

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 24-N.º 5- 2000

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

SUMARIO

- Avances en el tratamiento antimicrobiano de la Endocarditis Infecciosa en el año 2000.
- Precios de referencia: Orden de 13 de julio de 2000.
- Nuevos principios activos.
- Informaciones de interés:
 - * Denominaciones Oficiales Españolas: próxima publicación.
 - * Plan Nacional sobre el SIDA: publicaciones 1999 y 2000.
 - * Vacunas antigripales: Campaña: 2000/2001.

Avances en el tratamiento antimicrobiano de la Endocarditis Infecciosa en el año 2000

del Río A¹
García de la María C¹
Marco F¹
Miró JM¹
Grupo Estudio E.I. (HCUB)¹

RESUMEN

■ En la actualidad se distinguen cuatro formas clínicas de endocarditis infecciosa (EI): la EI sobre válvula nativa en la población general (izquierda) y en los drogadictos (generalmente derecha), la EI sobre válvulas protésicas y la EI sobre los cables de los marcapasos y desfibriladores, que tienen unas características clínicas, etiológicas y pronósticas muy diferentes. La mortalidad global persiste elevada (25%) a pesar de los avances en el diagnóstico precoz (ecocardiograma transesofágico) y de la mejoría de la cirugía cardíaca. La etiología ha cambiado, predominando las infecciones estafilocócicas sobre las estreptocócicas y las infecciones generalmente nosocomiales por microorganismos resistentes como *Enterococcus* spp. con alta resistencia a los aminoglucósidos y *Staphylococcus aureus* o *S. epidermidis* resistentes a la meticilina. Desde el punto de vista del tratamiento antimicrobiano, se ha acortado y simplificado en la endocarditis por estreptococos del grupo viridans y en la endocarditis derecha por *S. aureus*, pudiéndose tratar con ceftriaxona y gentamicina o cloxacilina y gentamicina durante dos semanas respectivamente. La introducción de antibióticos como la ceftriaxona y la teicoplanina permiten la administración de una dosis única diaria por vía i.v. o i.m. y posibilitan el tratamiento domiciliario de estos pacientes por unidades especializadas. Por otra parte, se están buscando alternativas terapéuticas para el tratamiento de las endocarditis por estafilococos (MRSA, GISA) y enterococos multirresistentes que se acompañan de una gran mortalidad. En este sentido, los datos preliminares *in vivo* e *in vitro* y clínicos con nuevas combinaciones de antimicrobianos (p.ej. ampicilina y ceftriaxona o fosfomicina y betalactámicos) o con nuevas familias de antimicrobianos (linezolid o quinupristina-dalfopristina) abren nuevas posibilidades terapéuticas para el tratamiento de las EI por microorganismos resistentes.

PALABRAS CLAVE: Endocarditis infecciosa. Tratamiento. Antibióticos.

Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 109-128.

ABSTRACT

■ Currently there are four clinical types of infective endocarditis (IE): native valve IE in the general population (left-sided IE) or in i.v. drug abusers (usually right-sided IE), prosthetic valve IE and IE on pacemakers or defibrillators. These types of IE have a very different clinical characteristics, etiology and prognosis. Overall mortality remains high (25%) despite the important advances in the early diagnosis (transesophageal echocardiogram) and in cardiac surgery. The etiology has changed, being staphylococcal IE more frequent than streptococcal IE and nosocomial IE caused by highly aminoglycoside resistant *Enterococcus* spp. and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or *S. epidermidis* has been increasing during the last decade. From the therapeutic point of view, the antibiotic therapy of viridans group streptococci IE and *S. aureus* right-sided IE in drug abusers have been shortened and simplified. These types of IE can be treated with ceftriaxone plus gentamicin or cloxacillin plus gentamicin during two weeks respectively. Furthermore, the introduction of ceftriaxone and teicoplanin have allowed the administration of a single daily dose of these drugs by i.v. or i.m. routes and they make possible the out-patient antibiotic therapy of IE by specialized home-care units. On the other hand, multiresistant staphylococci (MRSA, GISA) and enterococci IE have high mortality ratios and few antibiotic alternatives. In this way, the preliminary *in vitro*, *in vivo* and clinical data with new antibiotic combinations (e.g. ampicillin plus third generation cephalosporins or fosfomicin plus beta-lactam antibiotics) or new antibiotics classes (e.g. linezolid o quinupristin-dalfopristin) open new therapeutic alternatives to treat these IE caused by multiresistant bacteria.

KEY WORDS: Infectious endocarditis. Treatment. Antibiotics.

(1) Miembros del Grupo de Estudio de la Endocarditis del Hospital Clínic Universitari de Barcelona (HCUB): JM^a Miró, Ana del Río, F. Marco, N. de Benito, C. García de la María, X. Claramonte, ME Díaz, Y. Armero, M. Almela, A. Moreno, JM^a Gatell y MT^a Jiménez de Anta (Institut Clínic d'Infeccions i de Immunologia); C.A. Mestres, J.C. Paré, M. Azqueta, R. Cartaña y J.L. Pomar (Institut Clínic de Malalties Cardiovasculars); y T. Ribalta (Departamento de Anatomía Patológica).
CENTRO: Institut Clínic d'Infeccions i de Immunologia. Hospital Clínic Universitari de Barcelona. Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección generalmente de causa bacteriana y con menor frecuencia fúngica, que se localiza en el endocardio, especialmente en la superficie valvular. Fue descrita por primera vez a mediados del siglo XVII, teniendo un pronóstico fatal hasta que, con la introducción de las sulfamidas en 1937 y de la penicilina en 1944, se consiguieron las primeras curaciones. Con la introducción de los antibióticos el pronóstico mejoró notablemente, pero no ha sido hasta hace 30 años, con el desarrollo de la cirugía cardíaca y la posibilidad de efectuar el recambio valvular y así controlar la insuficiencia cardíaca valvular, la principal complicación de la EI, cuando la mortalidad ha disminuido notablemente. En la actualidad, la mortalidad hospitalaria de la EI sobre válvula nativa oscila entre 20-30% (1-3) y la supervivencia a los 10 años de seguimiento de los pacientes que son dados de alta oscila entre 70-80% (1-3). Por otra parte, en los últimos años se han observado nuevas "modalidades" de EI, con unas características clínicas, microbiológicas y pronósticas totalmente diferentes a la EI sobre válvula nativa de la población general descrita por Sir William Osler hace más de 100 años. Como consecuencia de la introducción de la cirugía cardíaca se ha descrito la EI sobre válvula protésica (1-3); como consecuencia de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) se ha descrito la endocarditis en los drogadictos (1-4); y como consecuencia de la utilización en los hospitales de técnicas invasivas intravasculares y del desarrollo de la cirugía, se ha observado cada vez con más frecuencia casos de EI nosocomial así como endocarditis sobre sistemas de estimulación cardíaca (marcapasos o desfibriladores autoimplantables) (1-3,5). Estas nuevas modalidades de EI confieren una etiología diferente a la de la EI sobre válvula nativa. El gran número de pacientes ADVP que vemos en nuestro medio hace que en la actualidad la etiología estafilocócica predomine sobre la estreptocócica (tabla I) (5). Otro hecho destacable es la mejora en las técnicas diagnósticas como el ecocardiograma (transtorácico y transesofágico), que juega un papel fundamental en el diagnóstico y manejo quirúrgico de la EI (6,7). Desde el punto de vista del tratamiento, se han producido una serie de avances y de retrocesos: como avances hay que señalar la introducción de la ceftriaxona y la teicoplanina (8,9), que permiten tratamiento en dosis única diaria y por tanto facilitan las pautas de tratamiento domiciliario; y se ha acortado y simplificado en la endocarditis por estreptococos del grupo viridans (EGV) y en la endocarditis derecha por *S. aureus* en los drogadictos, pudiéndose tratar con ceftriaxona y gentamicina o cloxacilina y gentamicina durante dos semanas respectivamente. En cuanto a los retrocesos,

la aparición de microorganismos resistentes, (aumento de la resistencia de los EGV), la aparición de cepas de enterococo resistente a los aminoglucósidos, penicilinas y glicopéptidos, la endemia nosocomial del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), que originan un aumento de los casos de EI nosocomial, y la reciente descripción de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (GISA) está suponiendo un importante reto para encontrar pautas antibióticas eficaces. La introducción de nuevas familias de antibióticos como el Linezolid[®] (10) o el Synercid[®] (11) se perfilan como nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las EI por microorganismos multiresistentes. Todos estos cambios han motivado que en los últimos cinco años se hayan realizado varias actualizaciones del tratamiento antibiótico de la EI por distintas sociedades médicas como la Sociedad Americana de Cardiología (12), la Sociedad Británica de Quimioterapia (13) y el Grupo de trabajo sobre Endocarditis de la Sociedad Internacional de Quimioterapia (14,15). Por todas estas razones hemos creído conveniente realizar una actualización de este tema, cuya última revisión en esta revista se efectuó hace 10 años (Miró JM et al. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1991; 15:193-208).

2. BASES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA EI

El tratamiento de la endocarditis se basa en la administración del antibiótico más adecuado, a las dosis necesarias y durante el tiempo suficiente para erradicar al microorganismo responsable de las vegetaciones endocárdicas. Para ello es importante conocer la CMI y en algunos casos la CMB de los antibióticos que se van a utilizar. Este tratamiento requiere en algunos casos ser complementado con la resección quirúrgica de las válvulas afectadas. Los antibióticos a utilizar han de ser bactericidas, ya que los bacteriostáticos pueden suprimir la bacteriemia pero no erradicar la infección. De hecho las formas de endocarditis debidas a microorganismos para los que no se dispone de antibióticos bactericidas (*Brucella sp*, *Coxiella burnetti*) requieren para su curación tratamientos de varios meses o años siendo necesario en ocasiones la cirugía valvular. *Los antibióticos más utilizados son los betalactámicos a los que se suele asociar un aminoglucósido.* Esta asociación se ha demostrado sinérgica en los estudios *in vitro* y clínicamente hace desaparecer más rápidamente la bacteriemia y la fiebre. Además esta asociación es imprescindible para conseguir un efecto bactericida ante microorganismos tolerantes a los betalactámicos como son los enterococos y algunas cepas de estreptococos. Los antibióticos han de utilizarse a dosis altas y por vía endovenosa para

(*) No autorizado en España.

conseguir un gradiente alto entre la concentración de antibiótico en el plasma y en el interior de la vegetación que asegure la penetración del mismo. En este sentido, los estudios experimentales en animales han descrito varios patrones de difusión de los antibióticos en el seno de la vegetación (16). Los betalactámicos difunden por gradiente, existiendo una mayor concentración en la periferia de la vegetación que en su seno. Los aminoglucósidos, las quinolonas y la rifampicina difunden de forma homogénea por toda la vegetación. Finalmente, los antibióticos glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina) se concentran solo en la periferia de la vegetación, lo que junto a su menor capacidad bactericida con respecto a los betalactámicos, permitir explicar su menor eficiencia en la curación de las endocarditis estafilocócicas. Por último, en general el tratamiento debe ser prolongado (de 4 a 6 semanas en las formas mas habituales) para evitar las recidivas,

dependientes de la población bacteriana con una actividad metabólica enlentecida que se encuentra en el seno de la vegetación y para erradicar los posibles focos metastásicos.

3. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO (5,17)

En muchos casos el tratamiento se inicia una vez conocido el microorganismo responsable y se utilizan las pautas antibióticas recomendadas. En otras ocasiones sin embargo puede ser adecuado iniciar un tratamiento empírico, siempre tras la toma de al menos tres hemocultivos no simultáneos pero antes de disponer del resultado de los mismos. Las exploraciones complementarias que se recomienda realizar al paciente con la sospecha diagnóstica de EI se resumen en la

TABLA I

MICROORGANISMOS AISLADOS EN 1.237 EPISODIOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA DIAGNOSTICADOS EN LOS HOSPITALES CLÍNIC UNIVERSITARI Y UNIVERSITARI VALL D'HEBRON DE BARCELONA DESDE 1975 HASTA 1998

	ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE					
	VÁLVULA NATIVA		VÁLVULA PROTÉSICA ^a		MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES	TOTAL
	Pob. General	Drogadictos	Precoz	Tardía		
• Estafilococos	126 (21%)	289 (71%)	51 (77%)	31 (27%)	47 (85%)	544 (44%)
• <i>S. aureus</i>	92	283	11	17	15	418
• Coagulasa negativos	34	6	40 ^b	14	32	126
• <i>Streptococos</i>	288 (48%)	69 (17%)	4 (6%)	47 (40%)	2 (4%)	410 (33%)
• Grupo viridans	209	62	2	34	2	309
• <i>S. bovis</i>	28	3	—	4	—	35
• Neumococo	16	1	—	2	—	19
• Otros	35	3	2	7	—	47
• Enterococo	49	6	1	12	—	68 (5,5%)
• Grupo HACEK	21	—	1	6	—	28 (2%)
• BGN	21	2	2	—	3	28 (2%) ^c
• Fiebre Q	9	—	—	1	—	10 (1%)
• Otros gérmenes	14	8	2	5	—	29 (2%)
• Hongos	4	5	2	1	—	12 (2%) ^d
• Polimicrobiana	6	14	1	4	3	28 (2%)
• Cultivo negativo	55	14	2	9	—	80 (6,5%)
• Total de episodios	593 (48%)	407 (33%)	66 (5%)	116 (9,5%)	55 (4,5%)	1.237

a) La endocarditis protésica es precoz < 12 meses de la implantación de la prótesis y es tardía si aparece > 12 meses; b) Más del 95% de casos son *S. epidermidis* que son meticilin-resistentes en más del 65% de episodios; c) *Pseudomonas aeruginosa* en 7 casos, *Brucella spp.* en 6, *Klebsiella spp.* en 4, *E. coli* en 3, *Enterobacter sp.* en 2 y *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.* y *Erysipelothrix* en un caso cada uno; d) *Candida spp.* en 9 casos y *Aspergillus spp.* en 3 casos.

(tabla II). Este tratamiento empírico está justificado cuando la sospecha diagnóstica es muy fuerte (p. ej.

cuadro clínico muy sugestivo e imágenes claras de vegetaciones en el ecocardiograma) y sobre todo cuando

TABLA II
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS A REALIZAR CUANDO SE SOSPECHE EL

BÁSICOS	EN DETERMINADAS SITUACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Análítica: <ul style="list-style-type: none"> – Análítica general básica y proteína C reactiva (PCR) ¹. – Análisis de orina ². 	<ul style="list-style-type: none"> – Determinación de inmunocomplejos circulantes, fracciones del complemento y factor reumatoide ³.
<ul style="list-style-type: none"> • Microbiología: <ul style="list-style-type: none"> – Hemocultivos ⁴. – Antibiograma con determinación de la CIM del microorganismo aislado. 	<ul style="list-style-type: none"> – Tinción de Gram y cultivo del material obtenido de una metástasis séptica, émbolo o vegetación, extraídos durante el acto quirúrgico. – Determinación del poder bactericida del suero en el pico y en el valle ⁵. – Serología para <i>Brucella</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Chlamydia</i> spp. y <i>Legionella</i> spp. ⁶.
<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de imagen: <ul style="list-style-type: none"> – Radiografía (Rx) de tórax ⁷. – Ecografía transtorácica ⁸. 	<ul style="list-style-type: none"> – Ecografía transesofágica ⁹. – TAC craneal ¹⁰. – AngioRNM cerebral ¹¹, RNM cardíaca ¹².
ECG ¹³	

Comentarios:

¹ Se observa una PCR mayor de 5 mg/dL en más del 95% de casos, siendo superior a 10 mg/dL en más del 50% de episodios; una PCR normal va en contra del diagnóstico.

² El análisis de orina suele ser anormal, con proteinuria o microhematuria secundaria a embolismos renales o a depósito de inmunocomplejos.

³ Tanto estos fenómenos inmunológicos como otros (aparición de crioprecipitados y de anticuerpos antinucleares) son inespecíficos, pero pueden resultar útiles para valorar la respuesta al tratamiento.

⁴ Los hemocultivos constituyen la base del diagnóstico. Se recomienda obtener al menos 3 hemocultivos no simultáneos (separados al menos por 30 minutos), extrayendo como mínimo 10 mL de sangre por cultivo. La sangre se debe cultivar en medios aerobio y anaerobio, y conservar el cultivo al menos 3-4 semanas para detectar microorganismos de crecimiento lento (*Brucella*, grupo HACEK, estreptococos con deficiencias nutricionales, *Legionella*, *Bartonella*). No es necesario esperar a que el paciente tenga fiebre porque la bacteriemia es continua. Los hemocultivos son positivos en el 95% de los casos. Pueden ser negativos o tardar en positivizarse 1-2 semanas si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico durante varios días. Son negativos en los casos debidos a *Coxiella*, *Chlamydia* y *Aspergillus*.

⁵ Indicado si la CIM de los antibióticos empleados es alta o la respuesta al tratamiento no es adecuada. El título bactericida del suero en el pico debe ser superior a 1/8.

⁶ En caso de EI con hemocultivo negativo hay que practicar exámenes serológicos para *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* y *Legionella*.

⁷ En el caso de las endocarditis tricuspídeas (habitualmente en UDVP), la Rx de tórax demuestra anomalías (infiltrados pulmonares cavitados o no, derrame pleural o empiema) en el 75-85% de los casos.

⁸ La ecocardiografía ha asumido una importancia creciente en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de pacientes con EI. La ecocardiografía transtorácica (ETT) detecta la presencia de vegetaciones sobre válvula nativa en el 70% de los casos. Permite estudiar la cardiopatía subyacente, la función valvular y ventricular y las posibles complicaciones anatómicas locales (absceso perivalvular, rotura de valvas o de cuerdas tendinosas). Sin embargo, solo detecta abscesos en el 30% de los casos. Las vegetaciones de >10mm se asocian a un mayor riesgo de embolismos. Las vegetaciones de <2mm y las presentes sobre las valvas calcificadas o protésicas son difíciles de identificar por ETT.

⁹ La ecocardiografía transesofágica (ESTE) demuestra la existencia de vegetaciones, abscesos perivalvulares y fístulas (tanto en la válvula nativa, como en la protésica) en más del 90% de los casos. Indicada si la ETT es negativa, si existe sospecha de endocarditis sobre válvula protésica y en caso de sospecha de extensión perivalvular de la infección (bacteriemia persistente o bloqueo de la conducción). No aporta un mayor rendimiento diagnóstico que la ecografía transtorácica para el diagnóstico de la endocarditis derecha.

¹⁰ Está indicado realizar una TAC cerebral cuando haya manifestaciones neurológicas y siempre en el caso de EI por *S.aureus* aunque no haya sintomatología neurológica debido a que la probabilidad de émbolos sépticos cerebrales es alta y en el caso de ser necesaria cirugía (circulación extracorpórea) aumenta el riesgo de que se hagan hemorrágicos.

¹¹ Se debe efectuar una angioRNM cerebral si se sospechan aneurismas micóticos cerebrales.

¹² La RMN cardíaca puede ser útil para identificar un absceso de la raíz de la aorta.

¹³ El ECG permite objetivar alteraciones en la conducción. La más frecuente es la aparición de un bloqueo de rama y generalmente indica sólo inflamación (miocarditis). Sin embargo, el alargamiento del PR en ausencia de tratamiento con digital suele indicar la propagación de la infección a la región perivalvular (especialmente en la endocarditis aórtica). También puede poner de manifiesto arritmias en presencia de dilatación auricular (ACFA) miocarditis o isquemia miocárdica (ventriculares).

la forma de presentación es aguda, ya que en estos casos la aparición de complicaciones graves en las primeras horas o días no es infrecuente. Las pautas antibióticas a utilizar en este contexto dependerán de cada caso: utilizaremos una pauta para estreptococos y enterococos en casos de endocarditis sobre válvula nativa de presentación subaguda y cubriremos la posibilidad de infección estafilocócica en todas las formas de presentación aguda, en las endocarditis protésicas y en los adictos a drogas (tabla III).

4. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO ESPECÍFICO

Una vez se ha aislado el microorganismo y se conoce su susceptibilidad antibiótica debe adecuarse el tratamiento antibiótico empírico instaurado días antes. Las pautas terapéuticas de las endocarditis por estreptococos, enterococos, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*) se han actualizado en base a las recomendaciones de los Comités de Expertos Americano (AHA)(12) y Británico (13), el Grupo de trabajo sobre Endocarditis de la Sociedad Internacional de Quimioterapia (14,15) y otras publicaciones relevantes sobre este tema. A continuación se especifican las pautas más idóneas para dichos microorganismos así como para otros microorganismos menos frecuentes.

4.A. ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO VIRIDANS (EGV) STREPTOCOCCUS BOVIS (12-14,17)

El grupo viridans incluye diferentes grupos y especies de estreptococos como los grupos *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis* (que incluye las especies de *S. mitis*,

S. sanguis y otras especies), *S. anginosus* (que incluye las especies *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*) y *S. bovis*. Sin embargo, como hasta ahora *S. bovis* (un estreptococo del grupo D, no enterococo) sensible a la penicilina se trataba de forma independiente, hemos respetado el mismo esquema que han mantenido los anteriores Comités de Expertos. En un estudio efectuado con 57 cepas en el Hospital Clínic Universitari de Barcelona (tabla IV), el 83% de estos estreptococos fueron sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0.1 \mu\text{g/mL}$), el 89% a la ceftriaxona y todos fueron sensibles a la vancomicina y teicoplanina. No se observó alta resistencia a la gentamicina (CMI $\geq 500 \mu\text{g/mL}$) mientras que un 9% presentaron alta resistencia a la estreptomina (CMI $\geq 2000 \mu\text{g/mL}$). Los Comités de Expertos no consideran que la tolerancia (concentración mínima bactericida [CMB]/concentración mínima inhibitoria [CMI] > 32) cambie el tratamiento antibiótico de este tipo de EI, por lo que no considera imprescindible determinar de forma rutinaria la CMB.

4.A.1. EGV o S. bovis sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0.1 \text{ mg/mL}$) (12-14,17)

El porcentaje de curación bacteriológica en los pacientes con endocarditis por estreptococos del grupo viridans o *S. bovis* sensibles a la penicilina es casi del 100% si se realiza el tratamiento correcto. En la tabla V se resumen las cuatro opciones terapéuticas para el tratamiento de la endocarditis debida a EGV o *S. bovis* muy sensibles a la penicilina. En los últimos años, el principal avance terapéutico ha sido la introducción de la ceftriaxona (8). Las cuatro pautas son

TABLA III

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

SITUACIÓN	DE ELECCIÓN	ALTERNATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • VÁLVULA NATIVA (Población General) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina 2 g/4 h, iv + cloxacilina 2 g/4 h, iv + gentamicina 3 mg /kg, en 24 h divididos en tres dosis o una sola dosis iv. 	<ul style="list-style-type: none"> • Al betalactámico: vancomicina 1 g/12 h, iv¹
<ul style="list-style-type: none"> • UDVP 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloxacilina 2 g/4 h, iv + gentamicina 3 mg /kg, en 24 h divididos en tres dosis o una sola dosis iv. 	
<ul style="list-style-type: none"> • VÁLVULA PROTÉSICA – PRECOZ – TARDÍA 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 1 g/12 h, iv+ gentamicina 3 mg /kg, en 24 h divididos en tres dosis o una sola dosis iv + ceftazidima 2 g/8 h, iv. 	<ul style="list-style-type: none"> • A la vancomicina: teicoplanina 8-12 mg/kg /24 h, iv. • A la ceftazidima: aztreonam 2 g/8 h, iv o ciprofloxacino 400 mg/ 8-12 h, iv.
	<ul style="list-style-type: none"> • Misma pauta que en la EI sobre válvula nativa en la población general. 	

TABLA IV

PORCENTAJES DE SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS ESTREPTOCOCOS Y ESTAFILOCOCOS AISLADOS EN PACIENTES CON ENDOCARDITIS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARI DE BARCELONA DESDE 1979 HASTA 1998

Antibióticos	Estrep. grup. viridans	<i>S. bovis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Nº cepas	42	15	7	164	16
Penicilina ^a	83	100	100	5	0
Ampicilina ^b	74	93	100	—	—
Ceftriaxona ^c	83	100	—	—	—
Oxacilina ^d	—	—	—	95	41
Gentamicina ^e	100	100	57	99	75
Estreptomina ^e	95	74	14	—	—
Vancomicina ^f	100	100	100	100	100
Teicoplanina ^g	100	100	100	—	—
Rifampicina ^h	—	—	—	99	88

Nota: Las cepas de estreptococos del grupo viridans, *S. bovis* y enterococo (1990-1998) y *S. aureus* (1979-1998) se aislaron de pacientes que adquirieron la endocarditis en la comunidad. Los aislados de *S. aureus* meticilin-resistentes corresponden a adictos a drogas por vía parenteral y a pacientes con enfermedades crónicas (cirrosis hepática, Sida, insuficiencia renal crónica) que habían tenido ingresos hospitalarios previos frecuentes. Las cepas de *S. epidermidis* (1979-1998) se aislaron en pacientes con endocarditis protésica precoz (<12 meses de implantación de la prótesis).

Puntos de corte de sensibilidad según las NCCLS-97 (CMI en mg/L):

a: CMI ≤ 0.12 para estreptococos del grupo viridans y *S. bovis* y estafilococos; ≤ 8 para enterococos; **b:** CMI ≤ 0.25 para estreptococos del grupo viridans y *S. bovis*; ≤ 8 para enterococos; **c:** CMI ≤ 0.5 para estreptococos del grupo viridans y *S. bovis*; **d:** CMI ≤ 2 para estafilococos; **e:** Alta resistencia para estreptococos (gentamicina ≥ 500; estreptomina ≥ 2000) y resistencia simple para estafilococos (gentamicina ≥ 8 mg/L); **f:** CMI ≤ 1 para estreptococos del grupo viridans y *S. bovis*; ≤ 4 para enterococos y estafilococos; **g:** CMI ≤ 1 para estreptococos del grupo viridans y *S. bovis*; ≤ 8 para enterococos y estafilococos; **h:** CMI ≤ 1 para enterococos y estafilococos.

TABLA V

PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA CAUSADA POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO VIRIDANS Y *S. BOVIS* SENSIBLE A LA PENICILINA (CIM ≤ 0.1 µG/ML)

ANTIBIOTICO	DOSIS y VIA*	DURACION (semanas)
<ul style="list-style-type: none"> Pauta A Penicilina G sódica o Ceftriaxona sódica	12-18 millones U/24 h en 6 dosis IV o infusión continua 2 g/día IM** o EV	4 4
<ul style="list-style-type: none"> Pauta B Penicilina G sódica o Ceftriaxona sódica con gentamicina***	12-18 millones U/24 horas en 6 dosis IV 2 g/día IM** o EV 1 mg/kg (no más 80 mg) cada 8 horas IV o IM	2 2
<ul style="list-style-type: none"> Pauta C Vancomicina*** o Teicoplanina***	30 mg/Kg /24 horas, iv (no más de 2g/24h) 6-10 mg/Kg/12 horas x 9 dosis. Seguido 6-10mg/kg/24 h, iv/im	4 4

Pauta A: preferible en pacientes mayores de 65 años y/o con alteraciones del VIII par craneal o de la función renal;

Pauta B: los niveles pico de gentamicina una hora después de su administración i.v. (20-30 min.) o i.m. deben ser de aproximadamente 5-10 mg/L; los niveles valle deben ser <1 mg/L. La gentamicina debe usarse con precaución o evitarse en las situaciones indicadas en la pauta A y cuando se administran concomitantemente AINEs;

Pauta C: es el tratamiento recomendado para pacientes alérgicos a los beta-lactámicos. En Europa se recomienda tanto la vancomicina como la teicoplanina. Las concentraciones séricas de vancomicina obtenidas una hora después de su infusión oscilan entre 30-45 mg/L y el valle es ≤15 mg/L. Las concentraciones séricas pico y valle de la teicoplanina son de 30-40 mg/L y ≤ 12 mg/L respectivamente.

* Dosis recomendadas en pacientes con función renal normal. Los estreptococos con dependencia nutricional se tratan según la tabla VIII.

** La administración de ceftriaxona por vía intramuscular es dolorosa.

*** La dosificación de gentamicina o vancomicina debe reducirse en pacientes con alteración de la función renal. La dosificación de ambos antibióticos en función del peso (dosis en mg/kg) produce concentraciones más elevadas en pacientes obesos por lo que en estos casos la dosis debe administrarse en función del peso ideal. La vancomicina debe administrarse por vía i.v. en perfusión durante una hora como mínimo para reducir el riesgo del síndrome del hombre rojo secundario a la liberación de histamina. La teicoplanina puede administrarse por vía iv o im y en bolus.

aceptables y tienen sus ventajas e inconvenientes. Las pautas de cuatro semanas con penicilina o ceftriaxona evitan la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y cuando se utiliza la ceftriaxona puede permitir el tratamiento domiciliario al poder administrarse una sola vez al día (8). La penicilina G sódica se puede administrar intermitentemente o en infusión continua (en 24 horas). Se recomienda una dosis de 12 a 18 millones de UI/24 h de penicilina iv ó 2 g de ceftriaxona sódica en dosis única diaria iv o im durante cuatro semanas. Estas pautas consiguen la curación del 99% de los pacientes.

4.A.1.A. Tratamiento corto (2 semanas) (18-21)

La experiencia acumulada con el uso de pautas cortas de tratamiento con penicilina asociada a un aminoglucósido (2 semanas) ha hecho que éste sea el tratamiento de elección en la mayoría de las endocarditis por EGV o *S. bovis* sensibles a la penicilina. La adición de gentamicina o estreptomina a la penicilina tiene un efecto sinérgico *in vitro* y en el animal de experimentación permite una más rápida esterilización de las vegetaciones y acorta la duración del tratamiento a dos semanas, con lo que se reduce notablemente la hospitalización del paciente. El porcentaje de curaciones con las pautas de 2 semanas (98%) es equivalente a la administración de penicilina o ceftriaxona solas durante cuatro semanas (18-21). Actualmente existe un protocolo clínico en España de tratamiento de la endocarditis por EGV en el que se compara el tratamiento de penicilina G sódica (cada 4 h) o ceftriaxona (una sola dosis diaria) asociada o no a gentamicina (dosis única diaria) durante 2 ó 4 semanas (los pacientes se randomizan en función de la edad, la función renal y la CMI del EGV) (coordinador: B. Almirante. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona). Los resultados preliminares apoyan que una pauta corta de 2 semanas con ceftriaxona y gentamicina (ambas en 1 dosis única diaria) es efectiva para el tratamiento de la EI no complicada por EGV sensible a la penicilina. Ya en 1995 se había publicado un estudio multicéntrico efectuado con una dosis única diaria de ceftriaxona y netilmicina en varios países de Europa y Sudamérica cuyos resultados confirmaron que dos semanas de tratamiento con ceftriaxona y netilmicina equivalían a la pauta clásica de dos semanas de penicilina asociada a un aminoglucósido, con una tasa de curaciones del 98% (19). Posteriormente en un estudio americano, la utilización de ceftriaxona y gentamicina durante dos semanas presentaban resultados similares (21).

- Criterios de exclusión del tratamiento corto (17): este régimen de dos semanas no está indicado en las siguientes situaciones:

- 1) pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda (Killip III, IV), complicaciones neurológicas y focos sépticos cardíacos o extracardiacos;
- 2) cuando existe lenta resolución clínica (fiebre) o bacteriológica (hemocultivos positivos) durante más de 96 horas;
- 3) pacientes con afectación renal o del octavo par craneal, ya que no pueden recibir aminoglucósidos;
- 4) pacientes alérgicos a los beta-lactámicos, ya que no existe suficiente experiencia con una pauta corta de un antibiótico glicopéptido y un aminoglucósido;
- 5) pacientes con cepas con resistencia moderada o elevada a la penicilina o estreptococos con dependencia nutricional o una EI polimicrobiana; y
- 6) pacientes con una endocarditis protésica, ya que las pautas cortas se asocian a una elevada tasa de recidivas.

En pacientes que presentan una endocarditis protésica o una infección de otro material protésico, la pauta recomendada es de seis semanas de penicilina asociada a gentamicina durante las dos primeras semanas.

4.A.1.B. Elección del aminoglucósido y de su posología (17)

Estudios *in vitro* y en el animal de experimentación demuestran que la combinación de penicilina y gentamicina es sinérgica y equivalente a la combinación de penicilina y estreptomina. En la actualidad se recomienda el uso de la gentamicina porque se pueden determinar niveles plasmáticos y porque la administración puede hacerse tanto por vía i.v. como i.m. Además recientemente se han descrito cepas de estreptococos viridans y *S. bovis* que presentan elevada resistencia a la estreptomina (CMI > 1000 µg/mL). Esto es infrecuente (10% en nuestro medio) y no se ha descrito para la gentamicina. Por tanto, si se administra tratamiento con estreptomina se debe realizar un estudio de la sensibilidad a los aminoglucósidos (véase apartado de enterococo, tratamiento de cepas con alta resistencia a los aminoglucósidos). En consecuencia, se ha generalizado el uso de gentamicina aunque probablemente la tobramicina y la netilmicina son tan eficaces como la gentamicina para este tipo de endocarditis y tienen la ventaja de que producen menos nefrotoxicidad. Deben determinarse los niveles plasmáticos de aminoglucósidos. Los niveles pico (post-dosis) y valle de gentamicina deben ser de 5-10 mg/L y ≤ 1 mg/L.

Otro tema controvertido es si en la EI se puede administrar el aminoglucósido en una dosis única en los pacientes con endocarditis con el fin de aprovechar su efecto postantibiótico prolongado. Los estudios en modelos de endocarditis experimental por estreptococos del grupo viridans sensibles, tolerantes y resistentes a la penicilina han demostrado que la dosis única diaria de aminoglucósido es equivalente a la administración de tres dosis al día. La eficacia de la pauta de ceftriaxona y netilmicina administradas ambas una sola vez al día confirman esta hipótesis. Los resultados preliminares del ensayo clínico de tratamiento de la EI por EGV sensible demuestran que la administración de gentamicina en una sola dosis diaria es eficaz para el tratamiento de esta entidad. De todas formas, el Comité de Expertos Británico, recomienda administrar 80 mg de gentamicina cada 12 horas (13) y el Comité de Expertos de la Sociedad Internacional de Quimioterapia indica que para este tipo de endocarditis puede administrarse el aminoglucósido una vez al día (14).

4.A.1.C. Pacientes alérgicos a los betalactámicos (12-14,17)

La vancomicina o la teicoplanina administradas durante 4 semanas son los antibióticos de elección en los pacientes que presentan hipersensibilidad de tipo inmediato a la penicilina o a otros betalactámicos. No existen estudios que demuestren la eficacia de la pauta corta con glicopéptidos asociados a aminoglucósidos.

4.A.2. EGV con una CMI a la penicilina > 0.1 µg/mL y <0.5 µg/mL (12-14, 17)

En este tipo de EI está recomendado el tratamiento con penicilina durante cuatro semanas asociada a gentamicina las dos primeras semanas. También se puede

administrar la ceftriaxona en lugar de la penicilina G sódica. Cuando la EI es debida a estreptococos con $CMI \geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ de penicilina, se recomienda la misma pauta de tratamiento que en el caso del enterococo (tabla VI). Cuando el antibiótico de elección es la vancomicina o la teicoplanina, no es necesaria la adición de gentamicina.

4.A.3. Estreptococos con dependencia nutricional (12-14,17)

En la actualidad, los estreptococos nutricionalmente deficientes pertenecen a un grupo diferente de los EGV (denominado *Abiotrophia* spp.). La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana en este grupo es, en ocasiones, técnicamente complicada. Además, la curación de la EI causada por estos microorganismos es difícil. Por este motivo, las EI producidas por estos microorganismos deben tratarse con las mismas pautas que en el caso de endocarditis por enterococos (tabla VII)

4.B. STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, STREPTOCOCCUS PYOGENES (GRUPO A) Y ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS B, C y G (12-14,17)

La endocarditis causada por estos microorganismos es *relativamente poco frecuente*, no existiendo largas series de casos evaluando distintas pautas terapéuticas. En la EI causada por neumococo debe conocerse la sensibilidad a la penicilina. En los últimos años se ha observado un aumento en el número de neumococos con sensibilidad intermedia a la penicilina ($CMI = 0.1-1 \mu\text{g/mL}$) o con alta resistencia a la misma ($CMI \geq 2 \mu\text{g/mL}$). En un estudio multicéntrico realizado en

TABLA VI

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO VIRIDANS Y S. BOVIS MODERADAMENTE RESISTENTES A LA PENICILINA (CIM > 0.1 Y < 0.5 µG/ML)

ANTIBIOTICO	DOSIS* y VIA	DURACION (semanas)
• Pauta A**		
Penicilina G-sódica con gentamicina	18 mill.U/24 horas IV en 6 dosis IV o infusión continua 1 mg/kg IM o EV / 8 h.	4 2
• Pauta B**		
Vancomicina	30 mg/Kg/24 h	4

* Dosis recomendadas en pacientes con función renal normal. Ver la tabla V para los ajustes de dosis, contraindicaciones relativas, niveles séricos o forma de administración de la vancomicina o de la gentamicina.

** La cefazolina u otras cefalosporinas de primera generación (con 2 semanas de gentamicina) pueden usarse en pacientes con alergia a la penicilina que no sea del tipo I (anafilaxia); la vancomicina sola puede utilizarse en cualquier tipo de alergia a los beta-lactámicos. En Europa la teicoplanina se puede utilizar en lugar de la vancomicina.

TABLA VII

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA ENDOCARDITIS POR ENTEROCOCO* SENSIBLE A PENICILINA Y SIN ALTA RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS.

ANTIBIOTICO	DOSIS** y VIA	DURACION (semanas)***
• Pauta A		
Penicilina G sódica	18-30 millones U/24 h en 6 dosis por vía IV o infusión continua	4-6
con gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg) cada 8 horas IV o IM	4-6
• Pauta B		
Ampicilina	12 g/24 horas, en 6 dosis IV	4-6
con gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg) cada 8 horas IV o IM	4-6
• Pauta C		
Vancomicina	30 mg/Kg /24 h, IV en dos dosis, no pasando de 2g/24 h.	4-6
con gentamicina	1mg/ Kg, IM o EV /8 h	4-6

* Esta tabla resume las pautas empleadas en el caso de endocarditis producida por enterococo sensible a gentamicina y vancomicina, estreptococos del grupo viridans con una CIM >0.5mg/L, estreptococos con dependencia nutricional y endocarditis sobre válvula protésica causada por estreptococos del grupo viridans o *S. bovis*. Es necesario determinar de forma sistemática la sensibilidad de todos los aislados para establecer el tratamiento correcto.

** Dosis recomendadas en pacientes con función renal normal. Ver la tabla V para los ajustes de dosis, contraindicaciones relativas, niveles séricos o forma de administración de la vancomicina o de la gentamicina.

*** La duración del tratamiento depende de la duración de la sintomatología, utilizándose las pautas de 4 ó 6 semanas dependiendo de si el paciente tiene menos o más de 3 meses de sintomatología, afectación mitral o una endocarditis protésica. Las pautas A y B son equivalentes. La pauta C se utilizan en los pacientes alérgicos a los beta-lactámicos.

España, más de la mitad de los casos de EI diagnosticados en la década de los 90 eran resistentes a la penicilina. De la misma manera, también está aumentando la resistencia del neumococo a otros antibióticos como las cefalosporinas, la eritromicina o la trimetoprima-sulfametoxazol. En el caso de una EI por neumococo sensible a la penicilina puede administrarse penicilina G (12-16 MU/día, iv repartidos en 6 dosis) o ceftriaxona (2 g/d); si la resistencia es intermedia puede administrarse altas dosis de penicilina (24 MU/día, i.v. repartidos en 6 dosis) o una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, 12 g/día; o ceftriaxona 2 g/d); y si la resistencia es alta, la vancomicina (2 g/d) es el antibiótico de elección, aunque según la CMI del neumococo podría utilizarse una cefalosporina de tercera generación o imipenem.

En base al limitado número de datos publicados sobre el tratamiento de endocarditis causada por *S. pyogenes*, se recomienda el tratamiento con penicilina G (12-18 MU/día por vía i.v). Las cefalosporinas de primera generación (cefalotina o cefazolina) o de tercera generación (ceftriaxona) constituyen una alternativa aceptable. En general, los estreptococos de los grupos B,C y G son generalmente más resistentes a la penicilina que los estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*).

Algunos expertos recomiendan la adición de gentamicina a la penicilina (o cefalosporinas) durante las 2 primeras semanas de tratamiento (total 4 ó 6 semanas).

Si los pacientes son alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas debería administrarse vancomicina.

4.C. ENTEROCOCO (CMI a la penicilina 0.5 µg/mL) (12-14,17)

El enterococo es el principal componente Gram positivo de la flora gastrointestinal. Se incluye dentro del género *Enterococcus*, en el cual existen 16 especies, siendo *E. faecalis* y *E. faecium* los que originan con más frecuencia EI en una proporción de 8-10 a 1. Algunos microorganismos pueden confundirse con los enterococos, en particular, *S. bovis* y *S. mutans*. La susceptibilidad a la penicilina puede resolver errores de identificación: la mayoría de los estreptococos viridans y de *S. bovis* se inhiben con 0.1 µg/mL o menos de penicilina G mientras que el enterococo tiene una resistencia relativa a la penicilina. Es importante distinguir el enterococo de *S. bovis* o *S. mutans*, porque éstos se tratan con las pautas habituales de tratamiento recomendadas para el estreptococo viridans.

4.C.1. Tratamiento de elección (tabla VII)

El tratamiento de la endocarditis por enterococo es complicada debido a la relativa resistencia a la penicilina (CMI > 0.5 µg/ml, CMI media de 2 µg/mL), penicilinas de amplio espectro y vancomicina. La mayoría de cepas de enterococo se inhiben pero no se destruyen con concentraciones clínicamente relevantes de estos antibióticos. El enterococo es uniformemente resistente a las cefalosporinas. Así mismo, el enterococo es generalmente resistente a las concentraciones plasmáticas estándar de los aminoglucósidos ya que las cepas tienen una resistencia intrínseca de bajo nivel (CMI gentamicina, 8-64 µg/mL; CMI estreptomina, 200-500 µg/mL) aunque en ocasiones pueden ser sensibles. Sin embargo, la combinación de penicilina, ampicilina o vancomicina con gentamicina o estreptomina tiene un efecto bactericida sinérgico frente a dicho microorganismo mientras las cepas de enterococo no muestren una resistencia de alto nivel (RAN) a estos aminoglucósidos. Los enterococos con una CMI para la gentamicina ≥ 500 µg/mL o para la estreptomina ≥ 2000 µg/mL se consideran con RAN frente a estos antibióticos y en estos casos se pierde la sinergia de la combinación de penicilinas o vancomicina con estos aminoglucósidos, no siendo destruidos los enterococos. El tratamiento de elección de la endocarditis causada por estas cepas de enterococo sin RAN a los aminoglucósidos se realiza con esta combinación (tabla VII). La ampicilina puede administrarse de forma intermitente o en infusión continua. En general se utiliza la gentamicina por lo comentado previamente. Otros aminoglucósidos no pueden sustituir a la gentamicina o a la estreptomina. El motivo es que cuando el enterococo es resistente a la gentamicina, el mismo enzima inactiva al resto de los aminoglucósidos excepto a la estreptomina. La duración del tratamiento de la EI por enterococo sobre válvula nativa es de cuatro semanas. En los pacientes con más de 3 meses de sintomatología o con una endocarditis sobre válvula protésica deben tratarse como mínimo seis semanas (tabla VII).

La terapia prolongada con aminoglucósidos puede producir ototoxicidad y/o nefrotoxicidad tanto en niños como en adultos. La estreptomina es primariamente ototóxica y la gentamicina es primariamente nefrotóxica; aunque la nefrotoxicidad es reversible, la ototoxicidad no lo es. Se deben monitorizar los niveles plasmáticos durante el tratamiento de la endocarditis ya que los efectos adversos se asocian a niveles elevados.

4.C.2. Tratamiento de pacientes alérgicos a las penicilinas (12-14,17)

En pacientes alérgicos a la penicilina se utiliza como alternativa la vancomicina, aunque existe mucha menos

experiencia clínica con este antibiótico glicopéptido. Se debe tener en cuenta que potencia el efecto nefrotóxico de la gentamicina. La experiencia con teicoplanina es escasa. Si se utiliza por intolerancia a la vancomicina debería administrarse a dosis más elevadas que para la endocarditis por estreptococos del grupo viridans.

4.C.3. Tratamiento de cepas con alta resistencia a los aminoglucósidos (12-14,17)

Desde 1970 es conocido que existen enterococos con RAN a la estreptomina (≥ 2000 µg/mL) sin embargo, no existía resistencia de alto nivel a la gentamicina y por tanto la combinación de penicilina y gentamicina constituía el tratamiento de elección de esta endocarditis (tabla VII). Desde 1979 se están describiendo cada vez con más frecuencia aislados de enterococo con RAN a la gentamicina (≥ 500 µg/mL). En nuestro país, las tasas de RAN a la gentamicina y estreptomina de *E. faecalis* son del 10-40% y del 30-80% respectivamente (tabla IV), siendo mayores las tasas de RAN a los aminoglucósidos en *E. faecalis* que en *E. faecium*.

La RAN a los aminoglucósidos del enterococo representa el obstáculo más grave para el óptimo tratamiento de la EI enterocócica. Debido a que la resistencia a la gentamicina y a la estreptomina depende de genes diferentes, en los enterococos causantes de endocarditis se debe realizar un estudio de la sensibilidad a los mismos ya que una tercera parte de los aislados con RAN a la gentamicina son sensibles a la estreptomina y este sería el aminoglucósido que se debe utilizar. En endocarditis causadas por cepas que presentan altos niveles de resistencia a la gentamicina y a la estreptomina, la adición de un aminoglucósido no ofrece ventajas. El tratamiento prolongado (8-12 semanas) con dosis altas de penicilina o ampicilina puede curar aproximadamente a la mitad de los pacientes. En la actualidad se está evaluando en estos casos la eficacia de la combinación de ampicilina y ceftriaxona, ya que *in vitro* e *in vivo* esta combinación puede ser sinérgica o aditiva (22). Los resultados preliminares de un ensayo clínico efectuado en España son satisfactorios (coordinador: J. Gavaldá. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona) por lo que en los casos de RAN a gentamicina o en los casos de contraindicación clínica para la utilización de ésta (edad avanzada, nefropatía de base), la asociación de ampicilina con ceftriaxona (o amoxicilina con cefotaxima) se perfilan como opciones de tratamiento válidas para la endocarditis enterocócica. Cuando fracasa el tratamiento médico, se debe considerar la opción quirúrgica.

4.C.4. Tratamiento de cepas resistentes a la penicilina, vancomicina o multirresistentes (12-14,17)

En algunas áreas geográficas, una importante proporción de infecciones enterocócicas están producidas por cepas con resistencia a la penicilina, vancomicina o a las dos. La resistencia intrínseca a la penicilina y a la ampicilina (por alteración de las PBPs) ha aumentado en frecuencia y desde 1983 se ha objetivado la producción de beta-lactamasas en *E. faecalis* aunque no se ha descrito en Europa. Esta forma de resistencia a la penicilina no se detecta con las CMI realizadas con los métodos estandar. La detección requiere utilizar la nitrocefina (una cefalosporina cromógena). En España la resistencia intrínseca a la penicilina es anecdótica en *E. faecalis* y se observa en la mayoría de aislados de infecciones producidas por *E. faecium*. En 1998 se describió la resistencia a los antibióticos glicopéptidos en cepas de *E. faecalis* y de *E. faecium*. En España, se ha observado resistencia a los glicopéptidos en un 1-4% de las infecciones enterocócicas, siendo más frecuente en *E. faecalis* que en *E. faecium*. Los enterococos que presentan una o más de estas formas de resistencia a penicilina o vancomicina no presentan efecto bactericida sinérgico cuando estos antibióticos se combinan con aminoglucósidos y para este tipo de EI no existe un tratamiento eficaz.

Debido al aumento de aislamientos de cepas de enterococo resistentes a las penicilinas, glicopéptidos o con RAN a los aminoglucósidos es de preveer que a corto-medio plazo no se pueda recomendar el tratamiento estandar de la tabla VII. Por ello es muy importante conocer con detalle en cada aislado de endocarditis el patrón de sensibilidad del enterococo frente a los antibióticos comercializados y nuevos antibióticos con el fin de conocer que combinaciones son las más adecuadas. Para los enterococos con resistencia intrínseca de alto nivel a la penicilina (CMI ≥ 16 mg/L), la vancomicina es el antibiótico de elección; mientras que si la resistencia a la penicilina depende de la producción de beta-lactamasas se puede utilizar la combinación de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas (p.ej. ampicilina-sulbactam), imipenem (que resiste la hidrólisis) o vancomicina con gentamicina para conseguir un efecto sinérgico. Para los microorganismos resistentes a la penicilina y a la vancomicina, debe conocerse la sensibilidad a la teicoplanina ya que puede ser sensible. Para los enterococos con RAN a los aminoglucósidos ver el apartado 1.C.2. Para el tratamiento de cepas multirresistentes considerar la utilización por vía pasiva de otros antimicrobianos como la asociación de dalfopristina con quinupristina (Synercid®) (11), las oxazolidinonas (U-100766, Linezolid®) (10), nuevas

quinolonas o tetraciclinas (p.ej. glicilciclinas) u otros antibióticos como el LY333328.

4.D. STAPHYLOCOCCUS AUREUS Y ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVOS (12,13,15,17)

La endocarditis estafilocócica puede estar causada por estafilococos coagulasa positivo (*S. aureus*) o por estafilococos coagulasa negativo (ECN) (*S. epidermidis* u otros ECN como *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. xylosus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. cohnii*, *S. gallinarum*, *S. intermedius*). Aunque tanto *S. aureus* como los ECN pueden infectar tanto las válvulas nativas como las válvulas protésicas, la mayoría de endocarditis por ECN ocurren en pacientes portadores de válvulas protésicas. Más del 95% de *S. aureus* que producen EI adquiridas en la comunidad producen beta-lactamasas y tienen una alta resistencia a la penicilina G (tabla IV). El antibiótico de elección en estos casos es la cloxacilina (CMI ≤ 2 μ g/mL), una penicilina isoxazólica semi-sintética resistente a las penicilinas. Si la cepa fuera sensible a la penicilina G (CMI ≤ 0.12 μ g/mL) debería tratarse con penicilina. Muchos *S. aureus* que producen EI adquiridas en el hospital son resistentes a la meticilina (SARM, CMI meticilina/oxacilina $\geq 18/\geq 4$ μ g/mL). En estos casos la vancomicina es el antibiótico de elección. Lo mismo ocurre para los ECN. Recientemente se han descrito las infecciones por cepas SARM con sensibilidad intermedia a la vancomicina (GISA, CMI=8 μ g/mL). En estos casos se desconoce el tratamiento adecuado aunque en estudios *in vitro* se ha demostrado que la combinación de vancomicina con betalactámicos es sinérgica. Se requieren más estudios experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* que confirmen estos hallazgos.

A continuación se describe por separado el tratamiento antibiótico de la endocarditis estafilocócica en base a si afecta o no a material protésico ya que son situaciones clínicas y microbiológicas muy diferentes.

4.D.1. EI por *S. aureus* o ECN en ausencia de material protésico (12,13,15,17)

En la tabla VIII se indican los regímenes terapéuticos recomendados, siendo la cloxacilina administrada por vía i.v. durante 4-6 semanas el tratamiento de elección. Si la respuesta clínica es buena y no existen complicaciones (abscesos cardíacos, afectación del SNC o metástasis sépticas) el tratamiento puede pararse a las cuatro semanas. En caso contrario debe prolongarse 6 semanas. Estas penicilinas isoxazólicas pueden administrarse por vía i.v. de forma intermitente o en infusión continua. Los estudios *in vitro* y en animales de experimentación han demostrado que la adición de gentamicina a las penicilinas isoxazólicas es sinérgica,

(*) No autorizado en España.

esterilizándose las vegetaciones con más rapidez. Si el paciente tiene una infección por estafilococos sensibles a la penicilina y no productores de beta-lactamasas ($CMI \leq 0.12 \mu\text{g/mL}$), ésta puede ser tratada con penicilina G a las mismas dosis que las recomendadas en el caso de infección por estreptococos del grupo viridans, con o sin 3-5 días de gentamicina. Los pacientes alérgicos a los beta-lactámicos pueden ser tratados con cefalosporinas de primera generación o vancomicina dependiendo de si la alergia es de tipo anafiláctico o no, debiéndose asociar a gentamicina.

4.D.1.A. Endocarditis derecha por *S. aureus* en adictos a drogas por vía i.v. (ADVP) (15,17)

La endocarditis derecha no complicada por *S. aureus* sensible a la meticilina de los ADVP tiene un pronóstico muy bueno con unas tasas de cirugía y mortalidad inferiores al 2% y 5% respectivamente. Estudios experimentales en animales han demostrado que el curso espontáneo de la endocarditis derecha por *S. aureus* es mucho más benigno, la tasa de curaciones espontáneas

es mayor y el inóculo bacteriano de las vegetaciones es mucho menor que cuando la afectación es izquierda. Estos estudios experimentales y los datos observacionales fueron la base para efectuar un ensayo clínico abierto que demostró que la combinación de nafcilina* y tobramicina durante 2 semanas curó el 94% de 50 ADVP con EI derecha por *S. aureus*. Desde entonces se han publicado casi 200 casos tratados con esta pauta corta, siendo la tasa de curaciones del 90% (17). Un estudio reciente demostró que no era necesaria la adición de gentamicina a la cloxacilina, obteniéndose tasas de curación similares (90%) con monoterapia con cloxacilina durante 2 semanas. Por tanto, en nuestra opinión recomendaríamos una pauta de 2 semanas de cloxacilina asociada a gentamicina los primeros 3-5 días (tabla IX).

• Criterios de exclusión de la pauta de 2 semanas son los siguientes (17):

- Pacientes con una lenta respuesta clínica o microbiológica (>7 días), criterios de gravedad (insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia cardíaca

TABLA VIII

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA ENDOCARDITIS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* O ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVOS EN AUSENCIA DE MATERIAL PROTÉSICO*

ANTIBIOTICO	DOSIS y VIA	DURACION (semanas)
• ESTAFILOCOCO SENSIBLE A LA METICILINA		
<i>Pacientes sin alergia a la penicilina.</i>		
Cloxacilina	2 g IV cada 4 horas	4-6
con gentamicina** (opcional)	1 mg/kg (no más de 80 mg) cada 8 horas IV o IM	3-5 días
<i>Pacientes con alergia a la penicilina***</i>		
Cefazolina	2g IV cada 8 horas	4 -6
con gentamicina** (opcional)	1 mg/kg (no más de 80 mg) cada 8 horas IV o IM	3-5 días
Vancomicina	30 mg/kg (no más de 2 g) cada 24 horas en 2 dosis IV	4-6
• ESTAFILOCOCO RESISTENTE A LA METICILINA		
Vancomicina	30 mg/kg (no más de 2 g) cada 24 horas en 2 dosis IV	4-6

* Si el estafilococo es sensible a la penicilina ($CIM \leq 0.1 \mu\text{g/mL}$) puede substituirse la cloxacilina por penicilina G sódica (pauta A, tabla VI) durante 4-6 semanas. Pautas más breves se han mostrado efectivas en el tratamiento de drogadictos con endocarditis derecha estafilocócica (ver texto). Dosis recomendadas en pacientes con función renal normal. Ver la tabla V para los ajustes de dosis, contraindicaciones relativas, niveles séricos o forma de administración de la vancomicina o de la gentamicina. Ver texto para el uso de rifampicina. Pueden utilizarse otras cefalosporinas de primera generación.

** El beneficio clínico de la adición de los aminoglucósidos no ha sido establecido.

*** No deben utilizarse cefalosporinas si existe antecedente de anafilaxis a la penicilina por la potencial alergia cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas.

(*) No autorizado en España.

derecha, grandes vegetaciones (>2 cm) ecocardiográficas), metastasis sépticas o complicaciones extracardiácas. En todos ellos recomendamos prolongar la cloxacilina hasta completar 4 semanas;

- b) Pacientes con alergia a la penicilina. No existe experiencia con cefalosporinas de 1ª generación y los antibióticos glicopéptidos tienen una actividad sub-óptima para el tratamiento de la EI por *S. aureus* (menor actividad bactericida que las penicilinas, pobre difusión a las vegetaciones, mayor aclaramiento renal en los ADVP). En estos casos se recomienda administrar el antibiótico glicopéptido durante 4 semanas asociando un aminoglucósido los primeros días;
- c) Infecciones por SARM (< 5%) o EI polimicrobianas; y
- d) ADVP infectados por el VIH (50-90% de casos) con Sida o severamente inmunodeprimidos (linfocitos CD4 <200/μL) (4). Este subgrupo de pacientes con EI tiene una mayor mortalidad y no hay experiencia con pautas cortas. En estos pacientes debería tratarse con 2-4 semanas de cloxacilina, añadiéndose gentamicina los primeros 3-5 días. Por el contrario, la respuesta clínica es buena en los pacientes infectados por el VIH no inmunodeprimidos (linfocitos CD4 > 200/μL).

La EI derecha por *S. aureus* sensible a meticilina también puede ser tratada con éxito con la combinación de ciprofloxacino y rifampicina por vía oral durante cuatro semanas (tabla IX). A pesar de que existen estudios *in vivo*, utilizando el modelo de endo-

carditis aórtica experimental en conejos, que avalan la eficacia de otras quinolonas como levofloxacino, no existen estudios clínicos comparativos que permitan, en el momento actual, recomendar el uso de otra quinolona que no sea ciprofloxacino, ya que es la única con la que se tiene experiencia clínica. Esta combinación se podría utilizar en casos seleccionados en los que se pueda asegurar un buen cumplimiento del tratamiento y se pueda seguir clínicamente al paciente ya que pueden aparecer resistencias al ciprofloxacino o a la rifampicina durante el tratamiento.

4.D.1.B. EI por estafilococos resistentes a la meticilina (12,13,15,17)

La mayoría de ECN (CMI oxacilina ≥ 0.5 μg/mL) y un porcentaje cada vez mayor de *S. aureus* son resistentes a la meticilina (CMI meticilina/oxacilina ≥16/≥4 μg/mL) o multirresistentes (SARM, aminoglucósidos, rifampicina y quinolonas). Estos microorganismos producen endocarditis nosocomial, EI protésica y en ocasiones EI en los ADVP. Es importante recordar que las cepas meticilin-resistentes lo son también a las cefalosporinas y al imipenem. La única opción terapéutica de las EI por estafilococos meticilin-resistentes es la vancomicina. Las alternativas en los pacientes que no toleran la vancomicina son limitadas, siendo la teicoplanina el antibiótico de elección. En ambos casos la respuesta terapéutica es subóptima por las razones expuestas previamente. La duración mediana de la fiebre y la bacteriemia en pacientes con endocarditis izquierda por SARM es de 7-9 días, siendo la tasa de fracasos terapéuticos y recidivas elevada. El papel de la gentamicina en el tratamiento de la endocarditis por estafilococos meticilin-resistentes es

TABLA IX

TRATAMIENTOS CORTO Y ORAL DE LA ENDOCARDITIS DERECHA (TRICÚSPIDE) NO COMPLICADA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN LOS ADICTOS A DROGAS POR VÍA PARENTERAL

ANTIBIOTICO	DOSIS y VIA*	DURACION (días)
• Pauta corta		
Cloxacilina	2 g / 4 h. iv	14
con gentamicina** (opcional)	1 mg/kg (no más de 80 mg) cada 8 h IV o IM	3-5
• Pauta oral*		
Ciprofloxacino**	750 mg/12 h. vo	28
con rifampicina***	300 mg/12 h. vo	28

* Alternativa terapéutica en casos seleccionados.

** Durante las primeras 48-72 horas el ciprofloxacino (200 mg/8-12 h) se pueden dar por vía iv.

*** Debe tenerse en cuenta que la rifampicina aumenta el metabolismo de la metadona y que por tanto se necesita aumentar la dosis de metadona (50-100%) para mantener el mismo efecto.

similar al descrito en el caso de los estafilococos sensibles a meticilina. La adición de gentamicina a la vancomicina se asocia con una mayor nefrotoxicidad sin objetivarse un beneficio clínico aunque existe sinergia *in vitro*. Dado que la respuesta a los antibióticos glicopeptídicos es subóptima, se recomienda añadir gentamicina los primeros 3-5 días de tratamiento si la cepa es sensible. La asociación de rifampicina a la vancomicina o los estudios comparativos con cotrimoxazol no han demostrado mayor eficacia que la vancomicina sola. Recientemente se ha comunicado en el 39th ICAAC que existe sinergia tanto *in vitro* como *in vivo* (utilizando el modelo de endocarditis aórtica experimental en conejos) frente a SARM con la combinación de fosfomicina y betalactámicos (la combinación más eficaz fue fosfomicina+imipenem); el siguiente paso debe ser diseñar un ensayo clínico para determinar la eficacia de esta combinación, que podría ser aplicada a todas las infecciones por SARM y no sólo EI. Existe poca experiencia con las combinaciones de vancomicina y cotrimoxazol, vancomicina, rifampicina y ciprofloxacino y con ciprofloxacino y rifampicina así como con la utilización de nuevos antibióticos como Synercid®* y Linezolid®* (10,11). Si en estos pacientes no se controla la infección, son candidatos a la sustitución valvular.

4.D.1.C. *Uso de rifampicina*

Finalmente, aunque la mayoría de estafilococos son muy sensibles a la rifampicina, éste antibiótico no debe darse solo ya que rápidamente se desarrolla resistencia. Los estudios *in vitro* e *in vivo* de la rifampicina asociada a las penicilinas isoxazólicas, vancomicina o aminoglucósidos demuestran que estas combinaciones tienen un efecto muy variable. No está indicado el uso rutinario de la rifampicina en la endocarditis estafilocócica meticilin-sensible sobre válvula nativa. Por otra parte, un estudio prospectivo de la endocarditis sobre válvula nativa por *S. aureus* meticilin-resistente demostró que la adición de rifampicina a la vancomicina no redujo la bacteriemia ni mejoró la supervivencia de los pacientes en comparación con el tratamiento con monoterapia con vancomicina. Sin embargo, la mayoría de autores recomiendan añadirla como tratamiento suplementario en los pacientes que no responden al tratamiento convencional o tienen abscesos.

Cuando se utiliza la rifampicina debe tenerse en cuenta que es el fármaco con mayor poder inductor del citocromo P-450, por lo que puede reducir de forma notable la concentración de substratos como los dicumarínicos, los anticonceptivos orales o la metadona. La inducción y la normalización de la actividad del

citocromo P-450 tras la retirada de la rifampicina tarda 1-2 semanas.

4.D.2. El por *S. aureus* o ECN en presencia de material protésico (12,13,15,17)

4.D.2.A. *Endocarditis protésica por ECN (12,13,15,17)*

Los ECN que producen endocarditis sobre válvula protésica suelen ser *S. epidermidis* meticilin-resistentes (CMI oxacilina ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$) (tabla IV), especialmente si la endocarditis protésica es precoz (durante el primer año después de la intervención). Por tanto, el tratamiento empírico debe dirigirse frente a los ECN meticilin-resistentes, siendo el mejor tratamiento, desde el punto de vista experimental y clínico, la combinación de vancomicina asociada con gentamicina y rifampicina (ver tabla X). La vancomicina y la rifampicina deben administrarse durante seis semanas como mínimo y la gentamicina se administra durante las dos primeras de tratamiento. Si el ECN es resistente a la gentamicina, puede utilizarse otro aminoglucósido que sea sensible aunque habitualmente existe resistencia cruzada con netilmicina, amikacina, tobramicina y kanamicina. Si el ECN es resistente a todos los aminoglucósidos, éstos no deben utilizarse. En esta situación, si el microorganismo es sensible al ciprofloxacino, se ha demostrado en modelos experimentales que este antibiótico puede substituir a los aminoglucósidos. Dado que el papel de estos antibióticos es prevenir el desarrollo de resistencia a la rifampicina durante el tratamiento, parece prudente retrasar el inicio del tratamiento con rifampicina hasta que el paciente haya iniciado el tratamiento antiestafilocócico con dos fármacos efectivos. La reciente aparición de ECN resistentes a la vancomicina es motivo de preocupación dada la ausencia de alternativas terapéuticas.

La endocarditis protésica precoz (<12 meses) o cuando se afecta la prótesis aórtica se acompaña frecuentemente de abscesos perivalvulares y miocárdicos y de disfunción protésica, siendo necesaria en la mayoría de ocasiones la intervención quirúrgica para salvar la vida del paciente. Dado que los ECN pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento, es muy importante cultivar las vegetaciones valvulares o los abscesos con el fin de estudiar la sensibilidad antibiótica de los aislados obtenidos en muestras quirúrgicas o de los hemocultivos de las recidivas con el fin de replantear la mejor opción terapéutica.

Aunque existen pocos datos, si los ECN son sensibles a la oxacilina (CMI ≤ 0.25 $\mu\text{g/mL}$), la endocarditis protésica puede tratarse con cloxacilina, rifampicina y gentamicina (ver tabla X). En pacientes alérgicos a la

(*) No autorizado en España.

TABLA X

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA O SOBRE OTRO MATERIAL PROTÉSICO PRODUCIDA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS O ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVOS

ANTIBIOTICO	DOSIS y VIA	DURACION (semanas)
• ESTAFILOCOCO RESISTENTE A LA METICILINA		
Vancomicina	30 mg/kg (no más de 2 g) en 24 horas en 2 dosis IV	6-8
con rifampicina *	300 mg VO cada 8 h	6-8
y con gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg) cada 8 horas IV o IM	2
• ESTAFILOCOCO SENSIBLE A LA METICILINA		
Cloxacilina**	2 g IV cada 4 horas	6-8
con rifampicina*	300 mg VO cada 8 h	6-8
y con gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg) cada 8 horas IV o IM	2

Dosis recomendadas en pacientes con función renal normal. Ver la tabla V para los ajustes de dosis, contraindicaciones relativas, niveles séricos o forma de administración de la vancomicina o de la gentamicina.

* La rifampicina se recomienda en infecciones por estafilococos coagulasa negativos. Debe utilizarse combinada con la gentamicina para evitar el desarrollo de resistencia a la rifampicina. Su eficacia en infecciones por estafilococos coagulasa positivos es controvertida (ver texto). La rifampicina aumenta los requerimientos de dicumarínicos (inductor enzimático).

** En pacientes alérgicos a la penicilina puede usarse la vancomicina o las cefalosporinas de primera generación teniendo en cuenta que la potencial alergia cruzada entre las cefalosporinas y la penicilina prohíbe el uso de cefalosporinas en los casos de anafilaxia demostrada. Las cefalosporinas no deben utilizarse en caso de cepas SARM.

penicilina, las cefalosporinas de primera generación o la vancomicina pueden sustituir a la cloxacilina .

4.D.2.B. Endocarditis protésica por *S. aureus* (12,13,15,17).

Como la endocarditis protésica por *S. aureus* tiene una elevada mortalidad (> 60%) se recomienda efectuar cirugía valvular precoz y administrar un tratamiento antibiótico combinado (ver tabla X). Además se recomienda suspender temporalmente la anticoagulación. La utilización de un tratamiento combinado no se fundamenta en estudios de sinergia *in vitro* sino más bien en la buena experiencia clínica y experimental que existe en el tratamiento de la endocarditis protésica por ECN. Además, se ha demostrado en estudios experimentales *in vivo* que la rifampicina tiene un papel fundamental para la esterilización de material protésico infectado por *S. aureus*. Si las cepas de *S. aureus* son sensibles a la meticilina, se puede utilizar la cloxacilina; cuando los microorganismos son SARM, el tratamiento combinado debe incluir la vancomicina y en estos casos, hay que tener en cuenta que dicho antibiótico tiene una pobre actividad debido al efecto bactericida lento e incompleto por su mala penetrabilidad al seno de las vegetaciones. La gentamicina se debe administrar durante las dos primeras semanas de tratamiento. Si las cepas son resistentes a la gentamicina,

las alternativas terapéuticas se basan en los mismos principios comentados para el caso de la endocarditis protésica por ECN. En caso de alergia a la penicilina, se seguirán las mismas pautas terapéuticas comentadas previamente.

4.D.3. Endocarditis por *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (GISA) (17)

Recientemente se han descrito en Japón, EEUU y Francia infecciones por cepas de SARM con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (GISA, CMI = 8µg/mL). En los modelos experimentales de endocarditis por GISA la vancomicina sola no tiene actividad. Aunque no se han descrito casos de EI, se desconoce cuál es el tratamiento de elección. En estos casos deberían testarse el cotrimoxazol, ácido fusídico o la fosfomicina en regímenes combinados, el cloranfenicol, la minociclina y fármacos con poca experiencia clínica o en fase de desarrollo (estreptograminas, oxazolidinonas y gliciliclinas). Como se ha comentado anteriormente, los estudios *in vitro* demuestran sinergia con la combinación de vancomicina y betalactámicos frente al GISA por lo que es preciso completar estos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* para determinar su utilidad real para el tratamiento de las infecciones por GISA en general y de la EI por GISA en particular.

4.E. MICROORGANISMOS DE GRUPO HACEK (1,2,12,17)

La endocarditis causada por microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) se observa en un 5-10% de las endocarditis sobre válvula nativa en los pacientes que no son drogadictos. Estos microorganismos tienen un crecimiento lento en los medios de cultivo, requiriendo periodos largos de incubación para su aislamiento. Generalmente, sólo son positivos algunos de los hemocultivos efectuados. Por tanto, debe comunicarse al laboratorio de microbiología si existe sospecha de esta infección para que se guarden los hemocultivos durante dos semanas como mínimo y, por otra parte, si se aíslan estos microorganismos debe considerarse, en ausencia de un foco claro de infección, que el paciente tiene una endocarditis mientras no se demuestre lo contrario.

Hasta hace poco tiempo, los microorganismos del grupo HACEK eran uniformemente sensibles a la ampicilina. Recientemente, se ha objetivado la producción de beta-lactamasas por algunas cepas del grupo HACEK. Debido a la dificultad para determinar la sensibilidad antibiótica de dichos microorganismos, estos deben ser considerados desde un punto de vista práctico como resistentes a la ampicilina. Aunque algunos estudios han demostrado que la administración de ampicilina durante tres semanas era efectiva para el tratamiento de la endocarditis por microorganismos del grupo HACEK, la monoterapia con ampicilina no está recomendada. Como estos microorganismos, independientemente de la producción de beta-lactamasas, son uniformemente sensibles a las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima), estos son los fármacos de elección aunque existe poca

experiencia clínica (ver tabla XI). La duración del tratamiento en la endocarditis sobre válvula nativa debe ser de tres o cuatro semanas y en la endocarditis protésica de seis semanas.

Los microorganismos del grupo HACEK son sensibles *in vitro* a la trimetoprima-sulfametoxazol, las fluoroquinolonas y el aztreonam. Aunque existen poca experiencia clínica con estos antibióticos, estos antimicrobianos pueden ser considerados como alternativa terapéutica en los pacientes con alergia a los beta-lactámicos.

4.F. COCOS GRAM NEGATIVOS (1,2,17)

La endocarditis por meningococo y gonococo puede ser tratada con éxito con penicilina G (18-24 millones al día) durante durante 4 semanas. La ceftriaxona (2 g/24 h.) se ha mostrado eficaz en la endocarditis gonocócica y podría ser el tratamiento de elección en los casos resistentes a la penicilina por producción de beta-lactamasas.

4.G. BACILOS GRAM NEGATIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS (1,2,17)

El tratamiento se realiza de acuerdo con los estudios de sensibilidad *in vitro* asociando un antibiótico beta-lactámico y un aminoglucósido durante 4-6 semanas (tabla XII). En todos los casos debe evaluarse el tratamiento quirúrgico.

En las endocarditis por *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Serratia marcescens* se aconseja administrar una cefalosporina de tercera generación asociada a un aminoglucósido

TABLA XI

TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS CAUSADA POR MICROORGANISMOS DEL GRUPO HACEK*

ANTIBIOTICO	DOSIS y VIA	DURACION (semanas)**
Ceftriaxona***	2 g/ 24 h IV o IM	4-6
Ampicilina**** con gentamicina	12 g/24 h en 6 dosis IV 1 mg/ Kg (no más de 80 mg) cada 8 h IM o IV.	4-6 4

* *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*. Dosis recomendadas en pacientes con función renal normal. Ver la tabla II para los ajustes de dosis de la gentamicina (función renal, obesidad, contraindicaciones relativas). En los pacientes alérgicos a la penicilina, considerar el empleo de una quinolona (ciprofloxacino) o del cotrimoxazol.

** Los pacientes con endocarditis protésica deben tratarse durante 6 semanas.

*** La administración IM es dolorosa. También puede utilizarse la cefotaxima por vía IV.

**** La ampicilina no debe utilizarse si la cepa es productora de betalactamasas. Puede administrarse combinada con un inhibidor de las betalactamasas.

TABLA XII

TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS PRODUCIDA POR ENTEROBACTERIAS, PSEUDOMONAS AERUGINOSA U HONGOS

ANTIBIOTICO	DOSIS** y VIA	DURACION (semanas)
ENTEROBACTERIAS*		
Cefotaxima	2 g/4 h. iv	6-8
con gentamicina	1 mg/kg/ 8 h. iv	6-8
PSEUDOMONAS AERUGINOSA*		
Ceftazidima**	2 g/8 h iv	6-8
con tobramicina***	2'5 mg/kg 8 h iv	6-8
HONGOS		
Anfotericina B ^{&}	1 mg/ Kg/24 h iv	6-8
con/sin flucitosisina ^{&&}	7'5 mg/kg/6 h vo	6-8

En todos los casos debe considerarse la cirugía valvular. En los pacientes con endocarditis protésica la duración debe ser de 8 semanas.

* Las opciones terapéuticas y posibles combinaciones dependen del resultado del antibiograma.

** Ciprofloxacino, piperacilina, imipenem y meropenem pueden ser alternativas a la ceftazidima.

*** La tobramicina es el aminoglucósido más activo.

[&] El papel de las nuevas formulaciones lipídicas de anfotericina está por determinar, en la endocarditis por *Candida sp.* muchos autores recomiendan administrar un tratamiento supresivo durante varios meses con azoles (fluconazol).

^{&&} Es conveniente monitorizar los niveles plasmáticos de flucitosisina y mantenerlos entre 50 y 100 mg/L para evitar la mielotoxicidad que es dosis-dependiente.

durante 6 semanas. En la endocarditis por *Serratia* es necesario realizar simultáneamente recambio valvular en el lado izquierdo y valvulectomía tricuspídea en el derecho. En la endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa* el tratamiento aconsejado es la combinación de altas dosis de un aminoglucósido (tobramicina o amikacina) con una ureidopenicilina (piperacilina), o una cefalosporina antipseudomónica (ceftazidima), o un carbapenem (imipenem o meropenem) o una quinolona (ciprofloxacino), durante 6 semanas como mínimo. En el lado izquierdo se debe efectuar recambio valvular, mientras que en el lado derecho, el tratamiento antibiótico puede ser curativo, recomendándose practicar vegetectomía o valvulectomía tricuspídea si persiste la infección (bacteriemia a las dos semanas de tratamiento) o si se produce una recidiva.

Las endocarditis por *Salmonella spp.* se trata con ampicilina y un aminoglucósido durante 4 semanas. Si el microorganismo es resistente a ampicilina, ésta se sustituye por una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o una quinolona (ciprofloxacino).

La endocarditis por *Brucella spp.*, relativamente frecuente en nuestro medio, se trata con la asociación de doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol durante tres meses y estreptomycinina o gentamicina el primer

mes y casi siempre se requiere practicar recambio valvular para la curación. El tratamiento debe mantenerse un tiempo mínimo de 2 meses tras la intervención quirúrgica.

La EI por *Legionella pneumophila* se ha descrito generalmente en pacientes portadores de prótesis valvulares. La mayoría de pacientes fueron tratados con eritromicina (1 g/6 h) y rifampicina (600 mg/día v.o./i.v.) y solo una minoría con ciprofloxacino y rifampicina. El tratamiento duró varios meses (de 6 a 12) y en muchos casos fue necesario el recambio valvular.

La endocarditis por microorganismos anaerobios es rara, se acompaña de una elevada mortalidad y está generalmente producida por cocos o bacilos gram positivos anaerobios (*Peptococcus spp.*, *Peptoestreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*) seguidos de *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium spp.*. Si participa *B. fragilis* se aconseja utilizar metronidazol, siendo el imipenem una alternativa razonable. De lo contrario, el antibiótico de elección es la penicilina G. En ambos casos el tratamiento se mantendrá durante 6 semanas.

4.H. HONGOS (1,2,17)

El tratamiento de la EI fúngica sobre válvula nativa o protésica plantea dificultades especiales porque las

vegetaciones suelen adquirir gran tamaño y la concentración de antifúngico en el seno de las mismas es baja. Por otra parte, estos fármacos poseen un margen terapéutico muy estrecho por lo que no es posible aumentar las dosis. La mortalidad de los pacientes con EI fúngica es muy elevada, aunque en las series recientes ha disminuido. La mortalidad de la EI por *Candida* spp. y de la EI por *Aspergillus* spp es del 40-60% y mayor del 90% respectivamente (4). Después de 7- 14 días de tratamiento con dosis plenas de anfotericina B (1 mg/kg/día) es necesario efectuar recambio de las válvulas izquierdas o valvulotomía de las derechas y a continuación seguir con el mismo tratamiento durante como mínimo 6 y 8 semanas (dosis total 2-3 g) (tabla XII). Finalizado el tratamiento es necesario controlar al paciente durante un período de tiempo prolongado ya que se han observado recidivas hasta 2 años después. Las ventajas de asociar 5-fluocitosina (150 mg/Kg/día repartido en 4 tomas) o rifampicina con anfotericina B con el fin de obtener un efecto sinérgico no están claras. El papel de los imidazoles (fluconazol, itraconazol) como tratamiento de la fase aguda o tratamiento supresivo y de las nuevas formulaciones lipídicas de anfotericina B están aún por definir.

4.I. OTROS MICROORGANISMOS (1,2,17)

La endocarditis por bacilos Gram positivos difteromorfos (*Corynebacterium* spp.) se trata con penicilina G (24 millones al día) y gentamicina (1'5 mg/kg/8horas) durante 6 semanas. Si el microorganismo es resistente a la penicilina G el antibiótico de elección es la vancomicina.

Recientemente se han aportado más datos para el tratamiento de la endocarditis por *Coxiella burnetti*, una de las causas más frecuentes de EI con hemocultivos negativos. Se aconseja la administración de doxiciclina asociada a rifampicina u ofloxacino durante un mínimo de tres años o hasta que el título de anticuerpos IgG frente al antígeno en fase I sea inferior a 1/400 o el de anticuerpos IgA frente al mismo antígeno sea indetectable. Se recomienda el recambio valvular solo cuando existe fracaso hemodinámico. Estudios preliminares indican que la adición de fármacos que disminuyan el pH de los fagolisosomas (p.ej. cloroquina) mejoran de forma notable la actividad de las tetraciclinas y podrían constituir un nuevo enfoque terapéutico de la endocarditis por fiebre Q. Tanto la serología positiva para *Coxiella burnetti* como la positividad de un hemocultivo para dicho microorganismo, se han propuesto recientemente como criterio microbiológico mayor de diagnóstico de EI en base a los criterios de Durack (7).

La endocarditis por *Chlamydia psittaci* también suele precisar recambio valvular y tratamiento con doxiciclina durante un período mínimo de 3 meses.

La endocarditis por *Bartonella* spp. (*B. henselae*, *B. quintana*) se ha descrito recientemente en pacientes con un nivel socioeconómico bajo (sin hogar o alcohólicos). Es una causa de endocarditis con hemocultivo negativo y la serología tiene una reacción cruzada con las infecciones por *Chlamydia*. El tipo de tratamiento y su duración no está definido. La mayoría de pacientes tratados recibieron doxiciclina, un aminoglucósido o eritromicina u otro macrólido. Más del 85% de casos fueron sometidos a recambio valvular.

4.J. ENDOCARDITIS CON HEMOCULTIVOS NEGATIVOS (1,2,17)

La endocarditis cursa con hemocultivos negativos en menos del 10% de casos. En estos casos debe mantenerse el tratamiento empírico administrado en base al grupo de riesgo del paciente (población general, drogadictos, portadores de prótesis) y a la duración de la sintomatología (si es > 30 días no debe cubrirse *S. aureus*). Si el paciente responde favorablemente, debe mantenerse el tratamiento durante 4-6 semanas. En caso contrario, deben descartarse otras entidades infecciosas y no infecciosas, pero si la sospecha de endocarditis es alta (ecocardiografía con datos positivos) y el paciente persiste febril a las dos semanas o existe un deterioro hemodinámico, debe valorarse la necesidad de recambio valvular.

5. TRATAMIENTO DOMICILIARIO (8,23-25)

En la actualidad, se están implementando en nuestro país los programas de tratamiento domiciliario. Por tanto, aquellas instituciones que dispongan de *Unidades de Hospitalización a Domicilio* podrían incluir en sus programas a pacientes con endocarditis por estreptococos del grupo viridans o *S. bovis* sensible a la penicilina o por microorganismos del grupo HACEK que reciban tratamiento antibiótico con una dosis única al día de antibióticos (p.ej. ceftriaxona) tras haber sido evaluados y tratados inicialmente en el hospital. La posibilidad de administrar antibióticos con bombas de infusión puede permitir ampliar el tratamiento de la endocarditis de otras etiologías.

Los CRITERIOS DE INCLUSIÓN (23-25) de pacientes con endocarditis en programas de tratamiento antibiótico domiciliario serían los siguientes:

- a) Buena respuesta clínica (desaparición de la fiebre) y microbiológica (hemocultivos negativos) tras siete días de tratamiento antibiótico hospitalario;

- b) Estabilidad hemodinámica y ausencia de insuficiencia cardíaca, renal o afectación del SNC;
- c) Ecocardiograma que no demuestre complicaciones anatómicas (destrucción valvular o abscesos) o vegetaciones mayores de 1 cm, aunque este último criterio está en discusión;
- d) Disponibilidad de accesos venosos periféricos;
- e) Aceptación por parte del paciente y de su familia del tratamiento domiciliario; y
- f) Que no existan impedimentos logísticos.

El equipo de tratamiento domiciliario debe explicar a los pacientes las ventajas e inconvenientes del tratamiento domiciliario. En concreto, se deben comentar las posibles complicaciones que puedan aparecer y en particular el riesgo de embolismos, aunque su incidencia se reduce notablemente a partir de la semana de tratamiento antibiótico efectivo. En este sentido, debe indicarse que el tratamiento hospitalario no reduce su incidencia y que el domiciliario no la aumenta. En caso de cualquier complicación, estos pacientes deben tener asegurado un ingreso preferencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinstein L, Bruschi JL. Infective endocarditis. New York. Oxford University Press. 1996.
2. Kaye, D (Ed.). Infective endocarditis. 2nd ed. Raven Press, New York, NY, 1992.
3. Miró JM, del Río A, Mestres C, Marco F y el Grupo de Estudios de la Endocarditis del Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (I). *MTA-Medicina Interna* 1998;16:333-363.
4. Ribera E, Miró JM, Cortés E et al. Pahissa A. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection on degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-2050.
5. Tornos MP y Miró JM. Endocarditis infecciosa. Tratado de Medicina Interna. Farreras-Rozman. Rozman C (Ed.). Decimo cuarta edición. Ediciones Doyma. Barcelona. 2000 (en prensa).
6. Durack DT, Lukes AS, Bright DT. New criteria for diagnosis of infective endocarditis, utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-638.
8. Francoli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 17:313-322.
9. Wilson APR, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: A retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:507-521.
10. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of the linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2000; 30:146-151.
11. Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin/ Dalfopristin: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 1999; 58:1061-1097.
12. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS y cols. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganism. *JAMA* 1995;274:1706-1713.
13. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998; 79:207-210.
14. Wilson WR and the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:3S56-3S66.
15. Rubinstein E, Carbon C and the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Staphylococcal endocarditis. Recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:3S27-3S33.
16. Fantin B. Apports des modèles expérimentaux à la physiopathologie et au traitement des endocardites infectieuses. *Rev Praticien (Paris)* 1998; 48: 492-496.
17. Miró JM, del Río A, Mestres C, Marco F, por el Grupo de Estudios de la Endocarditis del Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (I). *MTA-Medicina Interna* 1998; 16:373-431.
18. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, y cols. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 1981;245:360-363.
19. Francoli P, Ruch W, Stamboulian D y el International Infective Endocarditis Study Group. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406-1410.
20. Roberts SA, Lang SDR, Ellis-Pegier RB. Short-course treatment of penicillin-susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamicin. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:191-194.
21. Sexton DJ, Tenebaum MJ, Wilson WR et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treat-

- ment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1470-1474.
22. Gavalda J, Torres C, Tenorio C, 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: 639-646.
23. 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.
24. Francoli PB, Stamboulian D and the Endocarditis Working group of the International Society of Chemotherapy . Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 3S47-3S55.
25. Tortajada C, Borrás N, García L et al. Experiencia en la administración de antibioticoterapia en domicilio en casos de endocarditis infecciosa en el Hospital Clínico de Barcelona. VIII Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Córdoba, 27-29 de Octubre de 1999; Abstract VA4-90.