

 <p>H.G. CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA</p>	TRATAMIENTO EMPIRICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA	Fecha: 16-6-12 REV Mayo 2016
		Elaborado por: Juan José Peña Borrás
Comisión de Infecciones y Política Antibiótica		Páginas: 13

1.- OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN

La infección del endocardio por microorganismos patógenos se denomina endocarditis infecciosa (EI), suele afectar a las válvulas cardiacas pero también puede localizarse en: defectos del tabique, miocardio mural, fistulas arteriovenosas o endotelio de las arterias.

Es una patología poco frecuente, que puede ser mortal y en la que a pesar de la mejora en su manejo se sigue asociando a una alta mortalidad y a graves complicaciones¹. La EI es una enfermedad que ha cambiado en los últimos años en cuanto a su perfil epidemiológico, así, en los años setenta y ochenta del siglo pasado, la EI afectaba sobre todo a pacientes jóvenes, con valvulopatías reumáticas y los gérmenes mas frecuentemente implicados eran los estreptococos orales^{2 3}.

Tabla 1 CLASIFICACION y definiciones de EI

EI según la ubicación de la infección y la presencia o ausencia de material intracardiaco	
EI de válvula nativa izquierda (EVN) EVP precoz: < 1 año tras la cirugía de la válvula EI derecha	EI de válvula protésica izquierda (EVP) EVP tardía: > 1 año tras la cirugía de la válvula EI relacionada con dispositivos (marcapasos permanente o desfibrilador cardioversor)
EI según el modo de adquisición	
EI asociada a asistencia sanitaria <i>Nosocomial:</i> La EI se desarrolla en un paciente hospitalizado más de 48 h antes de la aparición de signos o síntomas que encajan con la EI.	<i>No nosocomial:</i> Los signos y/o síntomas de la EI comienzan antes de 48 h después del ingreso en un paciente con un contacto con la asistencia sanitaria definido como: 1. Asistencia en casa o terapia intravenosa; hemodiálisis o quimioterapia intravenosa menos de 30 días antes de la aparición de la EI; o 2. Hospitalizado en un servicio de cuidados agudos menos de 90 días antes de la aparición de la EI; o 3. Residente en un geriátrico o en un servicio de cuidados a largo plazo.
EI adquirida en la comunidad: cuando no se cumplen los criterios anteriores.	EI asociada al uso de drogas.
EI activa	
EI con fiebre persistente y hemocultivos positivos o Morfología inflamatoria activa descubierta en la cirugía o El paciente aún se encuentra en terapia antibiótica o Evidencia histopatológica de EI activa.	
Recurrencia	
Recaída : La repetición de episodios de EI causada por el mismo microorganismo menos de 6 meses después del episodio inicial.	Reinfección: Infección con un microorganismo diferente. La repetición de episodios de EI causada por el mismo microorganismo más de 6 meses después del episodio inicial.

Hoy día la EI se ha transformado en una enfermedad que afecta sobre todo a pacientes mayores, que sufren EI como consecuencia de procedimientos relacionados con la asistencia sanitaria, estos pacientes o bien no tienen enfermedad valvular o son portadores de una prótesis valvular y los estafilococos se han convertido en el germen más frecuente causante de EI ⁴.

La incidencia de la EI no se conoce con exactitud pero se estima entre 11 y 15 casos por 100.000 habitantes y año ⁵, el pico de incidencia aumenta con la edad y llega a 14'5 episodios/100.000 personas-años a los 70-80 años. La EI es 2 veces más frecuente en varones que en mujeres.

En el 72'1% de los pacientes con EI, esta afecta a una válvula nativa, la válvula mitral es la más frecuentemente afectada (41'1%) y luego le sigue la válvula aórtica (37'6%). La mortalidad intrahospitalaria se sitúa entre el 15-20% y la mortalidad al año puede ser de un 40% ⁶

2- PATOLOGÍA

Cualquier germen es capaz de producir una EI, sin embargo el endotelio valvular normal es resistente a la colonización e infección por bacterias circulantes. Cuando se produce una alteración mecánica del endotelio se facilita la adhesión bacteriana y la infección..

Los patógenos clásicos de la EI (*S. aureus*, *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp.) comparten la capacidad de unirse a las válvulas dañadas, provocar actividad anticoagulante local y alimentar a las vegetaciones infectadas en las que pueden sobrevivir ⁴.

Según los resultados microbiológicos podemos dividir la EI en 4 categorías:

Tabla 2 GERMENES

A - EI con HEMOCULTIVOS POSITIVOS: suponen el 85% de todos los casos de EI.

1. EI por ESTREPTOCOCOS y ENTEROCOCOS

- ESTREPTOCOCOS ORALES (antiguamente Viridians).

S. milleri, S. anginosus: tienden a formar abscesos.

Streptococos nutricionalmente variantes (recientemente reclasificados en otras especies: Abiotrophia y Granulicatella): pueden ser "tolerantes" a penicilina.

- ENTEROCOCOS : E. faecalis, E. faecium, E. durans.

2. EI por ESTAFILOCOCOS

- S. AUREUS (SA) :S. Aureus metilicilín sensible (SAMS) S. Aureus metilicilín resistente/SAMR : EI sobre válvula nativa (VN).

- S. EPIDERMIS: estafilococo coagulasa negativo (ECN): EI sobre válvula protésica (VP).

B- EI con HEMOCULTIVOS NEGATIVOS por TRATAMIENTO ANTIBIOTICO previo

- Pacientes que reciben antibióticos por fiebre inexplicada antes de realizar hemocultivos.
- pueden ser negativos muchos días tras retirar antibióticos.
- ESTREPTOCOCOS y ECN.

C - EI asociada a HEMOCULTIVOS frecuentemente NEGATIVOS

1. ESTREPTOCOCOS NUTRICIONALMENTE VARIANTES

2. Bacilos gramnegativos exigentes: grupo HACEK

- Haemophilus parainfluenzae, influenzae, aphrophilus, paraphrophilus.
- Actinobacillus actinomycetemcomitans
- Cardiobacterium hominis.
- Eikenella corrodens.
- Kingella kingae, denitrificans.

3. BRUCELLA

4. HONGOS: Predominan Candida y Aspergillus spp.

D- EI con HEMOCULTIVOS constantemente NEGATIVOS

- Suponen hasta un 5% de las EI. Están producidas por organismos intracelulares. El diagnóstico en estos casos depende de la prueba serológica, el cultivo celular y la amplificación del gen.

- Coxiella burnetii (fiebre Q).
 - Bartonella.
 - Chlamydia.
 - Tropheryma whippelli (enfermedad de Whipple).
-

3.- DIAGNÓSTICO

- A- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la clínica asociada a la EI es muy variable. La fiebre esta presente en el 90% de los pacientes y es el síntoma mas frecuente . La presencia de un nuevo soplo cardiaco se da en un 85% y un 30% de pacientes sufren fenómenos embólicos fundamentalmente en cerebro, pulmón y bazo .Los fenómenos inmunológicos y vasculares como las manchas de Roth, hemorragias en astilla y glomerulonefritis continúan siendo comunes .
- B- ECOCARDIOGRAFIA:** Es fundamental en el diagnostico y se debe realizar tan pronto como sea posible. Es obligatoria en caso de candidemia o bacteriemia por SA debido a la virulencia de estos organismos, sus efectos desbastadores sobre las válvulas y la necesidad de establecer cirugía urgente ⁷. Existen tres hallazgos típicos: vegetación, absceso y nueva dehiscencia de una válvula protésica . La sensibilidad de la ecografía transtorácica (ETT) se sitúa entre el 40-63% y la de la ecografía transesofágica (ETE) entre el 90-100%. En caso de que inicialmente no se reconozca debe repetirse a los 7-10 días o antes si la sospecha clínica es alta. La tomografía computarizada multicorte aporta buenos resultados en la evaluación de las anomalías valvulares asociadas a EI ⁴.
- C- DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO:** Es el eje fundamental en el diagnostico.
- 1- **HEMOCULTIVOS:** son la piedra angular del diagnostico. Se deben sacar tres series de 10 ml de sangre cada una (al menos una aeróbica y una anaeróbica entre ellas) de una vena periférica, con una técnica aséptica rigurosa. No se deben obtener muestras de catéteres centrales y se debe evitar puncionar la ingle ⁷. Es obvio que se deben sacar los cultivos antes de administrar antibióticos. Como la bacteriemia suele ser constante no es necesario esperar al pico mas alto de fiebre para sacar los cultivos.
 - 2- **EI con CULTIVO NEGATIVO (EICN) y ORGANISMOS ATIPIICOS:** La EICN puede representar entre un 2'5-31% de todos los casos de EI. La causa mas común de EICN es la administración previa de antibióticos, por eso en pacientes estables se debe sopesar la posibilidad de retirar los antibióticos y realizar los cultivos, aunque a veces tienen que pasar de 7 a 10 días antes que el hemocultivo sea positivo ⁷.
Otra posibilidad es que se trate de organismos exigentes con proliferación limitada en condiciones de cultivo convencional o que se trate de microorganismos que requieran de herramientas especializadas. Estos gérmenes son mas frecuentes en pacientes con válvulas protésicas, catéteres vasculares permanentes, marcapasos, insuficiencia renal o inmunodeprimidos.
 - 3- **TECNICAS HISTOLOGICAS/INMUNOLOGICAS:** Incluyen el análisis del tejido extirpado o de fragmentos embólicos y el uso de técnicas inmunohistológicas. Las especies de *Coxiella burnetii* y *Bartonella* se pueden detectar por inmunofluorescencia indirecta o enzimoimmunoanálisis (ELISA) .
 - 4- **TECNICAS BIOLÓGICAS MOLECULARES:** La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la detección rápida y fiable de los organismos exigentes y de organismos no cultivables. La PCR ofrece muchas ventajas como su gran sensibilidad pero tiene también algunos inconvenientes como son la presencia de falsos negativos a causa de la presencia de inhibidores de la PCR en las muestras clínicas, no da información sobre la sensibilidad bacteriana, positividad persistente a pesar de la recuperación clínica ya que la prueba puede ser positiva durante meses después de la eliminación de la infección. La PCR de material quirúrgico o de émbolos se debería pedir en pacientes con hemocultivos negativos que se someten a cirugía.

TABLA 3 Investigación de causas raras de EI con cultivo negativo ¹

Patógeno	Procedimiento diagnóstico
<i>Brucella spp.</i>	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Coxiella burnetii</i>	Serología (IgC fase 1 > 1:800); cultivo de tejido, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Bartonella spp</i>	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Tropheryma whipplei</i>	Histología y RCP de material quirúrgico
<i>Mycoplasma spp.</i>	Serología; cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
HONGOS	Hemocultivo, serología, RCP I quirúrgico
<i>Legionella spp.</i>	Hemocultivo, serología, inmunohistología y RCP de material quirúrgico

D- CRITERIOS DE DUKE : Los criterios diagnósticos de la Universidad de Duke a pesar de sus limitaciones, son aceptados por todas las sociedades científicas para el diagnóstico de EI ^{8 4 7 9}.

Sin embargo recientes avances en técnicas de imagen resultan en una mejor identificación tanto de la afección del endocardio como de las complicaciones extra cardíacas, así la European Society of Cardiology (ESC) en sus guías clínicas de 2015 vuelve a modificar los criterios para el diagnóstico de EI ¹.

TABLA 4 CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS (ESC 2015) ¹

CRITERIOS MAYORES

I. Hemocultivo positivo para EI

- a. Microorganismos típicos de la EI obtenido en dos hemocultivos diferentes:
 - Streptococcus viridans, S. bovis, grupo HACEK, Staphylococcus aureus o
 - Enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal.
- b. Microorganismos que encajan con la EI con hemocultivos persistentemente positivos:
 - Dos cultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas a intervalos > 12 h o
 - Tres o la mayoría de más de cuatro hemocultivos independientes (con la primera y la última muestra tomadas a intervalos de al menos 1 h); o
- c. Hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetii* o fase I IgG anticuerpo > 1:800

II Imagen positiva para EI

- a. Ecocardiograma positivo para EI
 - Vegetación.
 - Absceso, pseudoaneurisma, fistula intracardiaca.
 - Perforación valvular o aneurisma.
 - Dehiscencia de nueva aparición de válvula protésica.
- b. Actividad anormal alrededor del sitio de implantación de una válvula protésica detectada por F-FDG PET/CT(solo si la prótesis se implanto > 3 meses) o leucocitos radiomarcados SPECT/CT.
- c. Lesiones paravalvulares definitivas por CT cardiaca.

CRITERIOS MENORES

- 1.- Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de fármacos por inyección.
- 2.- Fiebre: temperatura > 38 °C.
- 3.- Fenómeno vascular: émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway.
- 4.- Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.
- 5.- Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio importante o evidencia serológica de infección activa con organismo que encaja con la EI.

F-FDG =fluorodexoxiglucosa , PET = positron emission tomography, SPECT= single photon emission computerized tomography. CT= computed tomography.

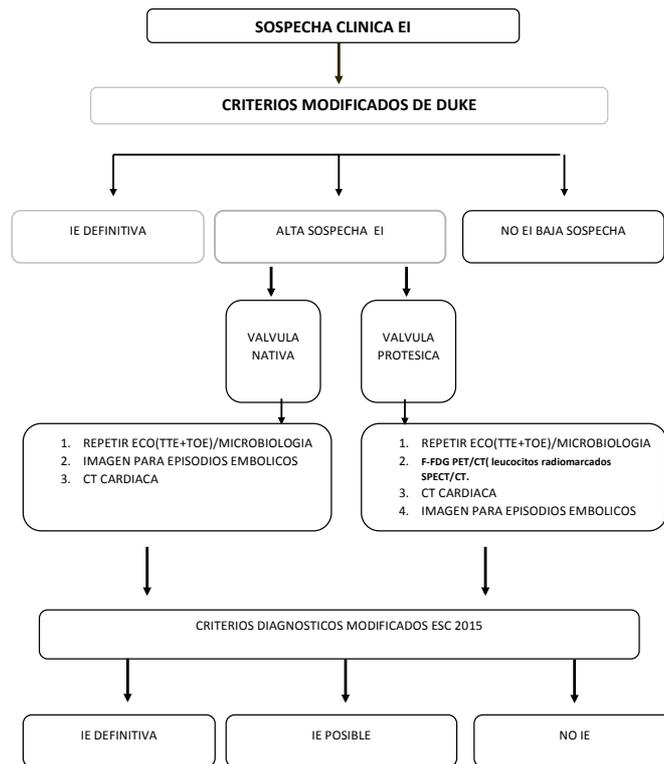
Clásicamente el diagnóstico de EI se hacia con una combinación de criterios mayores y menores:

El diagnóstico de EI es definitivo en presencia de

- 2 criterios de mayores, o
- 1 criterio de mayor y 3 de menores, o
- 5 criterios de menores

El diagnóstico de EI es posible en presencia de

- 1 criterio de mayor y 1 menor, o
- 3 criterios de menores



Algoritmo para diagnóstico de EI (ESC 2015)

4.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la EI incluye tratamiento quirúrgico y tratamiento medico antimicrobiano. El objetivo fundamental del tratamiento antibiótico es la eliminación lo mas precoz posible del foco de infección, la cirugía contribuye eliminando el material infectado, drenando los abscesos y reparando los daños estructurales.

A.- TRATAMIENTO QUIRURGICO: Un 50% de los pacientes que sufren una EI van a precisar de tratamiento quirúrgico. Existe unanimidad sobre las indicaciones para la cirugía de aquellos pacientes con EI ^{4 7 8 1}. Las indicaciones quirúrgicas se basan en la presencia de insuficiencia cardiaca, infección incontrolada o la prevención de embolismos.

TABLA 5 INDICACIONES PARA CIRUGIA ¹

A. INSUFICIENCIA CARDIACA
EI aórtica o mitral (válvula nativa o protésica) con regurgitación aguda grave,obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico. (Emergencia)
EI aórtica o mitral (válvula nativa o protésica) con regurgitación aguda grave u obstrucción que produce síntomas de insuficiencia cardiaca o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica. (Urgencia)
B. INFECCIÓN INCONTROLADA
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación en aumento) . (Urgencia)
Cultivos positivos persistentes a pesar de una apropiada terapia antibiótica y de un adecuado control de foco séptico metastásico. (Urgencia)
Infección causada por hongos u organismos multirresistentes. (Urgencia/electiva)
EI en válvula protésica causada por estafilococos o bacterias gram negativas no HACEK. (Urgencia/electiva)
C. PREVENCIÓN DE EMBOLIAS
EI aórtica o mitral (válvula nativa o protésica) con vegetaciones grandes (> 10 mm) con uno o más episodios embólicos a pesar de la terapia antibiótica adecuada. (Urgencia)
EI aórtica o mitral (válvula nativa) con vegetaciones grandes (> 10 mm) asociada con estenosis o insuficiencia valvular severa y bajo riesgo operatorio. (Urgencia)
EI aórtica o mitral (válvula nativa o protésica) con vegetaciones muy grandes aisladas (> 30 mm). (Urgencia)
EI aórtica o mitral (válvula nativa o protésica) con vegetaciones aisladas grandes (>15 mm) y ninguna otra indicación para cirugía. (Urgencia)

Cirugía de emergencia: cirugía llevada a cabo en las primeras 24 horas

Cirugía de urgencia: cirugía llevada a cabo en unos pocos días.

Cirugía electiva: cirugía practicada después de al menos 1 o 2 semanas de terapia antibiótica .

B.- TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPIRICA : El tratamiento para la EI se debe iniciar con rapidez. Se deben sacar tres hemocultivos con 10 ml de sangre en intervalos de 30 minutos antes de iniciar los antibióticos ¹⁰. Un tratamiento antibiótico eficaz depende de que los fármacos antimicrobianos eliminen el germen causante. Los regímenes bactericidas se han mostrado mas eficaces que los regímenes bacteriostáticos.

Los aminoglucósidos actúan sinérgicamente con los antibióticos inhibidores de la pared bacteriana (betalactámicos y glucopéptidos) y son útiles para eliminar gérmenes y para acortar la duración de la terapia antimicrobiana.

Todas las guías clínicas dividen el tratamiento empírico de la EI entre EVP precoz (< 1 año tras la cirugía de la válvula) y EI sobre válvula nativa o EVP tardía (> 1 año tras la cirugía de la válvula), estas dos últimas formas se tratarían igual hasta el resultado de los hemocultivos.

La duración del tratamiento antibiótico de las EVP debe durar al menos 6 semanas, mientras que las EVN deben durar entre 2 a 6 semanas. En general la duración de la terapia antibiótica debería contarse desde el primer día en que los hemocultivos son negativos, en el caso que hubieran sido positivos¹¹.

Para la EVN que necesite de una sustitución valvular durante la terapia antibiótica, el régimen antibiótico postoperatorio debería ser el mismo que el recomendado para la EVN, no el de la EVP⁴.

Tanto en la EVP como en la EVN, la duración del tratamiento se basa en el primer día de la terapia antibiótica efectiva, no en el día de la cirugía. Después de la cirugía, hay que comenzar un nuevo tratamiento solamente si los cultivos valvulares son positivos, basando la elección del antibiótico en la susceptibilidad del último extracto bacteriano recuperado⁴.

Ya que la EI por estafilococo es la más frecuente, muchos clínicos administran de entrada vancomicina ya que de esta forma se cubre EI por SAMR y SAMS, sin embargo se ha visto que el tratamiento con vancomicina de EI por SAMS incrementa la mortalidad. Por este motivo algunas sociedades científicas recomiendan administrar de entrada cloxacilina más vancomicina y desescalar posteriormente una vez conocido el resultado de los hemocultivos¹².

Aunque existe unanimidad en cuanto al tratamiento de la EVP precoz con rifampicina, hay cierta controversia en su utilización ya que podría antagonizar la actividad del betalactámico y de la vancomicina, por lo que algunos autores recomiendan añadirla a partir del 3º-5º día, transcurrida la fase aguda¹³

TABLA 6 regímenes antibióticos propuestos para el tratamiento empírico inicial de la EI¹

ANTIBIOTICO	Dosificación	comentarios
EI adquirida en la comunidad en válvula nativa o EVP tardía (>12 meses tras cirugía)		
Ampicilina con (Flu) cloxacilina o oxacilina con gentamicina	12 g/día i.v. en 4 dosis-6 dosis	En pacientes con hemocultivos negativos investigar causas raras de EI.
	12 g/día i.v. en 4 dosis-6 dosis	
	3mg/kg/día i.v. en 1 dosis.	
Vancomicina con Gentamicina	30-60 mg/kg/día i.v. en 2 o 3 dosis	Para pacientes que no toleran los betalactámicos.
	3 mg/kg/día i.v. o i.m. 1 dosis	
EVP precoz (<12 meses post cirugía)		
Vancomicina con Gentamicina con Rifampicina	o nosocomial y no nosocomial	asociada a cuidados médicos
	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	Si no hay respuesta clínica considerar la adición de un betalactámico antipseudomónico y la cirugía.
	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	
	900-1200 mg/8 horas i.v. o vía oral. en 2-3 dosis	

*En caso de riesgo de infección por SAMR (adictos a drogas por vía parenteral o infección relacionada con cuidados sanitarios) o de infección por ECN (válvula protésica) puede emplearse la asociación de DAPTOMICINA 10 mg/kg/día i.v. con CLOXACILINA 2gr/4 horas i.v. En los pacientes alérgicos a penicilina, la daptomicina se puede asociar a FOSFOMICINA 2 gr/6 horas i.v. o a GENTAMICINA 3 mg/kg/día i.v.

En la infección precoz sobre válvula protésica se puede emplear un beta lactámico activo frente a P. aeruginosa¹³

5.- BIBLIOGRAFÍA

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128.
2. Kaplan EL, Rich H, Gersony W, Manning J. A collaborative study of infective endocarditis in the 1970s. Emphasis on infections in patients who have undergone cardiovascular surgery. *Circulation* 1979;59:327-35.
3. Mansur AJ, Grinberg M, Bellotti G, Jatene A, Pileggi F. Infective endocarditis in the 1980s: experience at a heart hospital. *Clin Cardiol* 1990;13:623-30.
4. Habib G, Hoen B, Tornos P, 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.
5. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2070-6.
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-73.
7. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:269-89.
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, 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:e394-434.
9. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
10. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546-8.
11. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, 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;132:1435-86.
12. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, et al. [Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:105-15.
13. MENSA J. GUIA DE TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA 2016.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438-88.

15. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.

6.- ANEXOS

PROFILAXIS DE LA EI ¹:

La profilaxis antibiótica sólo debe emplearse en pacientes con mayor riesgo de EI

1. Pacientes con una válvula protésica o material protésico utilizado para la reparación de la válvula cardíaca o con válvula transcater .
2. Pacientes con EI previa .
3. Pacientes con cardiopatía congénita :
 - a. Cardiopatía cianótica congénita cianogena .
 - b. Cardiopatía congénita con reparación completa con material protésico bien colocado por cirugía o por técnica percutánea, hasta 6 meses después del procedimiento .
 - c. Cuando un defecto residual persiste en el lugar de implantación de un material protésico o dispositivo por cirugía cardíaca o por técnica percutánea .

No se recomienda la profilaxis antibiótica en otras formas de cardiopatía valvular o congénita (prolapso de válvula mitral, válvula aórtica bicuspid, estenosis aórtica calcificada).

La American Heart Association/American College of Cardiology recomiendan la profilaxis antibiótica en receptores de trasplante corazón cuando desarrollan valvulopatía ¹⁴

A. Procedimientos dentales

La profilaxis antibiótica debería plantearse para los procedimientos dentales que precisan manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral.

La profilaxis antibiótica no se recomienda para las inyecciones de anestesia local en tejido no infectado, la eliminación de suturas, rayos X dentales, colocación o ajuste de aparatos o correctores prostodónticos u ortodónticos móviles. Tampoco se recomienda la profilaxis después de la extracción de dientes deciduos o de traumatismo labial y de mucosa oral.

B. Procedimientos del tracto respiratorio

La profilaxis antibiótica no se recomienda para los procedimientos del tracto respiratorio, que incluyen la broncoscopia o laringoscopia, la intubación transnasal o endotraqueal.

C. Procedimientos gastrointestinales o urogenitales

La profilaxis antibiótica no se recomienda en gastroscopia, colonoscopia, cistoscopia o ecocardiografía transesofágica, cesárea o parto vaginal.

D. Piel y tejido blandos

La profilaxis antibiótica no se recomienda para ningún procedimiento.

PROFILAXIS RECOMENDADA PARA PROCEDIMIENTOS DENTALES DE RIESGO:

Dosis única 30-60 min antes del procedimiento

situación	antibiótico	adultos	niños
Sin alergia a penicilina o ampicilina	Amoxicilina o ampicilina*	2 g p.o. o i.v.	50 mg/kg p.o. o i.v.
Alergia a penicilina o ampicilina	Clindamicina	600 mg p.o. o i.v.	20 mg/kg p.o. o i.v.

*Si no, 2 g i.v. o 50 mg/kg i.v. de cefalexina en niños, 1 g i.v. en adultos o 50 mg/kg i.v. en niños de cefazolina o ceftriaxona.

* Las cefalosporinas no deberían administrarse en pacientes con anafilaxia, angioedema o urticaria después de la toma de penicilina o ampicilina.

ANEXO Tabla 1 Tratamiento antibiótico para EI producida por ESTREPTOCOCOS ORALES y BOVIS¹

Antibiótico	Dosis	Duración semanas	Comentarios
<i>Streptococcus orales y digestivos, cepas susceptibles a penicilina (CMI < 0'125 mg/l)</i>			
Duración estándar del tratamiento : 4 semanas			
Penicilina G o	12-18 millones U/día i.v. en 4-6 dosis o continua.	4	6 semanas para pacientes con EVP. Preferible para pacientes con disfunción renal o alteraciones del VIII par craneal
Amoxicilina o	100-200 mg/kg/día i.v. 4-6 dosis	4	
Ceftriaxona	2 gr/día i.v. i.m. 1 dosis	4	
Duración estándar del tratamiento : 2 semanas			
Penicilina G o	12-18 millones U/día i.v. en 4-6 dosis o continua.	2	Solo recomendado para pacientes con EVN y función renal normal
Amoxicilina o	100-200 mg/kg/día i.v. 4-6 dosis	2	
Ceftriaxona	2 gr/día i.v. i.m. 1 dosis	2	
<i>combinado con</i>			
Gentamicina o	3 mg/kg/día i.v. o i.m. 1 dosis	2	
Netilmicin	4-5 mg/kg/día i.v. o i.m. 1 dosis	2	
Alérgicos a beta lactámicos			
Vancomicina	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4	6 semanas en EVP
<i>Cepas relativamente resistentes a penicilina (CMI 0'250-2 mg/l)</i>			
Tratamiento estándar			
Penicilina G o	24 millones U/día i.v. en 4-6 dosis o continua.	4	6 semanas en EVP
Amoxicilina o	200 mg/kg/día i.v. 4-6 dosis	4	
Ceftriaxona	2 gr/día i.v. i.m. 1 dosis	4	
<i>combinado con</i>			
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. 1 dosis	2	
Alérgicos a beta lactámicos			
Vancomicina con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4	6 semanas en EVP
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. 1 dosis	2	

ANEXO Tabla 2 Tratamiento antibiótico para EI producida por STAPHYLOCOCCUS spp. ¹

Antibiótico	Dosis	Duración semanas	Comentarios
<i>VALVULAS NATIVAS</i>			
<i>Estafilococos meticilin sensibles</i>			
(Flu)cloxacilina o oxacilina	12 gr/día i.v. en 4-6 dosis	4-6	No se recomienda añadir gentamicina
<i>Terapia alternativa</i>		6	S. Aureus
Cotrimoxazol con Clindamicina	Sulfametoxazol 4800 mg/día y trimethoprin 960 mg/día i.v. en 4-6-dosis 1800 mg/día en 3 dosis	1	
<i>Pacientes alérgicos a penicilina o Estafilococos meticilin resistentes</i>			
Vancomicina	30-60 mg/kg/día i.v. en 1-2 dosis	4-6	Cefazolina 6 gr/día i.v. o Cefotaxima i.v. e 3 dosis recomendado para alérgicos a penicilina con reacciones no anafilácticas
Daptomicina	10 mg/kg/día 1 dosis	4-6	Daptomicina es superior a Vancomicina para bacteriemia por SAMS/SAMR cuando Vancomicina CMI >1mg/l. No beneficio de añadir Rifampicina
<i>Terapia alternativa</i>			Para estafilococs aureus
Cotrimoxazol con Clindamicina	Sulfametoxazol 4800 mg/día y trimethoprin 960 mg/día i.v. en 4-6-dosis 1800 mg/día en 3 dosis	6 1	
<i>VALVULAS PROTESICAS</i>			
<i>Estafilococos meticilin sensibles</i>			
(Flu)Cloxacilina o Oxacilina con Rifampicina y Gentamicina	12 gr/día i.v. en 4-6 dosis 900-1200 mg i.v. o oral en 2-3 dosis 3 mg/kg/día en 1 o 2 dosis	≥ 6	Administrar rifampicina 3-5 días después de comenzar la Vancomicina Gentamicina podría darse también en una sola dosis
<i>Pacientes alérgicos a penicilina y Estafilococos meticilin resistentes</i>			
Vancomicina con Rifampicina y Gentamicina	30-60 mg/kg/día i.v. en 1-2 dosis 900-1200 mg i.v. o oral en 2-3 dosis 3 mg/kg/día en 1 o 2 dosis	≥ 6 ≥ 6 2	Administrar rifampicina 3-5 días después de comenzar la Vancomicina Gentamicina podría darse también en una sola dosis

ANEXO Tabla 3 Tratamiento antibiótico para EI producida por *Enterococcus* spp. ¹

Antibiótico	Dosis	Duración semanas	Comentarios
<i>Cepas susceptibles a beta lactámicos y gentamicina</i>			
Amoxicilina con Gentamicina	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis 3 mg/kg/día i.v. i.m. en 1 dosis	4-6 2-6	6 semanas en pacientes con mas de 3 meses de síntomas o EVP
Ampicilina con Ceftriaxona	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis 4 gr/día i.v. o i.m. en 2 dosis	6 6	Esta combinación es activa contra cepas de <i>E. Faecalis</i> con y sin altos niveles de resistencia a aminoglucosidos Combinación no activa frente <i>E. faecium</i>
Vancomicina con Gentamicina	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2-3 dosis		

ANEXO Tabla 4 Tratamiento antibiótico para EI con cultivos negativos. ¹

PATOGENO	TERAPIA PROPUESTA	RESULTADO DEL TRATAMIENTO
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina (200 mg/24h) mas Cotrimoxazol (960 mg/12h) mas Rifampicina (300-600mg/24 h) durante 3-6 meses oral	Tratamiento eficaz definido con titulo de anticuerpos < 1:60 Algunos autores recomiendan añadir gentamicina en las primeras 3 semanas
<i>C. burnetti</i> (fiebre Q)	Doxiciclina (200 mg/24h) mas Hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) oral (>18 meses de tratamiento)	Tratamiento eficaz definido como anti-fase IgG< 1:200 y IgA y IgM <1:50
<i>Bartonella</i> spp.	Doxiciclina (200 mg/24h) oral 4 semanas mas Gentamicina (3mg/kg/24 horas) i.v. 2 semanas	Tratamiento eficaz esperado en mas del 90%
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacin (500 mg mg/12) i.v. o oral durante ≥ 6 semanas Claritomicina (500 mg/12 h) i.v. durante 2 semanas y luego oral 4 semanas mas Rifampicina (300-1200 mg/24h)	<i>Tratamiento optimo desconocido</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 meses	Tratamiento optimo desconocido
<i>T. whipplei</i> (agente enf. de Whipple)	Doxiciclina (200 mg/24h) mas Hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) oral (>18 meses de tratamiento)	Tratamiento a largo plazo, duración optima desconocida

NOTAS:

*El tratamiento de las EI causadas por bacilos gram negativos dependerá de la susceptibilidad del organismo causante. La combinación de terapia antimicrobiana con betalactámicos (penicilina, cefalosporinas o carbapemenes) y aminoglucosidos o fluorquinolonas es una opción razonable ^{1,11}.

*Las EI producidas por hongos:

- EI causada por *Candida* spp. se tratan con una equinocandina i.v. asociada a fluconazol (600-800 mg/día) , a voriconazol oral o i.v. o a anfotericina B liposomal un mínimo de 6 semanas ¹³.

- EI producida por *Aspergillus* spp. se tratan con voriconazol 6 mg/kg i.v. 2 veces al día el primer día y luego 4 mg/kg i.v. o Anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día. El cambio de válvula es mandatorio ^{7,15}.