3.
70. Appelbaum PC. **Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA).** *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007;5:398-408.
71. Brouqui P, Raoult D. **Endocarditis due to rare and fastidious bacteria.** *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:177-207.
72. Siller KA, Johnson Jr WD. **Unusual bacterial causes of endocarditis.** In: Kaye D. *Infective Endocarditis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, USA: Raven Press; 1992: 265-97.
73. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine DP, et al. **The International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Non-HACEK Gram-Negative Bacillus Endocarditis.** *Ann Intern Med*. 2007; 147: 829-35.

74. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 662-78.
75. Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med*. 1997;103:25-32.
76. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis*. 2001;32:50-62.
77. Melgar GR, Nasser RM, Gordon SM, Lytle BW, Keys TF, Longworth DL. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:94-103.
78. Baddour LM. Long-term suppressive therapy for fungal endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1338-40.
79. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. Candida prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1996;22:262-7.
80. Czwerniec FS, Bilsker MS, Kamerman ML, Bisno AL. Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. *Am J Med*. 1993;94: 545-6.
81. Penk A, Pittrow L. Role of fluconazole in the long-term suppressive therapy of fungal infections in patients with artificial implants. *Mycoses*. 1999;42 Suppl 2:91-6.
82. Melamed R, Leibovitz E, Abramson O, Levitas A, Zucker N, Gorodisher R. Successful non-surgical treatment of *Candida tropicalis* endocarditis with liposomal amphotericin-B (AmBisome). *Scand J Infect Dis*. 2000;32:86-9.
83. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, et al. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:519-29.
84. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 1993; 7: 135-52.
85. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs*. 1997;53:245-56.
86. Bertrand A, Lepeu G, Jonquet O, Janbon F, Jourdan J. *Brucella melitensis* endocarditis. Clinical and immunological features. *Sem Hop*. 1982;58:275-9.
87. Romero Vivas J. Endocarditis brucelar. En: Baquero F, Buzón L. Encuentro internacional sobre brucelosis. Madrid 85;1986: 75-82.
88. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clerc JL, Zech F, Thys JP. *Brucella* endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis*. 1990;12:740-4.
89. Peri TM, Belter LF. Brucellosis and Heart disease. II Fatal brucellosis: a review of the literature and report of new cases. *Am J Pathol*. 1960;36:673-99.
90. Pazderka E, Jones JW. *Brucella abortus* endocarditis: successful treatment of an infected aortic valve. *Arch Intern Med*. 1982;142:1567-8.
91. Fernandez-Guerrero ML, Martinell J, Aguado JM, Ponte MC, Fraile J, de Rabago G. Prosthetic valve endocarditis caused by *Brucella melitensis*. A report of four cases successfully treated with tetracycline, streptomycin, and sulfamethoxazole and trimethoprim plus valve replacement. *Arch Intern Med*. 1987;147:1141-3.
92. Cohen N, Golik A, Alon I, Zaidenstein R, Dishi V, Karpuch J, et al. Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. *Clin Cardiol*. 1997; 20:291-4.
93. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briançon S, Leport C, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis*. 1995;20:501-6.
94. Oakley CM. The medical treatment of culture-negative infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl B:90-3.
95. Ali AS, Trivedi V, Lesch M. Culture-negative endocarditis—a historical review and 1990s update. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;37:149-60.
96. Kupferwasser LI, Bayer AS. Update on culture-negative endocarditis. *Curr Clin Top Infect Dis*. 2000;20:113-33.
97. Smilack JD, Horn VP. Acute infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 1984;2:201-10.
98. Mate I, Larrea JL, Sanchez A, Merino JL, Mesa JM, Sobrino JA. [Indications and surgical techniques in the acute phase of infective endocarditis] *Rev Esp Cardiol*. 1998;51 Suppl 2:86-91.
99. Cunha BA, Gill MV, Lazar JM. Acute infective endocarditis. Diagnostic and therapeutic approach. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:811-34.
100. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, Sánchez-Porto A, Pérez-Guzmán E, González-Serrano M, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:559-64.
101. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med*. 1988;109:619-24.
102. DiNubile MJ. Abbreviated therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in injecting drug users: the time has come? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:533-4.
103. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet*. 1989;2:1071-3.
104. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:79-87.
105. Heldman AW1, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996; 101: 68-76.
106. Dajani AS. Infective endocarditis. In: Kaplan SL. *Current Therapy in Pediatric Infectious Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. St Louis, USA: Mosby-Year Book. 1993:129-33.
107. Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr*. 1993;122:847-53.
108. Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke*. 1990;21:993-9.
109. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke*. 1990;21:695-700.
110. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. Cerebral Embolism Study Group. *Arch Intern Med*. 1987;147:636-40.
111. Bush LM, Johnson CC. Clinical syndromes and diagnosis. In: Kaye D. *Infective Endocarditis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, USA: Raven Press;1992:99-124.
112. Francioli PB. Complications of infective endocarditis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. *Infections of the Central Nervous System*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers;1997:523-53.
113. Chun JY, Smith W, Halbach VV, Higashida RT, Wilson CB, Lawton MT. Current multimodality management of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2001;48:1203-13.
114. Nacinovich F, Stryjewski M, Falagas M. Mycotic aneurysms. In *Gorbach's 5-Minute Infectious Diseases Consult*, 2<sup>nd</sup> ed. Williams and Wilkins. 2012; 276-277.

115. Williams DN, Rehm SJ, Tice AD, Bradley JS, Kind AC, Craig WA. Practice Guidelines for community-based parenteral anti-infective therapy. *Clin Infect Dis*. 1997;25:787-801.
116. Stamboulian D. Outpatient treatment of endocarditis in a clinic-based program in Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:648-54.
117. Francioli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 1993;7:97-115.
118. Stamboulian D1, Bonvehi P, Arevalo C, Bologna R, Casseti I, Scilingo V, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 2:S160-3.
119. Sexton DJ1, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1470-4.
120. Francioli PB, Stamboulian D. Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 1998;4 Suppl 3:S47-S55.
121. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:203-9.

## Comisión de Tratamiento Quirúrgico

- Introducción
- Recomendaciones de la cirugía en la endocarditis infecciosa en actividad
- Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa en actividad
- Técnicas quirúrgicas
- Formas especiales
- Tratamiento de las complicaciones extracardíacas de la endocarditis infecciosa

### 1. INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los pacientes con EI *en actividad* necesitan ser tratados con antibióticos (ATB) y medidas de soporte. Sin embargo, si surgen complicaciones o el tratamiento médico no es eficaz, se debe recurrir al tratamiento quirúrgico. En aquellos pacientes con descompensación cardíaca derivada de la lesión valvular, fracaso de la terapéutica con ATB y/o con embolias recurrentes se hace necesario pensar en la reparación o el reemplazo valvular (1). Una vez curada la endocarditis infecciosa sin necesidad de tratamiento quirúrgico durante la etapa activa, la indicación de cirugía valvular dependerá de la gravedad de la lesión residual (2). Recientemente han aparecido modificaciones en las recomendaciones de los Consensos de los Estados Unidos de Norteamérica (4) y Europa (3). Es destacable señalar que, principalmente en las guías europeas, en el tratamiento quirúrgico se establece el **momento** para este, junto a la clase y nivel de evidencia respectivos. Por ello nos pareció oportuno revisar nuestras recomendaciones al respecto a la luz de los nuevos hallazgos.

El momento adecuado para indicar el tratamiento quirúrgico en plena actividad infecciosa suele ser controvertido. A pesar de que la influencia favorable de la cirugía temprana en la EI se sostiene desde hace tiempo, aún no fue demostrada con certeza debido a la falta de estudios controlados aleatorizados (5,6). Por lo tanto, los resultados de los estudios disponibles deben interpretarse con reservas (6). En los últimos años, para tratar de superar esta limitación se efectuaron ensayos prospectivos utilizando el denominado *score* (puntaje) de "propensión" con el fin de comparar cirugía y tratamiento médico con resultados conflictivos (7-13). De todas maneras, existe un acuerdo general en que el pronóstico es mejor cuando la cirugía se realiza tempranamente, dado que la destrucción del tejido cardíaco, junto al deterioro del estado general, aumenta los riesgos de la intervención (5). Esta situación no presenta grandes dudas cuando existe insuficiencia cardíaca aguda mal tolerada, pero es más controvertida en las complicaciones embólicas o en la infección persistente.

Dado que la mortalidad operatoria en plena actividad infecciosa es sensiblemente mayor que la de los pacientes operados sin infección, una indicación temprana inadecuada tiene mayor riesgo. Por otro lado, un retraso en la indicación con la intención de esterilizar la válvula puede llegar a provocar consecuencias catastróficas especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia aórtica o mitral aguda grave. La decisión de realizar la cirugía en plena actividad infecciosa depende, en general, del estado hemodinámico del paciente y en menor medida de la inflamación microbiana. La infección persistente, definida por la presencia de bacteriemia continua durante 10 días en ausencia de otro foco infeccioso extracardíaco, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado, constituye una situación en la que también debe considerarse la cirugía (4,5,14-15).

El absceso perivalvular determina una indicación quirúrgica, aunque existen casos excepcionales que se curaron con antibióticos solamente. En la endocarditis fúngica, el reemplazo valvular asociado a la terapéutica con anfotericina B debe realizarse lo más tempranamente posible, con el fin de reducir la incidencia de embolización y la alta mortalidad que presenta con tratamiento médico. Existen pruebas que muestran un mayor riesgo de complicaciones con vegetaciones mayores de 10 mm, especialmente las localizadas sobre la válvula mitral. Sin embargo, la demostración de una vegetación por ecocardiografía no es por sí misma indicación de cirugía. La presencia de émbolos recurrentes en un paciente con vegetaciones demostrables y tratamiento antibiótico

adecuado es para la mayoría de los autores una indicación quirúrgica. La endocarditis sobre válvula protésica comparada con la de válvula nativa es siempre más difícil de erradicar con tratamiento médico, especialmente las formas tempranas que requieren, en su gran mayoría, tratamiento quirúrgico (1,15-18).

## 2. RECOMENDACIONES DE LA CIRUGÍA EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN ACTIVIDAD

A continuación se detallan las recomendaciones de tratamiento quirúrgico de acuerdo al nivel de evidencia, con el correspondiente grado de recomendación. Uno de los puntos más importantes en la decisión de intervenir a un paciente con EI, consiste en determinar el tiempo quirúrgico apropiado. Se consideró emergencia a la necesidad de intervención quirúrgica dentro de las 24 h del ingreso del paciente a un centro asistencial, urgencia cuando el procedimiento se lleva a cabo luego de las 24 h y hasta 1-2 semanas luego del ingreso, y cirugía programada cuando el tiempo para la intervención fue mayor a 1 o 2 semanas”.

### Clase I

- 1) Insuficiencia cardíaca sin respuesta adecuada al tratamiento médico particularmente en presencia de insuficiencia aórtica o mitral grave de grado severo u obstrucción valvular en válvula nativa o por disfunción protésica. Momento = Emergencia. **Nivel de evidencia B.**
- 2) Insuficiencia aórtica o mitral aguda grave severa u obstrucción valvular con insuficiencia cardíaca o signos ecocardiográficos de pobre tolerancia hemodinámica (hipertensión pulmonar o cierre temprano de la mitral, o ambos. Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.
- 3) Infección persistente con hemocultivos positivos (fiebre, leucocitosis y bacteriemia) en ausencia de otro foco infeccioso extracardíaco demostrable luego de 7 a 10 días de terapéutica antibiótica adecuada. Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.
- 4) Seudoaneurisma, fístula, vegetación creciente y/o absceso perivalvular (trastorno de la conducción de reciente aparición en una endocarditis aórtica, imagen ecocardiográfica por ecocardiografía transesofágica), especialmente si son producidos por especies de *Staphylococcus*, gérmenes gramnegativos o los que aparecen en pacientes con prótesis valvular. Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.
- 5) Endocarditis fúngica o por organismos multirresistentes. Momento = Urgente/electivo. Nivel de evidencia B.
- 6) Embolia recurrente (> de 1 episodio) luego de adecuada terapéutica antibiótica con visualización de vegetaciones residuales y habiendo descartado otra fuentes embolígena. Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.
- 7) Endocarditis definida en pacientes con marcapasos o cardiodesfibriladores (demostrada por fiebre persistente con hemocultivos positivos persistentes y/o presencia de vegetaciones en el ecocardiograma transesofágico) (extracción del sistema). Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.

### Clase IIa

- 1) Endocarditis protésica temprana, principalmente por gérmenes agresivos (especies de *Staphylococcus*, gérmenes gramnegativos). Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.
- 2) Insuficiencia aórtica o mitral graves sin insuficiencia cardíaca. Momento = Electiva. Nivel de evidencia B.

### Clase IIb

- 1) Vegetaciones móviles mayores de 15 mm, particularmente las producidas por *Staphylococcus* o gérmenes gramnegativos. Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.
- 2) Absceso esplénico: drenaje quirúrgico o esplenectomía, o ambos, cuando no es drenable por punción guiada. Momento = Urgente. Nivel de evidencia B.

### Clase III

- 1) Respuesta antibiótica adecuada sin complicaciones. Nivel de evidencia B.

## 3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PLENA ACTIVIDAD INFECCIOSA

Los primeros pacientes sometidos a cirugía durante una EI en actividad fueron comunicados a principios de la década del 60. En todas las grandes series, la insuficiencia cardíaca secundaria al daño valvular figura como la principal causa de la indicación quirúrgica, fundamentalmente debido a la regurgitación de las válvulas izquierdas. Las EI derechas requieren cirugía en una proporción inferior al 10%.

El momento de la intervención quirúrgica tiene una importancia decisiva ya que si la cirugía se plantea muy tempranamente se corre el riesgo de aumentar la morbimortalidad operatoria, mientras que cuando la decisión se posterga en exceso el paciente puede morir súbitamente o su estado hemodinámico deteriorarse en forma irreversible.

En algunos casos, la cirugía debe hacerse dentro de las 24 horas del diagnóstico (cirugía de emergencia) o dentro de los pocos días (urgente), sin importar la duración del tratamiento antibiótico. En otras situaciones, la cirugía se puede posponer 1 a 2 semanas con tratamiento antibiótico y un cuidadoso seguimiento clínico y ecocardiográfico (3-5).

#### **a) Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) AT.:**

Es la complicación más frecuente, la de mayor peso pronóstico y el motivo principal de indicación quirúrgica en plena actividad infecciosa. En el EIRA 1 (años 1992-1993), el 35,5% de los pacientes la presentaron y esto motivó la cirugía en el 64% de los casos; en el EIRA 2 (años 2003-2004), el 36,2% de la población presentó ICC y fue causa de cirugía en el 61,4% (19). Esta complicación se observa más frecuentemente cuando existe compromiso aórtico que mitral y la causa principal es la destrucción valvular con regurgitación aguda o fístulas, y más raramente por obstrucción de vegetaciones voluminosas.

La mortalidad quirúrgica está influenciada principalmente por el grado de compromiso miocárdico. Los pacientes con insuficiencia cardíaca leve o sin ella tienen una mortalidad del 6 al 8%, que se incrementa al 17-30% en los que presentan una disfunción miocárdica avanzada. Es importante puntualizar que la reinfección por el germen original es inferior al 5% luego de la cirugía, aun cuando no se complete el tratamiento antibiótico. Retrasar la intervención quirúrgica, cuando está claramente indicada, con el único objetivo de finalizar la terapéutica antibiótica no tiene asidero en la actualidad. Por lo tanto, la cirugía valvular efectuada tempranamente alcanza el éxito en un alto porcentaje de los casos optimizando los resultados (3-6).

#### **b) Infección no controlada**

En las EI izquierdas, la fiebre persistente más allá de los 10 días de correcto tratamiento antibiótico, luego de haber eliminado otra causa responsable de esta (flebitis, fiebre por antibióticos, metástasis sépticas), es una indicación formal de cirugía, considerando que existe resistencia al tratamiento instituido, especialmente cuando coexisten hemocultivos positivos (1-6,20-21). En contraste, en las EI derechas, la fiebre tarda clásicamente más tiempo en remitir. Además, las embolias sépticas pulmonares, aunque sean recurrentes no constituyen una indicación absoluta de cirugía. Las EI micóticas tratadas únicamente con antimicóticos se curan excepcionalmente, por lo que requieren cirugía para su erradicación (22). El diagnóstico clínico y ecocardiográfico de un absceso del anillo, más frecuente en las EI aórticas y en las protésicas, obliga en forma más o menos inmediata al drenaje quirúrgico, aun cuando se han comunicado algunos casos de curación con tratamiento antibiótico. La presencia de un absceso anular tiene implicaciones pronósticas importantes dado que la cirugía es técnicamente más dificultosa y la reinfección más frecuente (23-25). Tanto en el EIRA1 como en el 2 fue la segunda causa de cirugía en plena actividad infecciosa (12 y 14,3%, respectivamente)(19).

#### **c) Prevención de episodios embólicos**

La embolia sistémica en las EI izquierdas y las pulmonares, en las EI derechas, son una complicación frecuente y temida (en el EIRA 1 se observaron en el 25,8% y en el EIRA 2 en el 19,1% de los casos) (19). El 60-70% de las embolias izquierdas se localizan en el sistema nervioso central (SNC) y agregan morbilidad y mortalidad en forma significativa. Los episodios embólicos sistémicos reiterados, cuando son embolias mayores, representan una indicación absoluta de cirugía aun en plena actividad infecciosa. El episodio embólico mayor único como motivo exclusivo para el tratamiento quirúrgico es una indicación controvertida. Aunque muchos autores lo recomiendan en presencia de vegetaciones grandes y móviles en el ecocardiograma, no existen pruebas sólidas que apoyen esta conducta (4-7). Recientemente se publicó un trabajo aleatorizado de pacientes con EI en actividad con lesiones valvulares graves, sin insuficiencia cardíaca y con vegetaciones mayores de 10 mm, la mayoría por *S. viridans*: 30 pacientes fueron a cirugía temprana y un número similar a tratamiento médico. El objetivo compuesto de muerte de cualquier causa y episodios embólicos a 6 meses fue significativamente menor en el grupo sometido a cirugía temprana, con un franco descenso en la posibilidad de embolias (28). Es muy importante tener en cuenta que la posibilidad de recurrencia de un nuevo episodio embólico luego de dos semanas de tratamiento antibiótico correcto disminuye en forma significativa, por lo que un tratamiento médico adecuado evitaría la cirugía (27-28).

Por último, la EI protésica, principalmente en su variedad precoz o temprana, representa, en la mayoría de los casos, una indicación de cirugía. Esta recomendación se fundamenta en que la mortalidad de los pacientes tratados con antibióticos solamente es excesivamente alta y su pronóstico tiende a mejorar con la realización temprana de la cirugía (5-7,18-23, 29-38).

## **4. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

Dependen de la válvula afectada. La EI sobre válvula aórtica requiere habitualmente un reemplazo valvular debido a que es extremadamente raro que se pueda reparar. La utilización de homoinjertos criopreservados es una alternativa muy atractiva. No requieren anticoagulación, se infectan con menor frecuencia que las válvulas

mecánicas o biológicas (principalmente dentro del primer año del posoperatorio) y permiten la reparación de neocavidades, frecuentes en los abscesos anulares, por lo que se los prefiere en las EI valvulares protésicas y en casos con destrucción extensa de la raíz aórtica (43-45). Sin embargo, su durabilidad a largo plazo está cuestionada, con un daño estructural a 20 años del 60% (40, 46), de todas maneras menor que el de las válvulas biológicas. Por otra parte, su disponibilidad es escasa en nuestro medio, ya que depende de la donación de tejidos que se procesan en los diferentes bancos y pueden ser obtenidos a través del INCUCAI. El reemplazo de la válvula aórtica dañada por la válvula pulmonar autóloga en posición aórtica (operación de Ross) ha vuelto a emplearse con frecuencia en la actualidad; algunos de los enfermos tratados con esta técnica tenían endocarditis infecciosa activa y resultó una excelente alternativa. Sin embargo, es una cirugía compleja, con parada circulatoria más prolongada, y requiere una curva de aprendizaje, por lo que pocos centros quirúrgicos *en el mundo* están en condiciones de efectuarla (47-51). Por último, la EI sobre válvula aórtica puede requerir la colocación de una válvula mecánica o biológica, en relación con la edad del paciente y las contraindicaciones de la anticoagulación prolongada (52-56), teniendo en cuenta que el riesgo de reinfección es superior al de las otras técnicas mencionadas. En cuanto a la válvula mitral, el tratamiento de elección es la plástica: vegetectomía con valvuloplastia quirúrgica con utilización de parches pericárdicos para el cierre de las perforaciones valvares, acortamiento cordal y resección de las valvas o anuloplastia o ambas (57-59). De no ser esto posible, la válvula dañada puede requerir su reemplazo por una prótesis preferentemente mecánica, salvo que exista contraindicación absoluta de anticoagulación, en cuyo caso se debe implantar una válvula biológica, con la desventaja de su durabilidad. Otra opción menos desarrollada es la de los homoinjertos mitrales. Los resultados obtenidos por los pioneros de la técnica no pudieron ser reproducidos en otros centros (60).

En la EI tricuspídea existen igualmente diferentes posibilidades quirúrgicas: vegetectomía con valvuloplastia, valvulectomía en casos intratables y reemplazo valvular, preferentemente con una válvula biológica. En casos excepcionales de infecciones valvulares reiteradas (endocarditis recurrente resistente) puede optarse por el trasplante cardíaco (61).

La *mortalidad quirúrgica* es variable, con cifras que oscilan entre el 5 y el 30% (1,3-9). En el estudio EIRA-1 fue del 23,5% y del 24,3% en el EIRA-2 (19). Es de destacar que, en el primer estudio, la mortalidad en los 3 grupos quirúrgicos que operaron al 70% de la población fue del 9,8%. Este hecho subraya la importancia de la experiencia en el tratamiento quirúrgico de una enfermedad de relativamente baja frecuencia. La mortalidad es mayor en las EI protésicas, aórticas y mitroaórticas, así como en las complicadas con absceso anular o destrucción del anillo valvular o con ambos (1,3-6).

***Debemos tener en cuenta que los resultados comentados corresponden a centros con experiencia en el tratamiento quirúrgico de este tipo de pacientes; por lo tanto, es importante puntualizar que –frente a la indicación quirúrgica–, el médico deberá analizar la experiencia del equipo quirúrgico, la disponibilidad de distintos tipos de prótesis (homoinjertos, mecánicas, biológicas), la complejidad de los cuidados posoperatorios y la morbimortalidad del centro asistencial en el cual se trata al paciente.***

## 5. FORMAS ESPECIALES

### **a) Endocarditis valvular protésica (16-18,29-38,42-45,55, 63) Armar como en p.70 ss.**

Se calcula que en la actualidad hasta un 10-20% de las endocarditis asientan sobre una prótesis (5,6). En el EIRA-1, la proporción fue del 8,5% (62) y aumentó a 19,2% diez años más tarde (EIRA-2) (19). La clásica división entre endocarditis protésica precoz o temprana y tardía tiene implicaciones fisiopatológicas, clínicas y pronósticas.

En la actualidad se considera como una EI protésica precoz aquella que ocurre dentro del año de la implantación de la prótesis: los gérmenes habitualmente son intrahospitalarios (y, por lo tanto, agresivos y resistentes al tratamiento antibiótico), la forma clínica en general es aguda (con presencia de abscesos hasta en un 60% de los casos) y la mortalidad en los pacientes tratados únicamente con antibióticos es altísima, por lo que en general requieren cirugía. En cambio, la *EI protésica tardía* habitualmente está en relación con una infección de la comunidad (dentaria, por instrumentación), gérmenes menos virulentos e invasores y presentación subaguda. De todas maneras, estas últimas son siempre más rebeldes al tratamiento médico aislado que las EI en válvulas nativas, los abscesos son más frecuentes y la necesidad de cirugía es más alta (5,6).

### **b) Tratamiento quirúrgico de la EI en adictos intravenosos**

El paciente con adicción intravenosa y EI constituye un problema complejo. En la medida de lo posible, debe evitarse la cirugía. La endocarditis recurrente es frecuente, ya que los enfermos difícilmente corrigen la adicción; además no cumplen con la anticoagulación oral. Ante la necesidad del tratamiento quirúrgico de una endocarditis tricuspídea se han planteado varias estrategias. El procedimiento ideal es la plástica tricuspídea, evitando material protésico. El reemplazo valvular tricuspídeo ha fallado en la mayoría de los pacientes, por los motivos antes mencionados (64,65). Sin embargo, en ocasiones debe efectuarse por el desarrollo de insuficiencia cardíaca

derecha irreductible, que suele ser frecuente en los que fueron tratados con valvulectomía aislada como primera opción quirúrgica. Algunos pacientes con EI tricuspídea llegan a la intervención en muy mal estado general, circunstancia que aumenta la mortalidad. En consecuencia, el procedimiento de elección para este grupo es la remoción de la válvula tricúspide sin reemplazo. La operación es más simple, puede realizarse sin clampeo (pinzamiento) aórtico, debiéndose remover todas las estructuras groseramente infectadas. Esta cirugía suele ser bien tolerada y los pacientes se recuperan rápidamente, aunque con posterioridad desarrollan insuficiencia cardíaca muchas veces resistente al tratamiento médico. Comparada con el reemplazo valvular tricuspídeo es menos costosa (no utiliza prótesis) y no requiere anticoagulación (64-66). La endocarditis izquierda en adictos intravenosos tiene peor pronóstico que la localización derecha y puede llegar a representar el 40% de los casos en diferentes series. La insuficiencia cardíaca es mucho más frecuente y, por lo tanto, también lo es la necesidad de cirugía. La mejor opción, en posición aórtica, es el implante de un homoinjerto criopreservado, por la resistencia a la infección que presenta en los primeros 6 meses y la ausencia de anticoagulación. Por esta última razón, en la endocarditis mitral se prefiere la válvula biológica.

### **c) El en dispositivos intracardíacos (marcapasos y cardiodesfibriladores)(67-77)**

Hasta el 6% de los pacientes a los que se les coloca un marcapasos permanente desarrollan complicaciones infecciosas. El riesgo se encuentra aumentado en pacientes con diabetes mellitus, en los que consumen corticoides o anticoagulantes o ambos fármacos, en los que presentan hematomas posoperatorios y los que padecen enfermedades dermatológicas. La posibilidad de infección aumenta en función del número de catéteres implantados. La infección del catéter suele ocurrir tardíamente, a diferencia de la del bolsillo, que ocurre en general a pocas semanas de colocado el marcapasos. La infección puede comprometer: 1) el bolsillo del marcapasos y la porción de la vaina del catéter en el bolsillo o 2) la vaina en la porción intravascular y el tejido. La mayoría de los autores recomiendan la remoción del marcapasos y de los catéteres para el tratamiento de la infección del bolsillo con el objetivo de erradicarla definitivamente. La remoción de los catéteres en especial cuando se hallan colocados desde hace mucho tiempo no es una solución fácil: muchas veces requiere cirugía a cielo abierto con circulación extracorpórea. Por lo tanto, para efectuarla, debe existir la certeza diagnóstica de una infección intravascular, es decir, bacteriemia persistentemente positiva en ausencia de otro foco infeccioso o evidencia de vegetaciones con el ecocardiograma transesofágico, o ambas posibilidades. La alta tasa de infección no controlada y de recaídas que presentan estos pacientes con bacteriemias confirmadas por especies de *Staphylococcus* hace necesaria la rápida remoción de todo el sistema de marcapasos cuando hay una obvia infección del bolsillo del generador. En algunos casos, la remoción de los catéteres puede efectuarse por vía vascular mediante dispositivos especialmente diseñados. En casos excepcionales, con contraindicaciones quirúrgicas, se necesita un tratamiento antibiótico supresivo de por vida.

## **6. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES EXTRACARDÍACAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

### **a) Aneurismas micóticos (78-81)**

Estrictamente tendrían que denominarse seudomicóticos. Aunque son poco frecuentes (menos del 5%), su crecimiento y posterior ruptura ocasiona graves consecuencias, en especial cuando se localizan en el SNC. Algunos aneurismas pequeños pueden remitir con tratamiento antibiótico; cuando son mayores de 1 o 2 cm, esta posibilidad es remota, y debe procederse a su resección o al tratamiento endovascular por cateterismo. En los intracerebrales, el problema es más complejo debido a que habitualmente son múltiples y se ubican en las bifurcaciones de las ramas de la arteria cerebral media. Si el paciente padece intensas cefaleas, convulsiones o signos neurológicos focales, debe efectuarse de inmediato un estudio por imágenes (la angiografía cerebral sigue siendo el procedimiento de referencia (*gold standard*) y, si se comprueba un aneurisma único y accesible, debe indicarse su resección. Si son múltiples o inaccesibles, deben tratarse solamente con antibioticoterapia. Cuando el paciente requiere cirugía valvular ha de resolverse primero el aneurisma cerebral. Los ubicados en arterias extracraneales deben ser vigilados estrechamente durante la terapéutica antibiótica; si se observa un crecimiento progresivo, deben researse a la brevedad. Los aneurismas de las arterias intraabdominales merecen particular atención, ya que su ruptura puede provocar hemorragias fatales, y se impone su resección temprana.

### **b) Abscesos esplénicos (82,83)**

Los abscesos esplénicos se observan con una frecuencia inferior al 5%. La aparición súbita de dolor en el hipocondrio izquierdo acompañado de frote y esplenomegalia permite sospecharlos. En muchas ocasiones, el único síntoma puede ser la fiebre que persiste a pesar de un tratamiento adecuado con antibióticos. Su diagnóstico se confirma mediante centellografía, tomografía computarizada (TC) de abdomen o ecografía. Estos métodos no permiten distinguir un infarto esplénico de un absceso, pero sirven para evaluar el tamaño de la lesión y controlar su crecimiento. El dato es fundamental para avalar el origen infeccioso de esta. El tratamiento del absceso esplénico es el drenaje, que puede efectuarse a través de punción percutánea guiada por imágenes. En ciertas ocasiones y, en especial cuando dependen de *S. aureus*, los abscesos son múltiples y obligan a realizar

una esplenectomía. El tratamiento instrumental del absceso esplénico debe concretarse siempre como un paso previo a la cirugía cardíaca, en caso de que esta fuese necesaria.

### c) Insuficiencia renal (84,85)

En la era preantibiótica, la insuficiencia renal era una causa importante de muerte. Hoy, la insuficiencia renal crónica se observa en menos del 5% de los pacientes y habitualmente desaparece con el tratamiento antibiótico correcto. En ocasiones es necesario recurrir transitoriamente a la hemodiálisis. La insuficiencia renal aguda, en cambio, es una complicación frecuente (30% aproximadamente) y multifactorial (poscirugía, toxicidad por antibióticos, toxicidad de agentes de contraste, compromiso hemodinámico, infarto renal, depósito de inmuno-complejos con vasculitis); es frecuentemente reversible y en algunos casos resulta necesaria la hemodiálisis.

### d) Complicaciones neurológicas (86-97)

Son frecuentes y habitualmente de causa embólica. Pueden ser silentes o manifestarse como un accidente isquémico transitorio (AIT) y accidente cerebro vascular (AVC), convulsiones, abscesos cerebrales, meningitis o, como ya describimos, aneurismas micóticos que pueden romperse. Son más frecuentes cuando la EI es causada por *S. aureus* (86) y ensombrecen el pronóstico. Una situación habitual y delicada es cuando el paciente tuvo una embolia cerebral y requiere cirugía valvular de emergencia o urgencia. Si el episodio fue silente o un TIA, el riesgo de empeoramiento neurológico es muy bajo y la cirugía puede llevarse a cabo habitualmente sin mayores problemas. Cuando existió un ACV, el riesgo es mayor pero, si se excluye la hemorragia cerebral por TC cerebral y el daño neurológico no es grave (el paciente no está en coma), la cirugía puede efectuarse con relativamente bajo riesgo (3-6%). En caso de presencia de hemorragia intracraneal o gran infarto cerebral, es más prudente posponer 30 días la cirugía y ver la evolución de la lesión neurológica para decidir el momento.

### d) Terapéutica anticoagulante y antiagregante (98-104)

A pesar de algunos resultados positivos con aspirina en la prevención de embolias en las EI, no existen evidencias clínicas ya que los resultados resultaron conflictivos. Por lo tanto, no existe indicación de fármacos antitrombóticos (trombolíticos, terapéutica antiplaquetaria o anticoagulación) para intentar la disolución o la formación de vegetaciones y prevenir los episodios embólicos. En los pacientes con endocarditis protésica no existe contraindicación para continuar la anticoagulación. En los que presentan compromiso neurológico, esta debe revertirse al menos transitoriamente, para no transformar un episodio isquémico en hemorrágico, o facilitar el sangrado de un aneurisma seudomicótico. La suspensión del tratamiento anticoagulante durante una a dos semanas se acompaña de una baja probabilidad de embolias en pacientes con válvula cardíaca protésica. Tendrían más riesgo los pacientes con EI por *Staphylococcus* y los que tuvieron un ACV previo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acar J, Michel PL, Varenne O, Michaud P, Rafik T. Surgical treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl B): 94-98.
2. Consenso de Valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 1999 vol. 67 suplemento II.
3. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Pendergast B, Vilacosta I, et al. The Task Force of ESC Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (2015 version). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv319
4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, 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.
5. Pendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010;121:1141-52.
6. Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart* 2010;96:892-7.
7. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation*. 2007;115: 1721-8.
8. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J*. 2005; 150: 1092-1098.
9. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, Brown C, Kritharides L. Survivor treatment selection bias and outcomes research: a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:469-74.
10. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of Valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290:3207-14.
11. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:2046-52.
12. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:364-72.
13. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber Ch, Fowler VG Jr, et al. Analysis of the Impact of Early Surgery on In-Hospital Mortality of Native Valve Endocarditis. Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment-Selection Bias. *Circulation*. 2010;121:1005-13.

14. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978;58:589-97.
15. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jagggers J, Ahmad A, Starr A. Infective endocarditis: Ten years review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1217-22.
16. Yu VL, Fang GD, Keys TF, Harris AA, Gentry LO, Fuchs PC, et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1073-7.
17. Cowgill LD, Addonizio VP, Hopeman AR, Harken AH. A practical approach to prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1987;43:450-7.
18. Rocchiccioli C, Chastre J, Lecompte Y, Gandjbakhch I, Gibert C. Prosthetic valve endocarditis: the case for prompt surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92: 784-9.
19. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabe JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, et al. EIRA-2 Investigators Buenos Aires, Argentina Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: A national survey. *The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA-2) Study Am Heart J* 2006;151:545-52.
20. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation* 1995; 92:143-9.
21. Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis: determinants of early survival and late mortality. *Circulation* 1994; 90: II-175-II-182.
22. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl B): 84-89.
23. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel P-L, Lung B, Hanania G, et al. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999; 20: 232-241.
24. Deschle H, Torino A, Guevara E, Bustamante Labarta M, Pérez de la Hoz R, Fernández M y col. Absceso Anular por Endocarditis Infecciosa. Predictores Clínicos y Evolución Intrahospitalaria. *Rev Argen Cardiol* 2000; 68(3): 359-64.
25. Daniel WG1, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324: 795-800.
26. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Talierecio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognosis value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 1 14: 635-40.
27. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086-1094.
28. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366:2466-247.
29. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 776-783.
30. David TE. The surgical treatment of patients with prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995;7:47-53.
31. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 1177-82.
32. Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:198-207.
33. Lytle BW. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. En: Loop FD, (ed). *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery: prosthetic valve endocarditis*. Philadelphia, Saunders, 1995; 7:13-9.
34. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274-81.
35. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-3.
36. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1151-8.
37. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954-9.
38. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;28:760-5.
39. O'Brien MF. The 28 year, 99.3 % follow-up of 1.022 homograft aortic valve replacement patients. Abstract. *World Symposium on Heart Valve Disease, 1999, London UK*.
40. Matsuki O, Robles A, Gibbs S, Bodnar E, Ross DN. Longterm performance of 55 aortic homografts in aortic position. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:187-91.
41. Mc Giffin DC, Kirklin JK. The impact of aortic valve homografts on the treatment of aortic prosthetic valve endocarditis. En Loop FD (ed). *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery: prosthetic valve endocarditis*. Philadelphia, Saunders, 1995; 7: 25-31.
42. Pagano D, Allen SM, Bonser RS. Homograft aortic valve and root replacement for severe destructive native or prosthetic endocarditis. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1994; 8:173-6.
43. Petrou M, Wong K, Albertucci M, Brecker SJ, Yacoub MH. Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. *Circulation* 1994; 90: II-198-11-204.
44. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:126-30.
45. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Petterson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 650-9.
46. Avierinos JF, Thuny F, Chalignac V, Giorgi R, Tafaneli L, Casalta JP, et al. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1935-1942.
47. Favaloro RR, Roura P, Gomez C, Salvatori C. Aortic valve replacement: ten-year follow up of the Ross procedure. *J Heart Valve Dis* 2008;17501-7.
48. Chambers JC, Sommerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease. Long term results of pioneer series. *Circulation* 1997; 96:2206-14.
49. Joyce F, Tingleff J, Aagard J, Petersson G. The Ross operation in the treatment of native and prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 371-6.
50. Oswald JD, Dewan SJ. Aortic infective endocarditis managed by the Ross operation. *J Heart Valv Dis* 1993; 2:380-4.
51. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:36-9.

52. Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T, Kirklin JW, Blackstone E. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients: a comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 130-9.
53. McGiffin DC1, Galbraith AJ, McLachlan GJ, Stower RE, Wong ML, Stafford EG, et al. Aortic valve infection: risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 511-20.
54. Sweeney MS, Reul GJ Jr, Cooley DA, Ott DA, Duncan JM, Frazier OH, et al. Comparison of bioprosthetic and mechanical valve replacement for active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 676-80.
55. Sett SS, Hudon MP, Jamieson WR, Chow AW. Prosthetic valve endocarditis: experience with porcine bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 428-34.
56. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001;86:63-8.
57. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:706-11.
58. Hendren WG, Morris AS, Rosenkranz ER, Lytle BW, Taylor PC, Stewart WJ, et al. Mitral valve repair for bacterial endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103:124-8.
59. Ruttman E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, et al. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 765-71.
60. Acar C, Tolan M, Berrebi A, Gaer J, Gouezo R, Marchix T, et al. Homograft replacement of the mitral valve: graft selection, technique of implantation, and results in forty-three patients, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 367-78.
61. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21:100-5.
62. Casabé JH, Pellegrini CD, Hershson AR, Ramos MS, Vidal L, Sampó EA y cols. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Resultados generales. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Suplemento V): 9.
63. Casabé JH, Gabe E. Endocarditis protésica. En *Las formas actuales de la endocarditis infecciosa*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. 2000:1705
64. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Dis* 1993 Mar, 2(2): 129-37.
65. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Tricuspid valvectomy without replacement: twenty years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102: 917-22.
66. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, et al. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:118-25.
67. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108: 2015-31.
68. Usilan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167:669-75.
69. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 68-74.
70. Sohail MR, Usilan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851-9.
71. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart* 2004; 90: 882-6.
72. Sohail MR, Usilan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008;83:46-53.
73. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;36:674-9.
74. Salmo F, Guevara E, Casabe JH, Torino A, Deschle H, Cortes C y cols. Endocarditis infecciosa asociada con dispositivos electrónicos implantables intracardíacos Nuestra experiencia *Rev Argent Cardiol* 2007;75:279-82.
75. De Rosa AF, Tentori MC, Mascheroni O, Mazetti H. Endocarditis infecciosa asociada con marcapasos y cardiodesfibriladores. Formas de presentación, tratamiento y comparación con el resto de las endocarditis *Rev Argent Cardiol* 2004; 72: 203-7.
76. Karchmer AW. Infections of prosthetic and intravascular devices. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed), 5th edition Churchill Livingstone Publishers, Philadelphia 2000; 903-17.
77. Casabe JH, Suárez LD, López H. Endocarditis Infecciosa. En Bertolasi (ed) *Cardiología* 2000. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 1998: 1705.
78. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, et al. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1607-14.
79. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001; 219: 739-49.
80. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery* 1993; 32: 45-9.
81. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002; 222: 389-96.
82. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology* 1984; 153: 643-5.
83. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 262-6.
84. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;49:96-101.
85. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1782-7.
86. Ferreiros E, Casabe JH, Nacinovich F, Swieskowski S, Cohen Arazi H , Cortes C y cols. Endocarditis infecciosa por *S. aureus* en la Argentina: EIRA 2. Análisis comparativo luego de 10 años de los estudios EIRA 1. *Rev Argent Cardiol* 2006; 74: 35-42.

87. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-7.
88. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003; 61: 1341-6.
89. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-55.
90. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1125-9.
91. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1737-41.
92. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001; 10:703-11.
93. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006; 37:2094-99.
94. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004; 251: 1220-6.
95. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multi-centerretrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-55.
96. Delahaye JP, Poncet P, Malquarti V, Beaune J, Gare JP, Mann JM. Cerebrovascular accidents in infective endocarditis:role of anticoagulation. *Eur Heart J* 1990; 11: 1074-8.
97. Phan GT, Koh M, Wijidicks EFM. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhageat high tromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000; 57:1710-3.
98. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1180-6.
99. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 775-80.
100. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 473-5.
101. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999; 99: 2791-7.
102. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, et al. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 112: 222-33.
103. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelettherapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 159-61.
104. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 37-41.

## Comisión de Profilaxis

En los últimos años, distintas sociedades científicas introdujeron modificaciones en las clásicas recomendaciones sobre profilaxis de la endocarditis infecciosa (1-3).

La revisión bibliográfica actualmente disponible y analizada por el grupo de trabajo resalta la falta de evidencia en relación con la eficacia del uso de antibióticos para prevenir la EI. Sin embargo, deben señalarse algunos puntos destacados:

- La fuente de eventuales bacteriemias: si bien las instrumentaciones odontológicas son fuentes posibles de bacteriemia transitoria, también lo son diversas actividades cotidianas, como comer o masticar. Estas son de similar magnitud y claramente más frecuentes, pero para ellas, obviamente, no se realiza profilaxis alguna (4-6).
- El aumento creciente de la resistencia de estreptococos del grupo *viridans* a algunos de los antibióticos más utilizados para esta profilaxis (7).
- Las modificaciones que ha ido sufriendo en el mundo la prevalencia de gérmenes causantes de EI, entre los cuales, como ocurre también en la Argentina, es indudable el creciente papel que *Staphylococcus aureus* tiene entre los cocos grampositivos causantes de esta patología (8-11).
- La fracción prevenible estimada de EI es inferior al riesgo de anafilaxia secundaria a la administración de betalactámicos (12-14).
- Por último, es sabido que la utilización indiscriminada de antibióticos conduce al incremento en las resistencias a antimicrobianos, lo que constituye un problema de Salud Pública emergente que no debe ser desatendido (15).

Durante el año 2008, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Gran Bretaña desaconsejó la utilización de profilaxis antibiótica, sin excepciones. Tiempo después, Dayer y cols. analizaron la experiencia y describieron una disminución del 78% en la prescripción de antibióticos para prevenir esta patología, señalando que se había objetivado un aumento del número de episodios de EI desde el cambio de la indicación (13).

Debe destacarse que, tal como lo expresan los autores, el estudio no fue diseñado para explorar la posibilidad de causalidad sino que solo pudo definir una asociación temporal. Por otro lado, otros estudios contemporáneos del citado no lograron demostrar la misma tendencia (16-21).

Este grupo de consenso recomienda que la profilaxis antibiótica de EI sea indicada solamente a los pacientes que serán sometidos a procedimientos altamente bacteriémicos (listados en la Tabla 1) y con riesgo elevado de padecer EI, debido a la patología cardíaca subyacente (Tabla 2).

No hay evidencia de que la bacteriemia originada en procedimientos del tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario, así como los traumatológicos o dermatológicos, cause EI (exceptuando amigdalectomía y adenoidectomía). Este grupo de trabajo discutió la posibilidad de que otros procedimientos pudieran ser pasibles de profilaxis, pero no halló motivo que justifique su indicación.

Dado que muchos individuos con enfermedad valvular (reparada o no quirúrgicamente) se han acostumbrado a las más amplias indicaciones previas de profilaxis antibiótica antes de diferentes procedimientos, es importante conversar en forma individual para explicarles las limitaciones del empleo de profilaxis en ciertos escenarios, los riesgos del uso indiscriminado de antibióticos y los beneficios potenciales de mantener un buen estado de salud general, el cuidado frecuente de la boca y de lesiones de la piel y otras mucosas.

Como ya se ha mencionado, la evidencia muestra una fuerte asociación entre bacteriemias y actividades habituales (masticar, lavarse los dientes, utilización de hilo dental y mondadientes, mascar chicle). Esta asociación es más marcada entre quienes padecen patología periodontal. Por tal motivo, coincidiendo con las guías de la American Heart Association (AHA) (22), este grupo de trabajo recomienda fuertemente poner énfasis en mejorar y mantener la salud bucodental de los pacientes.

Dado que el microorganismo más frecuente en nuestro país es *S. aureus* y lo siguen en frecuencia especies de *Enterococcus*, es razonable pensar que estén relacionados con infecciones asociadas al cuidado de la salud, por lo cual son situaciones potencialmente prevenibles. En ese sentido, se recomienda en los pacientes con riesgo de padecer EI (listados en la Tabla 1) las siguientes estrategias:

**Tabla 1.** Procedimientos ante los cuales se sugiere realizar profilaxis, y antibióticos recomendados

Procedimiento	Antibióticos Adultos	Antibióticos	Niños
<ul style="list-style-type: none"> <li>Manipulación de la región gingival o periapical del diente</li> <li>Perforación de la mucosa oral</li> </ul>	Amoxicilina o ampicilina 2 g VO o IV 30-60 minutos antes. Única dosis	Alérgicos a penicilina: clindamicina 600 mg VO o IV 30-60 minutos antes. Única dosis	Amoxicilina o ampicilina 50 mg/kg VO o IV. Única dosis. Alérgicos a penicilina: clindamicina 20 mg/kg IVo IM 30 minutos antes. Única dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Amigdalectomía</li> <li>Adenoidectomía</li> </ul>	Amoxicilina o ampicilina 2 g VO o IV 30-60 minutos antes. Única dosis	Alérgicos a penicilina: clindamicina 600 mg VO o IV 30-60 minutos antes. Única dosis	Amoxicilina o ampicilina 50 mg/kg VO o IV. Única dosis Alérgicos a penicilina: clindamicina 20 mg/kg IV o IM 30 minutos antes. Única dosis

**Tabla 2.** Condiciones cardíacas en las que debe indicarse profilaxis de EI con antibióticos

- Pacientes con remplazo valvular protésico o material protésico utilizado para reparación de válvula cardíaca
- Pacientes con EI previa
- Pacientes con patologías cardíacas congénitas:
  - a. Enfermedad cardíaca congénita cianótica no reparada o con defectos subyacentes luego de su reparación o realización de shunts o conductos paliativos
  - b. Enfermedad cardíaca congénita reparada completamente con material protésico en forma quirúrgica o percutánea hasta luego de 6 meses de su realización
  - c. Toda aquella condición en la cual persista un defecto residual en el sitio de colocación de material protésico o dispositivo, sea mediante procedimiento quirúrgico cardíaco o técnica percutánea

- a) Optimizar el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos. En un reciente estudio clínico multicéntrico llevado adelante por el Grupo de Trabajo en Infecciones por *S. aureus* en la Argentina (23), se observó que el germen más frecuente es *S. aureus* resistente a la meticilina de la comunidad (SAMR-AC), que también es potencialmente invasivo y ya se ha descrito como causa de EI.
- b) Efectuar el tratamiento temprano de las infecciones bacterianas que comprometan otros sitios distintos de la piel y los tejidos blandos.
- c) Optimizar el control y tratamiento de las afecciones cutáneas crónicas no infecciosas, capaces de predisponer a la colonización con bacterias como *S. aureus* (p. ej., eccemas, psoriasis, etc.).
- d) Desaconsejar el uso de “piercing” (en especial en lengua, nariz y cartílagos) y tatuajes, dado que son procedimientos que no están regulados y pueden ser pasibles de contaminación inadvertida.
- e) Para los pacientes internados, en internación domiciliaria o con estrecho contacto con los servicios de salud (p. ej., hemodiálisis), minimizar el uso y la duración de catéteres intravasculares y cumplir con las recomendaciones de control de infecciones para el cuidado de cualquier maniobra que suponga atravesar las barreras naturales como la piel y las mucosas.

Se recomienda, además, recordar la importancia del papel que cumple el personal de la salud (médicos, enfermeros, técnicos) en la educación de los pacientes con respecto a la seguridad y el peligro potencial de las prácticas mencionadas en el párrafo previo, así como aconsejar –respecto de “signos de alarma” y “disparadores de consulta”– a los pacientes que se encuentran “en riesgo” de contraer EI.

Se destaca que las vacunaciones contra neumococo y gripe son mandatorias en los pacientes que padecen valvulopatías y, si bien su principal beneficio radica en disminuir la morbimortalidad asociada a estos gérmenes, también reducen el riesgo de padecer enfermedad invasiva y, con ello, de endocarditis.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que las medidas necesarias para prevenir la endocarditis protésica temprana son las mismas medidas de control de infecciones indicadas para prevenir la infección quirúrgica en cirugía cardíaca (pesquisa y tratamiento de infecciones ocultas, descolonización para *S. aureus*, manejo prequirúrgico de factores de riesgo, baño prequirúrgico, antibióticos profilácticos acordes con la norma institucional, etc.) (24).

**Se recomienda profilaxis antibiótica para evitar endocarditis infecciosa en condiciones cardíacas de alto riesgo (listadas en la Tabla 2), ante la realización de procedimientos que pudieran provocar una infección endovascular. Recomendación tipo I, nivel de evidencia C.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour ML, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis. *Circulation* 2007;116:1736-54.
2. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence, 17 March 2008. Prophylaxis against infective endocarditis. nice.org.uk/guidance/cg64. ISBN: 978-1-4731-1434-0.
3. Nacinovich F, Casabé JH, Varini S. Prevención de la endocarditis infecciosa: algunas respuestas y nuevos interrogantes. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:55-7.
4. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia from Tooth brushing and Extraction. *Circulation* 2008;117:3118-25.
5. Poveda Roda R, Jiménez Y, Carbonell E, Gavaldá C, Margaix Muñoz M, Sarrion Pérez G. Bacteremia originating in the oral cavity. *A review Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13: E355-62.
6. Van der Meer J, Thompson J, Valkenburg H, Michel M. Epidemiology of Bacterial Endocarditis in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1992;152:1869-73.
7. Lopardo H, Blanco M, Vigliarolo L, Galletti P, Corso A y Grupo Colaborativo Red WHONET. Estudio multicéntrico nacional de resistencia a los antibióticos en estreptococos del grupo viridans (EGV). XIII Jornadas Argentinas de Microbiología. AAM, 9 al 11 de Octubre, Rosario, Argentina.
8. Dayer M, Thornhill M. Antibiotic Prophylaxis Guidelines and Infective Endocarditis: Cause for Concern? *JACC* 2015;65:2077-8.
9. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidencia, Microbiology and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *JACC* 2015; 65: 2070-6.
10. Modenesi J, Ferreirós E, Swieszkowski S, Nacinovich FM, Cortés C, Cohen Arazi H y cols. Predictores de mortalidad intrahospitalaria de la endocarditis infecciosa. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:283-90.
11. Avellana PM, García Aurelio M, Zylbersztejn H, Nacinovich F, Swieszkowski S, Spennato M y cols. TLP18 - EIRA 3 (Endocarditis infecciosa en la república Argentina): Datos iniciales de un nuevo estudio en curso. <http://www.sac.org.ar/resumenes-de-temas-libres-2014>
12. Ahlstedt S. Penicillin allergy: can the incidence be reduced? *Allergy* 1984; 39: 151-164.
13. Agha Z, Lofgren RP, VanRuiswyk JV. Is Antibiotic Prophylaxis for Bacterial Endocarditis Cost-Effective? *Med Decis Making* 2005;25:308-20.
14. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ.* 1968;38: 159-88.
15. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine* 2004;10:S122-9.
16. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385:1219-28.
17. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1968-7.
18. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans

group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012;126:60-4.

19. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS, et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012;163:894-9.

20. Rogers AM, Schiller NB. Impact of the first nine months of revised infective endocarditis prophylaxis guidelines at a university hospital: so far so good. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 775.

21. Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2217-26.

22. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132: e215.

23. López-Furst MJ, de-Vedia L, Fernández S, Gardella N, Ganaha MC, Prieto S, et al. Prospective Multicenter Study of Community-Associated Skin and Skin Structure Infections due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Buenos Aires, Argentina. *PLoS One* 2013; 8: e78303.

24. "Actualización sobre medidas de prevención de infecciones de sitio quirúrgico" Ministerio de Salud de la Republica Argentina, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Instituto Nacional de Epidemiología (INE), Sociedad Argentina de Infectología (SADI). [http://www.sogiba.org.ar/images/CONSENSO\\_SADI.pdf](http://www.sogiba.org.ar/images/CONSENSO_SADI.pdf), Último acceso 03 de Mayo 2016.