

Tratamiento Médico de la Endocarditis Infecciosa

El descubrimiento de los antimicrobianos (ATM) y su posterior desarrollo, así como el avance de la cirugía cardíaca, han jugado un papel crítico en el tratamiento de la endocarditis infecciosa (EI). Sin embargo, a pesar de los importantes adelantos realizados en las últimas décadas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, esta patología todavía ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad.

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

En las páginas que siguen se analizan los diferentes aspectos del tratamiento médico de la EI y de sus complicaciones, y se asigna a cada recomendación la categoría correspondiente, de acuerdo con el grado de consenso hallado en la literatura internacional analizada por los miembros de la comisión o según la opinión del panel de expertos que participaron en este grupo de trabajo.

Además, hemos querido mencionar brevemente algunas características de la EI en diferentes escenarios y recordar conceptos relacionados con el pronóstico de esta enfermedad.

PRINCIPIOS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA (1-4, 5, 6)

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

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

- Las características del huésped (edad, función renal, antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos, drogadicción endovenosa, etc.)
 - La eficacia y seguridad del tratamiento antimicrobiano elegido
 - La adherencia al tratamiento instituido
 - El costo del tratamiento
- A continuación se enumeran los principios generales para el tratamiento antimicrobiano de la EI:
1. *Hospitalización:* se recomienda que todos los pacientes con sospecha de EI sean hospitalizados, al menos durante la evaluación y el tratamiento iniciales. Una vez establecido el tipo de EI, debe definirse si se requiere o no un centro quirúrgico para el manejo del paciente.
 2. *Inicio del tratamiento:* nunca se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano sin haber obtenido hemocultivos. Debe analizarse cuidadosamente si es necesario iniciar tratamiento antimicrobiano empírico o si es posible aguardar hasta obtener los resultados de los hemocultivos (lo que ocurre en la mayoría de los casos):
 - a) Si el paciente se encuentra gravemente enfermo, ante la sospecha de EI aguda, se recomienda tomar los hemocultivos en un período de 1 a 2 horas, e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico para controlar la rápida progresión de la enfermedad.
 - b) En el caso de un paciente con enfermedad de evolución subaguda y/o cuadro clínico inespecífico, y que se encuentra clínicamente estable, es conveniente aguardar los resultados de los hemocultivos para elegir el tratamiento antimicrobiano más adecuado, dado que esta situación no se considera una urgencia y el tratamiento empírico puede dificultar el diagnóstico final. Si el paciente recibió ATM en las últimas 2 semanas y su condición clínica es estable, puede demorarse el inicio del tratamiento y tomar hemocultivos seriados (cada 2 o 3 días) para aumentar el rédito microbiológico.
 - c) En el caso de un paciente con EI que se encuentra clínicamente estable y con resultado de los hemocultivos negativo, se puede considerar el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico teniendo en cuenta dos aspectos: 1) que existan evidencias de embolias periféricas y 2) los hallazgos ecocardiográficos (presencia de vegetaciones ≥ 10 mm y/o muy móviles, y/o evidencias de compromiso perivalvular).
 - d) La experiencia y el criterio clínico determinarán el grado de urgencia para instituir el tratamiento

antimicrobiano en caso de sospecha de EI. En este sentido, la categorización adecuada de los pacientes tiene fundamental importancia.

3. *Vía de administración:* siempre se recomienda el tratamiento antimicrobiano por vía parenteral (endovenosa o intramuscular). La vía intramuscular puede considerarse como opción en circunstancias particulares (ej.: tratamiento ambulatorio).
4. *Características farmacocinéticas y farmacodinámicas del ATM seleccionado:* se recomienda la utilización de antibióticos bactericidas (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, glucopéptidos, fluoroquinolonas, rifampicina). Cuando es necesario emplear combinaciones de ATM, deben recordarse los riesgos potenciales (posibilidad de antagonismo, efectos adversos, costos) y sólo deben utilizarse cuando existe un sólido fundamento para hacerlo y los beneficios superan los riesgos. Los antibióticos administrados deben lograr en el sitio de infección una concentración que supere la concentración bactericida mínima (CBM) para el microorganismo aislado. Según la droga elegida, los intervalos entre las dosis deben ser frecuentes (ej.: penicilina, ampicilina, cefalosporinas de primera generación). Las dosis de aminoglucósidos deben calcularse de acuerdo con el peso ideal, especialmente en obesos.
5. *Duración:* la duración del tratamiento debe ser suficiente como para esterilizar la vegetación y evitar recaídas. Es variable de acuerdo con el germen involucrado, la válvula comprometida (ej.: EI derecha), las características del huésped (ej.: adictos endovenosos), el tipo de régimen antimicrobiano utilizado (monodroga o asociación de drogas) y la presencia de eventuales complicaciones. La duración mínima es de 2 semanas, aunque la mayoría de las veces es necesario prolongar el tratamiento hasta 4 a 6 semanas e incluso por períodos mayores (no menores a las 6 semanas) en caso de EI que compromete una válvula protésica.
6. *Monitorización del tratamiento antimicrobiano:* es conveniente realizar controles periódicos mediante el laboratorio según las drogas administradas y la modalidad de tratamiento elegida (hospitalaria o domiciliaria). Se considerará en cada caso particular la necesidad de solicitar la determinación del poder bactericida del suero (PBS) y del poder inhibitorio del suero (PIS) u otras determinaciones especiales.
7. *Tratamiento ambulatorio:* El tratamiento ATM ambulatorio es una nueva modalidad terapéutica que ha demostrado ser efectiva y segura en casos cuidadosamente seleccionados.
8. *Alergia a los ATM:* Si el paciente refiere antecedentes de alergia a la penicilina o manifiesta alguna evidencia de alergia durante el tratamiento con un betalactámico, se deberá definir la droga más apropiada para reemplazarla o la conveniencia de suspender el mismo según el tipo de alergia manifestada.
9. *EI "posible":* de acuerdo con los criterios propuestos por la Universidad de Duke, en esta situación clínica no está claro cuando se deben administrar ATM y cuando no. La estrategia más apropiada deberá ser

analizada en cada caso particular por todos los miembros del equipo terapéutico.

10. La mayoría de los principios enunciados para el tratamiento antimicrobiano de la EI son aplicables tanto a la EI de válvula nativa como protésica. En esta última, sin embargo, es necesario considerar, además, el momento de inicio de la infección en relación con la fecha de la cirugía (EI precoz o tardía) para establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico.

TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA SEGÚN EL AGENTE ETIOLÓGICO

Endocarditis por *Streptococcus* grupo *viridans* y *streptococcus bovis* (1,3,7-14,15,16)

Existen varias opciones de tratamiento para las EI ocasionadas por este tipo de microorganismos. La elección de cada una de ellas está relacionada con: a) el tiempo de evolución del cuadro clínico, b) la válvula comprometida y c) la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el germen responsable.

El empleo de la asociación betalactámicos/aminoglucósidos se debe a la existencia del fenómeno denominado sinergia entre ambos, de modo que el efecto producido al asociarlos es mayor que el efecto provocado al utilizarlos individualmente. No ocurre este efecto cuando el estreptococo es resistente a un aminoglucósido determinado.

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

No existen suficientes datos clínicos como para sustentar las ventajas (aumento de la eficacia, reducción de la toxicidad y disminución de los costos) derivadas del uso de una dosis única diaria de aminoglucósidos para el tratamiento de la EI. Estudios realizados tanto en animales como en humanos con EI por estreptococo (no enterococo) han mostrado que la administración de aminoglucósidos una vez por día *versus* tres veces por día fue igualmente efectiva. Estas experiencias junto con la especulación teórica permiten el empleo de la monodosis diaria de aminoglucósidos en endocarditis producidas por estreptococos sensibles a la penicilina (CIM \leq 0,1 mg/ml).

Los esquemas de tratamiento según la sensibilidad del estreptococo a la penicilina se detallan en los cuadros 1 al 3.

En caso de EI que asienta en una válvula protésica, el tratamiento debe adecuarse a la CIM del microorganismo hallado (IB) y la duración debe ser de 4-6 semanas.

Esquemas de tratamiento sugeridos según características clínicas de la EI y/o del huésped

- a) *Formas complicadas:* se consideran formas complicadas aquellas que presentan alguna de las siguientes características: 1) presencia de focos metastásicos intracardíacos o extracardíacos, 2) más de 3 meses de evolución, 3) recaída por el mismo germen, 4) antecedentes de profilaxis con penicilina para fiebre reumática (alrededor de la tercera parte de los estreptococos son relativamente resistentes a la penicilina).

Cuadro 1
Estreptococos con CIM a penicilina $\leq 0,1$ mg/ml (cepas altamente sensibles a la penicilina)

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Penicilina G sódica**	12-18 millones de U/d EV, en 6 dosis	4 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12-18 g/d, cada 4 horas.
Ceftriaxona	2 g/d EV/IM, en una sola dosis	4 semanas	IB	
Penicilina G sódica**	12-18 millones de U/d EV, en 6 dosis	2 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12-18 g/d, cada 4 horas. La gentamicina puede reemplazarse por estreptomycin 7,5 mg/kg IM cada 12 h.
más gentamicina***	3 mg/kg/d EV/IM, cada 8 h o en una dosis única diaria	2 semanas		
Ceftriaxona	2 g/d EV/IM, en una sola dosis	2 semanas	IB	
más netilmicina	4 mg/kg/d EV, en una sola dosis	2 semanas		
o gentamicina	3 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis o en una dosis única diaria	2 semanas		
Ceftriaxona	2 g/d EV/IM, en una sola dosis	2 semanas	IIC	La amoxicilina se administra luego de finalizadas las dos semanas con ceftriaxona.
más amoxicilina#	4 g/d VO, en 4 dosis	2 semanas		

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** En casos de alergia menor a la penicilina: cefazolina 1-2 g cada 8 horas EV o IM por 4 semanas con o sin aminoglucósidos (IB) o ceftriaxona 2 g por día EV/IM por 4 semanas (IC). En casos de alergia mayor: vancomicina 30 mg/kg/día repartida en 2 dosis por vía EV en infusión lenta (no menos de 60 minutos). Se pueden administrar aminoglucósidos junto con la vancomicina, siempre que sea necesario de acuerdo con la CIM del estreptococo (IB). En julio de 1995, el Subcomité de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Internacional de Quimioterapia incluyó a la teicoplanina para el tratamiento de la endocarditis por estreptococo sensible a penicilina, en dosis de 10 mg/kg EV o IM cada 12 horas (9 dosis) y luego 10 mg/kg en única dosis durante 4 semanas. Estudios no controlados y retrospectivos demostraron que la teicoplanina es tan efectiva como la vancomicina para el tratamiento de endocarditis estreptocócica. Se necesitan estudios randomizados y prospectivos para elaborar recomendaciones formales (IIC).

*** Algunos estudios experimentales y clínicos sugieren que la netilmicina (4 mg/kg/día) tiene una eficacia similar a la de gentamicina.

Existe sólo una experiencia clínica con esta modalidad de tratamiento.

Cuadro 2.
Estreptococos con CIM a penicilina $> 0,1$ y $\leq 0,5$ mg/ml (sensibilidad intermedia)

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Penicilina G sódica**	12-18 millones de U/d EV, en 6 dosis	4 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12-18 g/d, cada 4 horas*** La gentamicina puede reemplazarse por estreptomycin 7,5 mg/kg IM cada 12 h.
más gentamicina	3 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis	2 semanas		

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** En casos de alergia menor a la penicilina: cefazolina 1-2 g cada 8 horas EV o IM por 4 semanas con o sin aminoglucósidos (IB) o ceftriaxona 2 g por día EV/IM por 4 semanas (IC). En casos de alergia mayor: vancomicina 30 mg/kg/día repartida en 2 dosis por vía EV en infusión lenta (no menos de 60 minutos). Se pueden administrar aminoglucósidos junto con la vancomicina, siempre que sea necesario de acuerdo con la CIM del estreptococo (IB).

*** Cefalotina, cefazolina o ceftriaxona/cefotaxima pueden usarse en vez de penicilina o ampicilina.

Cuadro 3.**Estreptococos con CIM a penicilina > 0,5 mg/ml (resistentes) y cepas nutricionalmente dependientes o tolerantes**

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Penicilina G sódica**	18 millones de U/d EV, en 6 dosis	4-6 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12-18 g/d, en 6 dosis.
más gentamicina	3 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis	4-6 semanas		La gentamicina puede reemplazarse por estreptomina 7,5 mg/kg IM cada 12 h.

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** En casos de alergia a la penicilina: vancomicina 30 mg/kg/día repartida en 2 dosis por vía EV en infusión lenta (no menos de 60 minutos).

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

Este esquema también se aplica en los casos de EI que asienta en válvula protésica.

En estos casos, se sugiere emplear tratamientos de 4 semanas acompañados, en lo posible, por aminoglucósidos.

b) *Formas no complicadas:* pueden utilizarse tratamientos con betalactámicos solamente, en especial para pacientes añosos (más de 65 años) o para aquellos que no toleren los aminoglucósidos (por su toxicidad renal o sobre el VIII par craneal). Otra alternativa son los tratamientos de 2 semanas, que pueden considerarse en caso de EI con las siguientes características:

- Ausencia de factores de riesgo cardiovascular (insuficiencia cardíaca, insuficiencia aórtica, alteraciones en la conducción)
- Ausencia de enfermedad tromboembólica
- Infección de válvula nativa
- Vegetación < 5 mm en el ecocardiograma
- Respuesta clínica dentro de los 7 días de iniciado el tratamiento antimicrobiano

Endocarditis por estreptococo beta-hemolítico

(1, 17-20)

A la fecha no se ha comunicado resistencia de los estreptococos beta-hemolíticos a la penicilina, por lo que esta droga en altas dosis sigue siendo el tratamiento de elección. El tratamiento con un betalactámico asociado a un aminoglucósido debe ser considerado en toda EI causada por estreptococos beta-hemolíticos de los grupos B, C y G debido a que, si bien la mayoría de estos microorganismos son sensibles a la penicilina, su sensibilidad puede ser menor que la de los del grupo A. Además, estudios clínicos revelan una mejor evolución en aquellos pacientes que han recibido tratamiento combinado (IIB).

Los esquemas sugeridos se describen en el cuadro 4.

Endocarditis por neumococo (1, 2, 21)

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

Siempre es necesario confirmar que el neumococo es sensible a la penicilina (CIM < 0,06 mg/ml). Mientras se esperan los resultados de sensibilidad, se aconseja iniciar tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). En caso de alta incidencia local de neumococo resistente a penicilina, se recomienda asociar vancomicina en el tratamiento empírico inicial hasta contar con la sensibilidad final.

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

El uso de vancomicina debe restringirse a situaciones especiales, como alergia o resistencia a betalactámicos. En este último caso, debe considerarse la combinación de vancomicina con gentamicina y/o rifampicina.

Debe considerarse el tratamiento combinado (médico y quirúrgico) dado que hay evidencias de una menor mortalidad cuando se implementan ambas modalidades (IB).

Los esquemas sugeridos según la sensibilidad a la penicilina se describen en los cuadros 5 y 6.

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

Endocarditis por enterococo (22-25)

Con el fin de que el esquema antimicrobiano logre un efecto bactericida adecuado, es necesario combinar siempre un antibiótico que inhiba la síntesis de la pared celular (betalactámicos o glucopéptidos) y sea útil para el enterococo, con un aminoglucósido. Esto se debe a que los enterococos poseen características microbiológicas que es indispensable tener presente al momento de elegir el tratamiento antimicrobiano:

Cuadro 4.
Endocarditis por estreptococo beta hemolítico

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Penicilina G sódica**	18-30 millones U/día EV, en 6 dosis	4-6 semanas***	IB	
Penicilina G sódica**	18-30 millones U/día EV, en 6 dosis	4-6 semanas	IB	
más gentamicina [#]	3 mg/kg/día EV/IM, en 3 dosis	2 semanas	IB	La gentamicina puede reemplazarse por estreptomicina 7,5 mg/kg IM cada 12 h.
Ceftriaxona	2 g/d EV/IM en una sola dosis	4 semanas	IC	La ceftriaxona puede reemplazarse por cefotaxima.

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** En casos de alergia menor a la penicilina: cefazolina 1-2 g cada 8 horas EV o IM por 4 semanas con o sin aminoglucósidos (IB) o ceftriaxona 2 g por día EV/IM por 4 semanas (IC). En casos de alergia mayor: vancomicina 30 mg/kg/día repartida en 2 dosis por vía EV en infusión lenta (no menos de 60 minutos). Se pueden administrar aminoglucósidos junto con la vancomicina, en los casos indicados (IB).

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

Los esquemas con drogas asociadas son preferibles para el tratamiento de los estreptococos del grupo B, C y G, dado que estos microorganismos pueden tener una sensibilidad a penicilina menor que la de los del grupo A. Se recomienda la administración de gentamicina durante un período no inferior a 14 días.

Cuadro 5.
Endocarditis por neumococo sensible a penicilina (CIM ≤ 0,06 mg/ml)[#]

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Penicilina G cristalina**	18-30 millones de U/día EV, en 6 dosis	4 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12 g/d, en 6 dosis.
Ceftriaxona	2 g/d EV/IM en una sola dosis	4 semanas	IC	La ceftriaxona puede reemplazarse por cefotaxima.

[#] Modificado de: NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*); Enero 2002.

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** En casos de alergia a la penicilina: vancomicina 30 mg/kg/día repartida en 2 dosis por vía EV en infusión lenta (no menos de 60 minutos).

Cuadro 6.
Tratamiento de endocarditis por neumococos con resistencia intermedia o alta a penicilina (CIM ≥ 1 µg/ml)[#]

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA
Vancomicina**	30 mg/kg/día EV, en dos dosis	4 semanas	IC
más gentamicina	3 mg/kg/día EV/IM, en tres dosis	2-4 semanas	IIC
Imipenem	1 g EV cada 6 horas	≥ 4 semanas	IIC
Meropenem	1-2 g EV cada 8 horas	≥ 4 semanas	IIC

[#] Modificado de: NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*); Enero 2002

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** La dosis de vancomicina no debe exceder los 2 g/día, a menos que sea posible monitorizar los niveles séricos. Lo ideal es mantener un nivel en el pico de 35-40 mg/ml y un nivel residual de 10-15 mg/ml (IC).

1. Todos los enterococos tienen resistencia intrínseca (parcial) a la penicilina, por lo cual esta última nunca debe usarse como droga única para el tratamiento de la EI (salvo en circunstancias particulares que se detallan más adelante). Además, poseen resistencia total a las cefalosporinas de manera que nunca deben usarse dichas drogas para el tratamiento de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos.
2. Otra dificultad que manifiestan estos gérmenes es su resistencia parcial (bajo nivel de resistencia) o total (alto nivel de resistencia) a los aminoglucósidos. La importancia de este fenómeno en el tratamiento reside en que si el enterococo tiene un bajo nivel de resistencia para gentamicina o estreptomycin, existe la sinergia (resultante de la asociación de estas drogas con los betalactámicos o los glucopéptidos) necesaria para lograr un efecto bactericida apropiado para un tratamiento efectivo. Si, por el contrario, existe un alto nivel de resistencia, la asociación de ATM no logrará un efecto bactericida y su empleo sólo aumentará el riesgo de toxicidad. No ocurre lo mismo con la ampicilina, de modo que, si se considera su uso, es necesario demostrar sinergia *in vitro* antes de emplearla.

Los aminoglucósidos deben administrarse en dosis repartidas, puesto que no existe suficiente evidencia que avale su empleo en forma de monodosis diarias. Siempre que sea posible, es conveniente el dosaje de los niveles plasmáticos de los aminoglucósidos, con el fin de minimizar la toxicidad.

Los esquemas sugeridos se detallan en el cuadro 7.

Según las características de sensibilidad y resistencia del enterococo, existen situaciones especiales que pueden obligar a implementar modalidades terapéuticas diferentes, y que se describen a continuación:

- Enterococos con alta resistencia a penicilina (CIM > 16 mg/ml) y baja resistencia a gentamicina: utilizar vancomicina + gentamicina según lo indicado en el cuadro 7 (IC).
- Enterococos con alta resistencia a penicilina y vancomicina (tipo Van B), pero con baja resistencia a gentamicina: considerar teicoplanina 10-12 mg/kg/día

+ gentamicina (según las dosis indicadas en el cuadro 7) (IIC).

- Enterococos con alta resistencia a penicilina y vancomicina (Tipo Van A): realizar pruebas de sinergia *in vitro* con drogas clásicas y nuevas (Streptograminas, Oxazolidinonas, etc.) (IIC).
- Enterococos resistentes a penicilina por producción de betalactamasas con baja resistencia a gentamicina: considerar el uso de ampicilina + inhibidor de beta-lactamasas + gentamicina, o vancomicina + gentamicina (IIC).
- Enterococos con alta resistencia a todos los aminoglucósidos pero con baja resistencia a betalactámicos: se debe considerar tratamiento prolongado con altas dosis de ampicilina o penicilina (8 a 12 semanas). En caso de falla terapéutica, se debe evaluar como posibilidad la cirugía (IIC).
- Endocarditis por enterococo en válvula protésica: el tratamiento debe extenderse por un lapso mayor o igual a seis semanas. Debería considerarse tempranamente la cirugía, dado que la tasa de fracaso con tratamiento médico es alta, especialmente si se trata de enterococos con alta resistencia a los aminoglucósidos, penicilina o vancomicina (IIB).

Endocarditis por estafilococo (1, 2, 26-33)

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

La asociación de ATM que inhiben la síntesis de la pared celular (betalactámicos y glucopéptidos) con gentamicina produce sinergia contra *S. aureus* (*in vitro* y en forma experimental) que permite acortar el período de bacteriemia, con el fin de minimizar el daño endocrárdico y el riesgo de desarrollar focos secundarios. Sin embargo, esta asociación no mejora el índice de sobrevivencia que se logra con la monoterapia con betalactámicos.

Cuadro 7.
Endocarditis por enterococo con baja resistencia a gentamicina (CIM \leq 500 mg/ml)

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Penicilina G sódica**	18-30 millones U/d EV, en 6 dosis	4-6 semanas	IB	La penicilina puede reemplazarse por ampicilina 12 g/d, en 6 dosis.
más gentamicina	3 mg/kg/día, EV/IM en 3 dosis	4-6 semanas***		La gentamicina puede reemplazarse por estreptomycin 7,5 mg/kg IM cada 12 h, siempre que sea sensible (CIM \leq 2.000 mg/ml)

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** En casos de alergia a la penicilina: vancomicina 30 mg/kg/día repartida en 2 dosis por vía EV en infusión lenta (no menos de 60 minutos) asociada a los aminoglucósidos (IB).

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

Los aminoglucósidos deben administrarse durante 3 a 5 días si la EI asienta en una válvula nativa, y durante 2 semanas en caso de EI de una válvula protésica. Estas drogas deben administrarse en dosis repartidas, puesto que no existen evidencias suficientes que avalen el empleo de una sola dosis diaria. Los esquemas sugeridos se describen en los cuadros 8, 9, 10, 11 y 12.

En cuanto al uso de rifampicina para el tratamiento de EI de válvulas nativas por *S. aureus* y dado que los resultados de varios estudios *in vitro* y experimentales son contradictorios, se recomienda reservar su uso para pacientes con baja actividad bactericida del suero para betalactámicos o vancomicina, o ante la presencia de

complicaciones supuradas locales (abscesos del anillo o miocárdicos) o a distancia (osteomielitis, artritis, meningitis, abscesos viscerales) (IC).

Por el contrario, existen evidencias que apoyan fuertemente el uso de combinación de ATM para el tratamiento de la endocarditis protésica por *S. aureus*. La rifampicina es un componente esencial de los diferentes regímenes antimicrobianos. Se recomienda postergar el uso de esta droga hasta que se haya iniciado el tratamiento con dos ATM de probada efectividad contra el microorganismo aislado. Si se ha demostrado sensibilidad a un solo agente ATM, debe esperarse 3 a 5 días de tratamiento antes de agregar rifampicina (IB).

Cuadro 8.
EI de válvula nativa por *S. aureus* sensible a penicilina G (CIM \leq 0,1 mg/ml)

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA
Penicilina G sódica**	20 millones U/d EV, en 6 dosis	4-6 semanas	IB
más gentamicina	3 mg/kg/d EV/MI, en 3 dosis	3-5 días	IIB

Modificado de: *Ann Intern Med.* 1982; 98: 496-503.

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** En los pacientes alérgicos a la penicilina, en caso de alergia menor debe considerarse el empleo de cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefazolina) (IB) o de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) (IIC); en caso de alergia mayor, glucopéptidos (vancomicina) (IB).

Cuadro 9.
EI de válvula nativa por *S. aureus* resistente a penicilina y sensible a meticilina/oxacilina

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Cefalotina	12 g/d EV, en 6 dosis	4-6 semanas	IB	La cefalotina puede reemplazarse por cefazolina 2 g cada 8 h.
más gentamicina	3 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis	3-5 días	IIB	La asociación con aminoglucósidos es opcional.

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

Cuadro 10.
EI de válvula nativa por *S. aureus* resistente a meticilina/oxacilina

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Vancomicina**	30 mg/kg/d EV, en 2 dosis	4-6 semanas	IB	El empleo de gentamicina y rifampicina es opcional (IC).
más gentamicina	3 mg/kg/d EV/IM en 3 dosis	3-5 días	IIB	

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** La dosis de vancomicina no debe superar los 2 g/día, a menos que sea posible monitorizar los niveles séricos. Debe administrarse en infusión lenta, no menor a 60 minutos. Lo ideal es mantener un nivel en el pico de 35-40 mg/ml y un nivel en el valle de 10 a 15 mg/ml (IC).

Cuadro 11.
EI de válvula protésica por estafilococos sensibles a la meticilina/oxacilina

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Cefalotina	12 g/d EV, en 6 dosis	³ 6 semanas	IIC	La cefalotina puede reemplazarse por cefazolina 2 g cada 8 h.
más gentamicina	3 mg/kg/d EV/IM en 3 dosis	2 semanas	IIC	
más rifampicina	300 mg c/8-12 h EV o VO**	³ 6 semanas	IIC	

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

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

Cuadro 12.
EI de válvula protésica por estafilococo resistente a meticilina/oxacilina

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA
Vancomicina**	30 mg/kg/d EV, en 2 dosis	³ 6 semanas	IB
más gentamicina***	3 mg/kg/d EV/IM en 3 dosis	2 semanas	IB
más rifampicina	300 mg c/8-12 h EV o VO [#]	³ 6 semanas	IB

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

** La dosis de vancomicina no debe superar los 2 g/día, a menos que sea posible monitorizar los niveles séricos. Debe administrarse en infusión lenta, no menor a 60 minutos. Lo ideal es mantener un nivel en el pico de 35-40 mg/ml y un nivel en el valle de 10 a 15 mg/ml (IC).

*** Si la cepa es resistente a gentamicina, se recomienda utilizar otro aminoglucósido para el cual el microorganismo sea sensible (netilmicina). Si hay resistencia a todos los aminoglucósidos, puede considerarse el uso de una fluoroquinolona en su reemplazo (IIB).

[#] La vía de administración (VO o EV) dependerá de la gravedad del paciente (IC).

En el caso de una EI de válvula protésica por estafilococos sensibles a meticilina, si bien los datos son limitados, se recomienda utilizar el esquema descrito en el cuadro 15 (IIC).

El empleo de teicoplanina podría considerarse en situaciones especiales. Una de ellas es cuando se desea implementar tratamiento domiciliario; sus características farmacocinéticas (vida media prolongada, administración IM o EV en bolo) permiten su aplicación en una sola dosis diaria. Debe tenerse en cuenta que las dosis utilizadas no deben ser inferiores a los 12 mg/kg/d (IIC).

Endocarditis por bacilos gramnegativos (incluidos microorganismos del grupo Hacek) (1-3, 6, 34)

Dada la diversidad de microorganismos pertenecientes a este grupo capaces de ocasionar EI, se puede afirmar en líneas generales que el tratamiento de la misma debe considerar el empleo de betalactámicos, preferentemente asociados a aminoglucósidos. Debe tenerse en cuenta que es posible que ciertos bacilos gramnegativos (como *Pseudomonas aeruginosa*) activen mecanismos de resistencia durante el tratamiento que no se han evidenciado durante los estudios microbiológicos iniciales, con el consiguiente fallo terapéutico. En algunos casos, además, puede ser necesaria la cirugía para alcanzar el éxito terapéutico (IB). Dado que diferentes estudios clí-

nicos han demostrado que el tratamiento combinado tiene mejores resultados, esta modalidad debe ser elegida especialmente para el tratamiento de EI por *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. o *Serratia* spp. En casos de EI por *Escherichia coli*, los expertos sugieren el uso de ampicilina (siempre que la cepa sea sensible) más gentamicina, o cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona, solas o combinadas con aminoglucósidos (IC). En estos casos podría contemplarse el uso de una sola droga para el tratamiento (IIC).

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

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

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

Un grupo especial, denominado grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.) incluye a bacilos gramnegativos pleomórficos, pequeños y "fastidiosos" en cuanto a su desarrollo (puesto que pueden demorar su crecimiento) y capaces de producir beta-lactamasas como mecanismo de resistencia. En el cuadro 13 se describen las opciones de tratamiento.

Endocarditis por microorganismos inusuales (1, 4, 34-54)

Endocarditis Fúngica

En todos los casos de endocarditis por *Candida*, tanto en válvula nativa como en válvula protésica, el tratamiento debe ser combinado (clínico y quirúrgico), aunque existen algunas experiencias conservadoras en caso de estar comprometidas las válvulas derechas.

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

La endocarditis por *Aspergillus* se puede observar tanto en válvula nativa como en válvula protésica. En la mayoría de los casos se ha administrado anfotericina B como antifúngico antes de la cirugía durante un periodo variable, aunque no mayor a 2 semanas, y que debe re-

ducirse en caso de insuficiencia cardíaca, disfunción valvular o vegetaciones de gran tamaño (IC). La dosis de anfotericina B no debe ser inferior a 1 mg/kg (IC) y la duración total del tratamiento, aunque no está bien establecida, no debería ser menor de 2 a 3 meses (o no menos de 2 g de anfotericina B) con el fin de disminuir el riesgo de recaída (IIB).

Endocarditis por *Brucella*

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

El tratamiento antimicrobiano de elección se basa en la triple asociación de doxiciclina, aminoglucósidos (gentamicina, netilmicina o estreptomicina) y rifampicina o cotrimoxazol, durante períodos prolongados (IIC). La doxiciclina se administra por vía oral (200 mg/d), los aminoglucósidos por vía parenteral (EV o MI), la rifampicina por vía oral (900 mg/d) y el cotrimoxazol por vía oral (480 mg/2.400 mg/d de trimetoprima/sulfametoxazol respectivamente). Suele iniciarse el tratamiento con tres drogas las primeras 4 semanas, para luego completar el tratamiento con solo dos drogas (8 a 12 semanas en total).

La duración de la antibioticoterapia después del reemplazo valvular se establece según la evolución clínica de cada caso en particular.

Endocarditis por *Legionella*, *Chlamydia* y *Coxiella burnetti*

Legionella: En general se trata de pacientes con válvula protésica y que adquirieron la infección en el período periquirúrgico dentro del ámbito hospitalario. El tratamiento antibiótico consiste en la asociación de eritromicina EV con rifampicina vía oral durante los primeros dos meses, y continuar otros seis meses a un año más con la misma combinación por vía oral (IC). Siempre debe considerarse el tratamiento combinado médico-quirúrgico.

Chlamydia: en la mayoría de los pocos casos registrados se involucra a *Chlamydia psittaci* como agente

Cuadro 13.
Tratamiento de la EI por microorganismos del grupo HACEK

ATM	DOSIS*	DURACIÓN	CLASE/EVIDENCIA	COMENTARIOS
Ampicilina**	12 g/d EV, en 6 dosis	4 semanas***	IB	
más gentamicina	3 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis	4 semanas***	IB	
Ceftriaxona	2 g/d EV/IM, en una sola dosis	4 semanas***	IB	La ceftriaxona puede reemplazarse por cefotaxima u otras cefalosporinas de tercera generación.

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

* Para pacientes con función renal normal. En caso de obesidad, las dosis deben calcularse según el peso corporal ideal.

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

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

causal de la EI, aunque algunos autores mencionan a *C. trachomatis* e incluso a *C. pneumoniae*. La combinación de tetraciclina más rifampicina por un período de 6 semanas promedio (en algunos casos seguido por períodos prolongados de tratamiento con doxiciclina, esperando el descenso en los títulos de anticuerpos) fue exitosa en aproximadamente el 70% de los casos. En casi la mitad de los pacientes se asoció el tratamiento quirúrgico (IC).

Coxiella burnetti: en la mayoría de estos pacientes hay algún factor predisponente o válvula protésica como antecedente. En general se han utilizado tetraciclinas en combinación con trimetoprima-sulfametoxazol o rifampicina en períodos variables de acuerdo al descenso de los títulos de anticuerpos (aproximadamente un año) (IB). No obstante, en aproximadamente la mitad de los casos se requirió tratamiento quirúrgico. Si bien se ha informado sobre el tratamiento exitoso de la endocarditis con ciprofloxacina y en general el uso de quino-

lonas en las formas neumónicas de la enfermedad ha sido probado, se requiere mayor experiencia para la recomendación de su utilización en esta situación.

TRATAMIENTO DE LA EI EN SITUACIONES ESPECIALES (1, 4, 55-72)

EI con hemocultivos negativos

El tratamiento antibiótico sugerido para este tipo de situaciones está dirigido hacia los microorganismos que con más frecuencia causan EI, hasta tanto se definan otras causas probables. Como acuerdo general se debe considerar siempre un esquema útil para *Enterococcus* spp. y gérmenes del grupo HACEK (IC).

Las opciones sugeridas para el tratamiento se describen en los cuadros 14 y 15.

Se recomienda administrar drogas útiles para el *Staphylococcus aureus* en las siguientes situaciones: a) tratamiento antimicrobiano previo, b) EI aguda, c) sepsis,

Cuadro 14.
EI de válvula nativa con hemocultivos negativos

<i>EI aguda</i>	<i>CLASE/EVIDENCIA</i>	<i>DURACIÓN</i>	<i>COMENTARIOS</i>
1) Penicilina 18 millones U/d EV, en 6 dosis, o ampicilina 12 g/día EV, en 6 dosis más gentamicina 3-5 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis más cefalotina 12 g/d EV, en 6 dosis o cefazolina 6 g/d EV, en 3 dosis	IC	4-6 semanas	La cefalotina puede reemplazarse por cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima).
<i>EI subaguda</i>	<i>CLASE/EVIDENCIA</i>	<i>DURACIÓN</i>	
1) Idem "EI aguda" (ver antes), o 2) Penicilina 18 millones U/d EV, en 6 dosis, o ampicilina 12 g/d EV, en 6 dosis más gentamicina 3-5 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis	IC	4-6 semanas	

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular.

Cuadro 15.
EI de válvula protésica con hemocultivos negativos

<i>Precoz o temprana (dentro del primer año de colocada)*</i>	<i>CLASE/EVIDENCIA</i>	<i>COMENTARIOS</i>
Vancomicina 2 g/d EV, en 2 dosis más gentamicina 3-5 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis más rifampicina 10-20 mg/kg/d EV/VO* cada 8 h	IC	Adicionar cefalosporinas de tercera o cuarta generación o carbapenemes (imipenem o meropenem) si se sospecha la presencia de bacilos gramnegativos o el paciente se encuentra gravemente enfermo (IIC).
<i>Tardía (luego del primer año de colocada)</i>	<i>CLASE/EVIDENCIA</i>	
Vancomicina 2 g/d EV, en 2 dosis más gentamicina 3-5 mg/kg/d EV/IM, en 3 dosis más ceftriaxona 2 g/d EV/IM, en una sola dosis, o cefotaxima 6-8 g/d EV, cada 6-8 h.	IC	

Referencias: EV: endovenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral.

* La vía de administración dependerá de la gravedad del paciente (IIC).

d) insuficiencia cardíaca, e) evidencias de embolias periféricas, f) adicción endovenosa.

Para los pacientes con antecedentes de adicción intravenosa es preferible el uso de vancomicina para el tratamiento del *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, dada la frecuente colonización de esta población por dicho germen.

En todos los casos, la duración del tratamiento debe extenderse por un lapso no menor a 2 semanas y preferentemente por 4 a 6 semanas en las EI que asientan en válvulas nativas, y de 6-8 semanas si asientan en una válvula protésica. El estado clínico del paciente, la respuesta al tratamiento y el juicio clínico, definirán la duración más apropiada.

EI aguda

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

El esquema terapéutico es el mismo que el sugerido para el tratamiento de la EI con hemocultivos negativos. Deberá valorarse si la misma asienta en una válvula nativa o protésica.

EI de válvulas derechas

Este tipo de EI afecta predominantemente (aunque no exclusivamente) a pacientes con antecedentes de adicción endovenosa. Sin embargo, las modalidades de tratamiento sugeridas también pueden ser útiles para los individuos no adictos. Las recomendaciones americanas para el tratamiento incluyen el uso de nafcilina, una penicilina isoxazólica que no está disponible en nuestro país, pero puede ser reemplazada por cefalotina o cefazolina.

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

a) Esquema de 2 semanas:

- Cefalotina 1,5 a 2 g EV c/4 horas + gentamicina 1 mg/kg cada 8 horas (ajustar según función renal) durante 2 semanas (IB).

Si hay supuración pleuropulmonar o de algún otro órgano, el paciente es portador del VIH o aparecen evidencias de vegetaciones en el ecocardiograma, el tiempo recomendado es de 4 a 6 semanas (IA). Otros autores han sugerido que en este régimen combinado puede utilizarse sólo una semana de gentamicina con igual eficacia y menor toxicidad (IB).

b) Esquema de 4 semanas:

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

- Para el tratamiento de EI derecha por *S. aureus* meticilino-sensible y en pacientes no alérgicos a los betalactámicos se han utilizado glucopéptidos (teicoplanina o vancomicina) pero con menor eficacia (IIIB).

c) Esquema de 4 semanas vía oral:

- Ciprofloxacina 750 mg VO cada 12 horas más rifampicina 300 mg VO cada 12 horas durante 4 semanas (IIB).
- En pacientes alérgicos a la penicilina: vancomicina 15 mg/kg/dosis cada 12 horas durante 4 a 6 semanas (IB).
- En caso de estar involucrados otros microorganismos, los esquemas de tratamiento son similares a los indicados para pacientes no adictos endovenosos.

EI en pacientes con infección por VIH

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

La EI puede ocurrir particularmente si el paciente es adicto a drogas endovenosas (ADEV) siendo el *S. aureus* el microorganismo hallado con más frecuencia. El tratamiento en estos casos es similar al indicado para los adictos endovenosos VIH negativos (IB). Del mismo modo, en el caso de pacientes VIH positivos no adictos endovenosos con EI por *S. aureus*, deben seguirse las mismas recomendaciones de tratamiento indicadas para pacientes VIH negativos (IB).

Algunos trabajos sugieren que algunos organismos inusuales podrían ser más comunes en personas ADEV con infección por VIH. En estos casos, se recomienda utilizar los esquemas sugeridos para pacientes VIH negativos (IC).

EI en el embarazo (IC)

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

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

Es probable que algunos agentes etiológicos se observen con mayor frecuencia en embarazadas, como *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes* por ejemplo. Sin embargo, las drogas utilizadas para el tratamiento no difieren de las empleadas en personas no embarazadas. Recordar la resistencia natural de *Listeria monocytogenes* a las Cefalosporinas.

No se dispone de ensayos terapéuticos sobre EI durante la gestación que permitan comparar la eficacia de

diferentes esquemas antibióticos. Como regla general, se prefieren los betalactámicos por ser los agentes más inocuos y mejor estudiados.

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

El en los niños (IC)

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

La cefalotina suele utilizarse con más frecuencia que la cefazolina, simplemente porque no existe experiencia suficiente con esta última droga. Sin embargo, cuando se usa cefazolina, pueden emplearse iguales dosis/kg que con cefalotina. La ceftriaxona no suele utilizarse en los neonatos, pues compite con la albúmina y puede ocasionar ictericia.

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

La anfotericina B suele ser mejor tolerada en el niño que en el adulto y se debe administrar en dosis crecientes. La duración del tratamiento se desconoce, pero se recomienda una dosis total acumulada de entre 20 y 50 mg/kg/peso. Sólo se utiliza la 5-fluorocitosina si puede dosarse la droga en sangre, puesto que es altamente tóxica para la médula ósea.

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

EI y anticoagulación

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

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

Existen controversias acerca de la conducta a seguir en el caso de un paciente con EI que recibe anticoagulantes y sufre un evento cardioembólico en el sistema nervioso central (SNC). Según las recomendaciones del

Cerebral Embolism Study Group, si la tensión arterial del paciente se encuentra dentro del rango normal y se excluye la presencia de una hemorragia en el SNC dentro de las 24 a 48 horas del momento del episodio embólico, puede reinstaurarse la terapéutica anticoagulante. En presencia de infartos cerebrales de gran extensión, es prudente esperar 7 días.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS COMPLICACIONES DE LA EI (1, 4, 70, 75)

Complicaciones cardíacas

Insuficiencia Cardíaca por Disfunción Valvular

Es importante confirmar que la insuficiencia cardíaca es ocasionada por la disfunción valvular y que no se debe a patologías concomitantes (hecho frecuente en pacientes con valvulopatías severas). El paciente puede ser portador de una valvulopatía significativa, previamente tolerada, que sufre una descompensación causada por la endocarditis, ya sea por progresión de la enfermedad valvular (por ejemplo, insuficiencia aórtica o mitral) o por el estado hiperdinámico provocado por la infección (por ejemplo, en la estenosis aórtica).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en estos casos no difiere del convencional. Los vasodilatadores como la nitroglicerina o el nitroprusiato de sodio constituyen la primera elección en casos de sobrecarga de volumen aguda y severa del ventrículo izquierdo, sobre todo en presencia de edema agudo de pulmón. En casos menos graves, se prefieren los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como el enalapril. Entre los diuréticos se destaca la furosemida (que se administra en forma endovenosa en bolo o infusión continua por bomba o por vía oral) y debe asociarse en forma rutinaria a los vasodilatadores. El uso de digital ha perdido protagonismo, como en general ocurre en los casos de insuficiencia cardíaca aguda severa. El efecto inotrópico y cronotrópico negativo es pobre y el índice terapéutico bajo, por lo cual la toxicidad es frecuente. En caso de ser necesario el uso de inotrópicos, se prefiere

Cuadro 16.
Dosis de ATM para niños con EI

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

Para los niños recién nacidos, las dosis de los ATM deben ajustarse según el peso y la edad gestacional, como se muestra en el cuadro 17.

Cuadro 17.
Dosis en mg/kg e intervalos entre dosis de los ATM para el tratamiento de la EI en los recién nacidos

Tipo de ATM	Peso (g)			
	£ 2.000		> 2.000	
	Edad (días)			
	0-7	8-28	0-7	8-28
	Dosis (mg/kg)			
Ampicilina	50 c/12 h	50 c/8 h	50 c/8 h	50 c/6 h
Cefalotina	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/8 h
Cefotaxima	50 c/12 h	50 c/ 8 h	50 c/12 h	50 c/8 h
Gentamicina	2,5 c/18-24 h	2,5 c/12 h	2,5 c/12 h	2,5 c/12 h
Rifampicina	¿?	¿?	10 c/24 h	20 c/24 h
Vancomicina*	15 c/24 h	10 c/12 h	10 c/8 h	10 c/8 h
Anfotericina B**	0,5-1 c/24 h	0,5-1 c/24 h	0,5-1 c/24 h	0,5-1 c/24 h

* Las dosis no han sido establecidas con exactitud para los niños que pesan menos de 2.000 g. Deben obtenerse niveles pico de 25 mg/ml cuando el niño pesa 2.000 g, y de 30 mg/ml cuando pesa más de 2.000 g.

** Las dosis son estimativas.

re la dobutamina, que habitualmente se combina con dosis bajas de dopamina.

Se debe tener especial cuidado con el uso de los betabloqueantes, dado que la taquicardia es uno de los principales mecanismos compensadores frente a la sobrecarga de volumen aguda.

La asistencia circulatoria mecánica con balón de contrapulsación aórtica es una alternativa válida en presencia de insuficiencia mitral, pero está contraindicada cuando existe insuficiencia aórtica.

Los pacientes con EI e insuficiencia cardíaca clase funcional I y II, que responden al tratamiento médico de esta complicación y cuyo cuadro se estabiliza, completarán el tratamiento antimicrobiano. Si, por el contrario, los pacientes sufren deterioro y el cuadro progresa hacia clase funcional III o IV, se indicará la cirugía de reemplazo valvular.

La conducta a seguir en caso de pacientes que se presentan con EI y fallo cardíaco clase funcional III y IV dependerá de la respuesta al tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Aquellos que respondan favorablemente, completarán el tratamiento antimicrobiano y se evaluará la posibilidad de tratamiento quirúrgico en el futuro. Por el contrario, para los pacientes que no respondan al tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca dentro de las 24 a 48 horas de iniciado el mismo, debe indicarse el reemplazo valvular en forma urgente. Del mismo modo, para aquellos pacientes que presentan insuficiencia aórtica aguda severa, se considerará en forma inmediata la cirugía.

Absceso Miocárdico

No está claro si la detección de un absceso perivalvular constituye por sí misma una indicación de cirugía. Muchos autores sugieren que la presencia de abscesos miocárdicos o perivalvulares constituyen una indicación para la cirugía; sin embargo, estas recomendaciones generalmente corresponden a abscesos aórticos o septales más que a abscesos del anillo mitral.

Algunos expertos han mostrado que la cirugía mejora en forma significativa la sobrevida a corto plazo. Otros

han reportado curación con tratamiento médico solamente. Del mismo modo, autopsias realizadas a pacientes con EI que recibieron solo tratamiento antimicrobiano mostraron cavidades que correspondían a abscesos cisticizados, lo cual indicaría la posibilidad de curación sin cirugía. Sin embargo, la mayoría de las situaciones requieren abordaje quirúrgico, especialmente cuando se trata de una válvula protésica.

La conducta quirúrgica sistemática ante la evidencia de un absceso anular se debe a que, en la era previa al ecocardiograma transesofágico (ETE), la detección de esta grave complicación de la EI sólo se realizaba en casos definitivamente graves. El uso generalizado del ETE permite detectar con mayor frecuencia los abscesos en forma precoz. De esta manera, un pequeño grupo de pacientes con abscesos perivalvulares o miocárdicos pueden ser tratados sin intervención quirúrgica. Dentro de este grupo de pacientes se incluyen aquellos que no presentan bloqueos cardíacos, ni evidencia ecocardiográfica de extensión progresiva del absceso durante el tratamiento antimicrobiano, ni dehiscencia o insuficiencia valvular. Estos pacientes deben ser monitoreados mediante ETE seriados (a las 2, 4 y 8 semanas después de completado el tratamiento antimicrobiano) (IIC).

Fístulas y pseudoaneurismas

Con el avance local de la infección, un absceso puede drenarse a otra cavidad y originar fístulas intracardiacas. La más común es la comunicación de la aorta con la aurícula derecha, pero puede haber fístulas hacia prácticamente cualquier cavidad. Habitualmente, las fístulas requieren tratamiento quirúrgico.

Una situación que plantea controversias es la presencia de pseudoaneurismas, en especial de la fibrosa mitro-aórtica, hallazgo frecuente del ETE. Puede tratarse también de una complicación quirúrgica, porque está asociado a gran destrucción local, aunque a veces se detectan después de la endocarditis, y su tratamiento puede ser tema de discusión.

Trastornos de conducción

La prolongación del intervalo PR es el trastorno más frecuente y no siempre se debe a propagación perivalvular. En cambio, si aparecen bloqueos de rama, la propagación miocárdica de la infección es muy probable.

Los pacientes con EI, en especial de la válvula aórtica, deben ser controlados mediante ECG seriados, con el fin de observar la aparición o progresión de trastornos de la conducción. Ante la sospecha, debe efectuarse un ETE para descartar un absceso anular. Si se confirma la presencia de este último, se debe considerar la cirugía.

Rara vez es necesario el implante de un marcapasos en pacientes que no son operados, aunque el implante del mismo es frecuente en pacientes con extensa necrosis que requieren resolución quirúrgica.

Infarto de miocardio

Afortunadamente, es una complicación rara. Cuando ocurre, el mecanismo habitual es embólico, desde una vegetación aórtica.

Existe poca experiencia en cuanto a tratamientos de reperfusión. La angioplastia primaria es una posibilidad a considerar, aunque se debe recordar el riesgo que existe al cateterizar un paciente con vegetaciones aórticas embolizantes. En los infartos pequeños es preferible el tratamiento de soporte.

Pericarditis

Si bien la presencia de líquido en la cavidad pericárdica puede detectarse mediante ecocardiografía, el diagnóstico de pericarditis purulenta requiere confirmación mediante pericardiocentesis.

La pericarditis purulenta no puede manejarse solo con tratamiento antibiótico, sino que requiere drenaje quirúrgico. En algunos pacientes puede intentarse la pericardiocentesis (IC).

Complicaciones extracardíacas

Embolias

Las embolias en general son asintomáticas. La embolización séptica hacia distintos órganos puede originar zonas de isquemia y/o focos infecciosos metastásicos, y dar lugar a la formación de abscesos en diferentes localizaciones (SNC, bazo, hígado, articulaciones, etc.).

La medida más eficaz para el manejo de las embolias es la instauración del tratamiento antimicrobiano de la EI (IC) pues se ha demostrado que la incidencia de embolias decrece luego de comenzado el mismo (13% durante la primer semana a 1,2% luego de la segunda).

El manejo de los focos metastásicos a distancia no difiere de los tratamientos habituales: drenaje de abscesos y tratamiento antimicrobiano prolongado, según el caso (IB).

Manejo del paciente con EI y trastornos neurológicos

Stroke isquémico

Las medidas generales para el tratamiento de estos pacientes incluyen el control de:

- Temperatura corporal, natremia, glucemia y paO_2 (IB).

- Prevención de la hipotensión arterial, mantenimiento de una adecuada presión de perfusión cerebral, prevención de la trombosis venosa profunda (IA) en miembros inferiores (con dosis bajas de heparina, heparinas de bajo peso molecular y/o métodos de compresión neumática intermitente), prevención de la broncoaspiración, prevención de las lesiones por decúbito en la piel y la realimentación precoz.
- Antiagregación plaquetaria (IA).

Si bien la recomendación más difundida es el uso del fibrinolítico t-PA por vía endovenosa en el stroke isquémico agudo dentro de las primeras 3 horas luego de iniciados los síntomas, no hay aún trabajos que avalen su uso en pacientes con EI. En un estudio retrospectivo realizado por Davenport y colaboradores, la anticoagulación no aportó ningún beneficio para disminuir la recurrencia del embolismo (IB).

Aneurismas micóticos (AM)

Muchos de estos aneurismas, si no se rompen, curan con tratamiento antibiótico y, si son asintomáticos, no se requieren estudios para detectarlos (IB).

Si se constata la presencia de un aneurisma, deben tenerse en cuenta los siguientes escenarios:

- El aneurisma se ha roto o produce efecto de masa: está indicada la cirugía.
- El aneurisma no se ha roto, es único y está ubicado en una arteria periférica: se puede operar o mantener una conducta expectante y realizar controles angiográficos seriados.
- El aneurisma no se ha roto, es de una arteria proximal o se trata de aneurismas múltiples: se puede implementar una observación clínica estricta (sumada a un adecuado tratamiento antibiótico) y realizar controles tomográficos y angiográficos seriados (cada 1 a 2 semanas). Si el aneurisma se agranda o sangra, debe plantearse la resolución quirúrgica; si, por el contrario, el aneurisma se mantiene estable o disminuye de tamaño, se puede mantener el seguimiento angiográfico seriado hasta la desaparición del mismo (IB).

En el caso de pacientes con AM que requieran anticoagulación por tiempo prolongado, está recomendada la realización de una angiografía cerebral al finalizar el tratamiento antibiótico (IC).

Algunos pacientes con EI requieren reemplazo valvular cardíaco y tratamiento quirúrgico del aneurisma. Aunque los datos disponibles acerca del manejo de esta situación son limitados, se sugiere solucionar en primer lugar el problema más severo (IC). Una válvula bioprotésica que no requiere tratamiento anticoagulante o, actualmente, un homoinjerto, pueden ser preferibles a una válvula mecánica en esta situación.

Hemorragia subaracnoidea

Las medidas generales están dirigidas a evitar la hipertensión arterial hasta que el aneurisma esté excluido de la circulación, utilizar fármacos anticonvulsivantes al inicio, administrar nimodipina como profilaxis del daño isquémico tardío inducido por vasoespasmo (IA), utilizar la terapéutica denominada "HHH" (hiper-volemia, hemodilución e hipertensión arterial)

en casos de vasoespismo y con aneurisma excluido (IB) y aplicar un drenaje en caso de hidrocefalia.

Hemorragia intracerebral

Se sugiere el control de la hipertensión arterial severa (TAM superior a 130 mmHg) en forma gradual, sin "normalizar" la TA; emplear fármacos anticomociales en caso de hemorragias supratentoriales corticales, el control de la hipertensión endocraneana, si existe y la profilaxis del tromboembolismo venoso (IC).

Probablemente el tratamiento anticoagulante sea un factor que contribuya al sangrado. Se recomienda la suspensión inmediata de la anticoagulación y la reversión de la misma mediante plasma fresco congelado, factores de la coagulación K-dependientes y vitamina K (IIC).

Con respecto al drenaje quirúrgico del hematoma, existen diferentes opiniones, excepto en el caso de hematomas cerebelosos de más de 3 cm de diámetro (para los cuales la cirugía es una indicación claramente establecida) y probablemente en los casos de hematomas lobares grandes en pacientes jóvenes, en los que la cirugía también parece beneficiosa (IIC).

Meningitis

El tratamiento se realiza con antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica en dosis adecuadas.

Convulsiones

Se tratan con la medicación usual para esta patología. La difenilhidantoína es la droga más usada.

Abscesos cerebrales

Si son grandes (mayores de 2 cm), se recomienda evacuación neuroquirúrgica (IB) y tratamiento antibiótico; si son pequeños (menores de 2 cm), múltiples o no accesibles, se indica tratamiento antibiótico y monitoreo estricto mediante imágenes (IB).

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO (1, 76-82)

Aunque la respuesta al tratamiento antibiótico instaurado se evalúa principalmente con la mejoría de los

parámetros clínicos y de laboratorio presentes al momento del diagnóstico, es importante considerar dos aspectos que complementan el seguimiento de los pacientes con EI:

1. Evaluación de los efectos adversos de las drogas administradas
2. Evaluación de la respuesta microbiológica a los antimicrobianos elegidos

Evaluación y monitorización de los efectos adversos

Las diferentes drogas habitualmente utilizadas para el tratamiento de la EI, solas o combinadas, pueden ocasionar efectos adversos. No existe una recomendación clara acerca de la frecuencia de evaluación de dichos eventos. Si bien siempre se debe privilegiar el juicio clínico, en el cuadro 18 se describen los lineamientos generales que deben tenerse en cuenta y los controles que sería conveniente realizar, de acuerdo con el antimicrobiano administrado.

Evaluación de la respuesta microbiológica a los antimicrobianos

Existen tres procedimientos que pueden realizarse en el laboratorio con el fin de obtener un parámetro microbiológico que informe sobre la respuesta al tratamiento antimicrobiano indicado:

- 1) Hemocultivos intratratamiento (IIC).
- 2) Poder inhibitorio del suero (PIS) y poder bactericida del suero (PBS) (IIB).
- 3) Velocidad bactericida del suero (IIC).

1) Hemocultivos intratratamiento:

Si bien no es una práctica de reconocida utilidad, puede resultar apropiada en las siguientes situaciones:

- Respuesta clínica inadecuada (ej.: fiebre persistente o recurrente)
- EI por *Staphylococcus aureus* (se sugiere repetir los hemocultivos una o dos veces, ocho semanas después de finalizar el tratamiento)
- EI por microorganismos inusuales.
- Tratamiento antimicrobiano no estándar.

Cuadro 18.
Parámetros de laboratorio que deben controlarse con determinados Antibióticos*

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

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

2) Poder inhibitorio del suero (PIS) y poder bactericida del suero (PBS):

Ambas determinaciones forman parte de un conjunto de técnicas *in vitro* que se realizan de manera secuencial (primero se determina el PIS y luego el PBS) y que integran principios farmacocinéticos y farmacodinámicos de la droga en uso.

La realización del PIS y del PBS pone en juego variables relacionadas con el microorganismo, con el huésped y con el antibiótico o combinación de antibióticos (por ejemplo: susceptibilidad del microorganismo, actividad de sinergia cuando se combinan antibióticos, absorción, metabolismo, eliminación, unión a proteínas y presencia de metabolitos activos, si es que la droga los posee).

A pesar de las aparentes ventajas expuestas previamente, no existen suficientes datos clínicos que documenten en forma clara la utilidad de este test en el monitoreo del tratamiento antibiótico de la EI, y la relevancia del mismo es discutida. A esto se suman los problemas metodológicos relacionados con la estandarización de la técnica. Sin embargo, podría emplearse en las siguientes situaciones:

- EI por microorganismos inusuales.
- Tratamiento ATM no estándar.
- Respuesta clínica inadecuada.

3) Velocidad bactericida del suero:

Esta metodología dinámica evalúa la cinética de la muerte bacteriana provocada por una muestra del suero del paciente sobre el microorganismo causante de la EI a lo largo de un período de tiempo. Aunque promisorio, esta técnica no está aún estandarizada.

TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA EI. ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS (82- 88)

A pesar de su baja frecuencia (2 a 4 casos cada 100.000 personas por año), la EI genera costos elevados pues requiere tratamiento antibiótico por tiempo prolongado, administrado por vía parenteral y habitualmente en el ámbito hospitalario.

Tres aspectos del tratamiento de la EI han recibido especial atención desde el punto de vista económico: la elección del antibiótico, la duración del tratamiento antibiótico y el lugar de tratamiento.

Los costos generados por el tratamiento antibiótico y su administración varían según el antibiótico elegido. Por ejemplo, para el tratamiento de EI producida por estreptococos sensibles a la penicilina, la administración de ceftriaxona genera costos significativamente superiores a los de penicilina. Sin embargo, cuando se analiza no solo el costo de la droga en sí misma, sino también el relacionado con la preparación de la misma, su administración y sus potenciales efectos adversos, la diferencia de costos disminuye.

El factor de mayor importancia relacionado con los costos del tratamiento de pacientes con EI es la duración de la internación, que en el caso de los pacientes con EI es de 24 días en promedio.

En el caso de pacientes con EI y bajo riesgo de complicaciones, la principal razón para prolongar el tiempo de internación es la administración de antibióticos parenterales. El tratamiento antibiótico parenteral am-

bulatorio (TAPA) disminuye significativamente los costos del tratamiento.

El TAPA es una modalidad que ha ganado progresivamente una gran aceptación, pues permite reducir el tiempo de internación de un gran número de pacientes con EI. Cuando se evalúa si un paciente con EI es posible candidato para un programa de TAPA, debe considerarse cuidadosamente el riesgo de complicaciones, principalmente el fallo cardíaco y las embolias. El examen clínico y los hallazgos ecocardiográficos son las herramientas que mejor permiten evaluar dichos riesgos puesto que los considerados candidatos para el TAPA son aquellos pacientes con bajo riesgo de complicaciones, lo que supone una cuidadosa evaluación previa.

Cuando se decide el ingreso de un paciente con EI a un programa de TAPA, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

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

Entonces, pueden ser incluidos en un programa de TAPA:

- Pacientes con EI en válvula nativa producida por estreptococos sensibles a penicilina (IB).
- Pacientes con estabilidad hemodinámica, sin evidencias de insuficiencia cardíaca congestiva (IB).
- Pacientes con vegetaciones ≤ 10 mm (IIB).
- Pacientes con enfermedades concomitantes ausentes o compensadas (IB).
- Pacientes con entorno familiar apto y características del hogar adecuadas para el TAPA (IC).
- Pacientes con características psicológicas adecuadas para enfrentar eventuales complicaciones (IC).
- Pacientes con disponibilidad económica para cubrir los gastos generados por el programa de TAPA (IC).

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

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

La selección de pacientes con EI para un programa de TAPA es dificultosa dado que pueden ocurrir complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, como insuficiencia cardíaca congestiva, embolias sistémicas,

arritmias o ruptura de un aneurisma micótico durante el curso de un tratamiento antibiótico adecuado. En relación con este punto, el Comité de Fiebre Reumática, Endocarditis Infecciosa y Enfermedad de Kawasaki de la Asociación Americana de Cardiología, señala que "...el tratamiento con internación no previene estos riesgos, y el tratamiento ambulatorio no los incrementa..."

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

Los modelos de TAPA que pueden emplearse son: a) visita del equipo de salud al domicilio del paciente, b) visita del paciente al hospital de día, o c) autoadministración de los antibióticos.

Los esquemas antibióticos recomendados para el TAPA de EI por estreptococos sensibles a la penicilina son:

- Ceftriaxona 2 g EV cada 24 horas durante cuatro semanas (IIB).
- Ceftriaxona 2 g EV cada 24 horas más aminoglucósido EV cada 24 horas durante dos semanas (IIB) en casos seleccionados (síntomas con una duración menor de 3 meses, pacientes con bajo riesgo de toxicidad por aminoglucósidos, EI sin complicaciones).

Con respecto al TAPA de EI por microorganismos diferentes de estreptococos sensibles a la penicilina y/o en válvulas protésicas, es necesario recordar que:

- Existe escasa experiencia con esta modalidad en estas situaciones (IIIB).
- Los pacientes con EI producidas por *Staphylococcus aureus*, microorganismos del grupo HACEK, *Candida*, enterococo o EI de válvula protésica tienen mayor riesgo de complicaciones intratratamiento, y es por eso que nunca debe implementarse el TAPA desde el inicio.
- Sólo pueden ser incluidos en un programa de TAPA los pacientes que se encuentran estables luego de haber cumplido al menos dos semanas de tratamiento antibiótico y que han sido seleccionados por tener bajo riesgo de complicaciones (IIIB).

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

Los controles de laboratorio deben ajustarse al perfil de toxicidad del tratamiento antibiótico utilizado (IB). La frecuencia del control electrocardiográfico debe ser al menos semanal (IIB), el ecocardiográfico según evolución.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA EI EN PACIENTES SOMETIDOS A REEMPLAZO VALVULAR (89)

EI de válvula nativa

Una vez realizado el reemplazo valvular, deben enviarse muestras tanto para cultivo como para estudios

anatomopatológicos. La estrategia sugerida según los resultados obtenidos es la siguiente (IIC):

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

EI de válvula protésica

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

RESPUESTA AL TRATAMIENTO, RECAÍDAS Y REINFECCIONES (90-99)

La respuesta de la EI al tratamiento debe ser evaluada según criterios bacteriológicos y clínicos. En general, una cura bacteriológica es imprescindible para lograr la mejoría clínica, aunque muchas veces esta última no ocurre a pesar de lograrse la primera.

Algunos pacientes presentan complicaciones clínicas tanto durante el tratamiento como en el seguimiento posterior, debidas al daño estructural irreversible causado sobre válvulas, cuerdas tendinosas, miocardio, etc. Por otro lado, complicaciones como los fenómenos embólicos, la ruptura de aneurismas micóticos o la insuficiencia renal son responsables del resto de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la EI.

Respuesta clínica

La fiebre constituye uno de los parámetros fundamentales por evaluar puesto que es un signo frecuente en la EI y su desaparición generalmente anticipa el éxito de la terapia. La persistencia de la fiebre debe alertar acerca de la posibilidad de una inapropiada cobertura del microorganismo, o bien de la presencia de complicaciones locales o a distancia. Descartadas estas posibilidades, se deben considerar otras causas de fiebre tales como flebitis química, hipersensibilidad a drogas o sobreinfecciones.

Los hemocultivos persistentemente positivos pueden observarse en EI causada por *S. aureus* aún con un adecuado tratamiento antibiótico. Sin embargo, la bacteriemia o fungemia persistente obliga a descartar otras causas, como elección inadecuada del antimicrobiano, concentraciones subóptimas del mismo, ausencia de sinergia en situaciones en las que se requiere y/o presencia de complicaciones locales o a distancia.

La desaparición de la fiebre, la sensación de bienestar, el aumento del apetito, el descanso reparador y el

aumento de peso son elementos clínicos que muestran la evolución favorable del cuadro. Los parámetros de laboratorio tardan más tiempo en volver a la normalidad: la corrección de la anemia, la normalización del sedimento de orina y la desaparición de los fenómenos inmunológicos séricos como el factor reumatoideo pueden requerir días y aún semanas.

La presencia de vegetaciones en el ecocardiograma, durante o una vez finalizado el tratamiento, no es un elemento imprescindible para considerar la cura, ya que pueden estar presentes en más de la mitad de los pacientes. Además, los cambios morfológicos no se han correlacionado con complicaciones tardías.

Respuesta bacteriológica: cura, recaída y reinfección

El criterio de cura bacteriológica implica tanto la esterilización de los hemocultivos como de las vegetaciones, y la persistencia de su negatividad a los dos meses de finalizado el tratamiento antibiótico. Se define como recaída a todo aquel nuevo episodio de EI provocado por el mismo microorganismo, dentro de los dos meses de completado un esquema antimicrobiano adecuado. Algunos autores prefieren extender este período hasta los seis meses, aunque la mayoría de los casos se produce dentro de los dos primeros meses. La posibilidad de recaída varía según el microorganismo involucrado; es menos probable que ocurra cuando el microorganismo es altamente sensible a un antimicrobiano determinado.

Endocarditis por estreptococo sensible a la penicilina

En caso de EI por *S. grupo viridans*, son esperables tasas de curación superiores al 80-90%. Se han reportado porcentajes de cura superiores al 95% con tratamientos que incluyen ceftriaxona 2 g IV o IM durante 4 semanas, combinada con aminoglucósidos las dos primeras semanas o con ceftriaxona sola durante 4 semanas.

Endocarditis por estreptococo resistente a la penicilina y enterococo

La incidencia de recaídas y la mortalidad reportada es superior a la observada en casos de infección por otros estreptococos. La posibilidad de recaída se relaciona en forma directa con la duración de los síntomas de la enfermedad antes del inicio del tratamiento, con el compromiso de la válvula mitral, con la presencia de válvula protésica y con antecedentes de episodios previos de EI. Los porcentajes de recaída varían entre el 29% y el 81% según diferentes series.

En pacientes con infecciones por enterococo con alto nivel de resistencia a todos los aminoglucósidos, se suponen mayores tasas de recaída.

Endocarditis por Estafilococo

En pacientes no adictos la recaída es baja y, cuando ocurre, siempre obliga a descartar un foco metastásico con posibilidad de drenaje. Sin embargo, cabe recordar que la mortalidad reportada es del 30% al 65%, en general relacionada con sepsis y destrucción valvular extensa.

En los pacientes adictos a drogas endovenosas, con infección localizada en las válvulas derechas, se ha observado una alta tasa de respuesta y recaídas muy infre-

cuentes. En estos casos, se observó un mejor pronóstico al asociar un aminoglucósido al tratamiento con betalactámicos, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no adictos con compromiso de las válvulas izquierdas, en los que el pronóstico no varió con dicha asociación.

Se han reportado fallas terapéuticas superiores al 40% cuando se utilizó vancomicina, incluso en casos de EI de válvulas derechas.

Endocarditis por Bacilos GramNegativos

La tasa de curación es variable, pero puede ser cercana al 80% especialmente si se trata de microorganismos pertenecientes al grupo HACEK.

Con respecto a los casos de EI por *Pseudomonas aeruginosa*, el pronóstico es muy variable y depende de factores tales como localización (EI derecha o izquierda), disponibilidad de cirugía, pacientes adictos a drogas EV o no adictos. Se ha reportado una evolución favorable en el 50% al 75% de los casos.

Endocarditis fúngica

La experiencia clínica sobre este tipo de endocarditis es escasa. El pronóstico es variable y depende del tratamiento implementado, entre otras variables. En general, la mortalidad es mayor cuando existe compromiso de la válvula aórtica, se afecta una válvula protésica o en edades extremas de la vida.

Se considera reinfección a todo nuevo episodio de EI que ocurre luego de seis meses de finalizado el tratamiento adecuado. El microorganismo involucrado es diferente, aunque puede ocurrir reinfección por el mismo germen (en este caso, se trataría de un nuevo episodio).

Estudios realizados antes de 1970 reportaban riesgos variables de reinfección en casos de endocarditis bacteriana (2%-22%). Aunque en la actualidad es una eventualidad poco frecuente, se han identificado algunos factores que pueden predisponer a la reinfección: las enfermedades cardíacas congénitas, los pacientes con episodios previos de EI, el abuso de drogas EV, la presencia de enfermedad valvular, la evidencia de periodontitis y, probablemente, la edad (pacientes añosos). La recurrencia documentada en estos casos puede llegar al 31%.

PRONÓSTICO (91, 100, 101)

Si bien la endocarditis infecciosa se asocia con una mortalidad global aproximada del 20%, el pronóstico no ha sido sistemáticamente estudiado en la literatura. Entre los factores que afectan tanto la posibilidad de cura de la endocarditis como el pronóstico a largo plazo se incluyen: edad, sexo, microorganismo causal, válvula cardíaca involucrada (nativa *versus* protésica y aórtica *versus* mitral y tricúspide) y la presencia o no de complicaciones (insuficiencia cardíaca, embolias y falla renal).

Cabe destacar que la disponibilidad de un equipo quirúrgico en el centro de atención del paciente con EI tiene influencia sobre el pronóstico.

También se dispone de escasa información con respecto al pronóstico a largo plazo. Se estima que la presencia de insuficiencia cardíaca en el momento del alta, una vez resuelta la EI, permite predecir una pobre evolución a largo plazo. La necesidad de reemplazo valvular

es del 20% al 47% y la mortalidad global es del 23% a los 5 años, según algunas experiencias publicadas. Datos similares se han observado tanto en pacientes con EI de válvula nativa como en aquellos con EI protésica tardía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayer AS, Scheld WM. Endocarditis and Intravascular Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York, USA: Churchill Livingstone; 1999: 857-902.
2. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. JAMA. 1995; 274: 1706-13.
3. Baldassarre JS, Kaye D. Principles and overview of antibiotic therapy. In: Kaye D. Infective Endocarditis. 2nd ed. New York, USA: Raven Press; 1992: 169-90.
4. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation. 1998; 98: 2936-48.
5. Nacinovich FM, Navia DO, Carbone E, Stamboulia D. Las diez reglas fundamentales para el tratamiento de la endocarditis infecciosa. In: Cámara MI, Alonzo C, Romani A, Madoery C. Avances en Medicina 2000. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Medicina; 2000: 55-72.
6. Sande MA, Scheld WM. Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. Ann Intern Med. 1980; 92: 390-5.
7. Roberts RB. Streptococcal endocarditis: the viridans and beta haemolytic streptococci. In: Kaye D. Infective endocarditis. 2nd ed. New York, USA: Raven Press; 1992: 191-208.
8. Besnier JM, Choutet P. Medical treatment of infective endocarditis: general principles. Eur Heart J. 1995; 16 Suppl B: 72-4.
9. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd, Giuliani ER, Geraci JE. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. JAMA. 1981; 245: 360-3.
10. Roberts SA, Lang SDR, Ellis Pegler RB. Short course treatment of penicillin susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamicin. Infect Dis Clin Pract. 1994; 2: 191-4.
11. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. JAMA. 1992; 267: 264-7.
12. Francioli P, Ruch W, Stamboulia D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 1995; 21: 1406-10.
13. Stamboulia D, Carbone E, Lorenzo L et al. Ceftriaxone followed by oral amoxicillin in the treatment of penicillin susceptible streptococcal endocarditis [abstract]. Presented at the 4th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. Switzerland; 1997: may 22-24.
14. Sexton D, Tenenbaum M, Wilson W et al. Ceftriaxone once daily for four weeks vs ceftriaxone plus gentamicin for 2 weeks for the treatment of penicillin-susceptible streptococcal endocarditis (abstract no 157). Presented at the 34th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. New Orleans; 1996: sep 18-20.
15. Lewis PJ, Martino P, Mosconi G, Harding I. Teicoplanin in endocarditis: a multicentre, open European study. Chemotherapy. 1995; 41: 399-411.
16. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. J Antimicrob Chemother. 1996; 38: 507-21.
17. Watanakunakorn C. Endocarditis due to beta-hemolytic streptococci. Chest. 1992; 102: 333-4.
18. Baddour LM. Infective endocarditis caused by beta-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Clin Infect Dis. 1998; 26: 66-71.
19. Smyth EG, Pallett AP, Davidson RN. Group G streptococcal endocarditis: two case reports, a review of the literature and recommendations for treatment. J Infect. 1988; 16: 169-76.
20. Gallagher PG, Watanakunakorn C. Group B streptococcal endocarditis: report of seven cases and review of the literature, 1962-1985. Rev Infect Dis. 1986; 8: 175-88.
21. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. Clin Infect Dis. 1998; 26: 165-71.
22. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. Medicine (Baltimore). 1995; 74: 191-200.
23. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. Ann Intern Med. 1984; 100: 816-23.
24. Eliopoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. Infect Dis Clin North Am. 1993; 7: 117-33.
25. Lavoie SR, Markowitz SM. Multidrug-resistant Enterococcus faecalis: A new therapeutic challenge. Infect Med. 1993; 43-9.
26. Espersen F, Frimodt-Moller N. Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases. Arch Intern Med. 1986; 146: 1118-21.
27. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. Am J Med. 1985; 78: 116-27.
28. Chambers HF. Short-course combination and oral therapies of Staphylococcus aureus endocarditis. Infect Dis Clin North Am. 1993; 7: 69-80.
29. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med. 1991; 115: 674-80.
30. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. Ann Intern Med. 1982; 97: 496-503.
31. Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, DiNubile MJ, Karchmer AW. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Clinical and microbiologic features. Am J Med. 1987; 83: 619-25.
32. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. Ann Intern Med. 1983; 98: 447-55.
33. Whitener C, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Microbiologic, epidemiologic, and clinical considerations. Infect Dis Clin North Am. 1993; 7: 81-96.
34. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev. 2001; 14: 177-207.
35. Siller KA, Johnson Jr WD. Unusual bacterial causes of endocarditis. In: Kaye D. Infective Endocarditis. 2nd ed. New York, USA: Raven Press; 1992: 265-97.
36. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000; 30: 662-78.
37. Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM.

- Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med.* 1997; *103*: 25-32.
38. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis.* 2001; *32*: 50-62.
 39. Melgar GR, Nasser RM, Gordon SM, Lytle BW, Keys TF, Longworth DL. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore).* 1997; *76*: 94-103.
 40. Baddour LM. Long-term suppressive therapy for fungal endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1996; *23*: 1338-40.
 41. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. Candida prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1996; *22*: 262-7.
 42. Czerwieski FS, Bilsker MS, Kamerman ML, Bisno AL. Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. *Am J Med.* 1993; *94*: 545-6.
 43. Penk A, Pittrow L. Role of fluconazole in the long-term suppressive therapy of fungal infections in patients with artificial implants. *Mycoses.* 1999; *42* Suppl 2: 91-6.
 44. Melamed R, Leibovitz E, Abramson O, Levitas A, Zucker N, Gorodisher R. Successful non-surgical treatment of *Candida tropicalis* endocarditis with liposomal amphotericin-B (AmBisome). *Scand J Infect Dis.* 2000; *32*: 86-9.
 45. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; *7*: 135-52.
 46. Wallach JC. 2000. *Brucellosis Humana: Aspectos Clínicos y Epidemiológicos, la Aplicación de Nuevas Estrategias al Inmunodiagnóstico.* Tesis de Doctorado, U.B.A.
 47. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs.* 1997; *53*: 245-56.
 48. Bertrand A, Lepeu G, Jonquet O, Janbon F, Jourdan J. [*Brucella melitensis* endocarditis. Clinical and immunological features (author's transl)] *Sem Hop.* 1982; *58*: 275-9.
 49. Romero Vivas J. Endocarditis brucelar. In: Baquero F, Buzón L. *Encuentro internacional sobre brucelosis.* Madrid 85; 1986: 75-82.
 50. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clerc JL, Zech F, Thys JP. *Brucella* endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis.* 1990; *12*: 740-4.
 51. Peri TM, Belter LF. Brucellosis and Heart disease. II Fatal brucellosis: a review of the literature and report of new cases. *Am J Pathol.* 1960; *36*: 673-99.
 52. Pazderka E, Jones JW. *Brucella abortus* endocarditis: successful treatment of an infected aortic valve. *Arch Intern Med.* 1982; *142*: 1567-8.
 53. Fernandez-Guerrero ML, Martinell J, Aguado JM, Ponte MC, Fraile J, de Rabago G. Prosthetic valve endocarditis caused by *Brucella melitensis*. A report of four cases successfully treated with tetracycline, streptomycin, and sulfamethoxazole and trimethoprim plus valve replacement. *Arch Intern Med.* 1987; *147*: 1141-3.
 54. Cohen N, Golik A, Alon I et al. Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. *Clin Cardiol.* 1997; *20*: 291-4.
 55. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis.* 1995; *20*: 501-6.
 56. Oakley CM. The medical treatment of culture-negative infective endocarditis. *Eur Heart J.* 1995; *16* Suppl B: 90-3.
 57. Ali AS, Trivedi V, Lesch M. Culture-negative endocarditis--a historical review and 1990s update. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994; *37*: 149-60.
 58. Kupferwasser LI, Bayer AS. Update on culture-negative endocarditis. *Curr Clin Top Infect Dis.* 2000; *20*: 113-33.
 59. Smilack JD, Horn VP. Acute infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 1984; *2*: 201-10.
 60. Mate I, Larrea JL, Sanchez A, Merino JL, Mesa JM, Sobrino JA. [Indications and surgical techniques in the acute phase of infective endocarditis] *Rev Esp Cardiol.* 1998; *51* Suppl 2: 86-91.
 61. Cunha BA, Gill MV, Lazar JM. Acute infective endocarditis. Diagnostic and therapeutic approach. *Infect Dis Clin North Am.* 1996; *10*: 811-34.
 62. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; *13*: 559-64.
 63. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med.* 1988; *109*: 619-24.
 64. DiNubile MJ. Abbreviated therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in injecting drug users: the time has come? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; *13*: 533-4.
 65. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet.* 1989; *2*: 1071-3.
 66. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; *35*: 79-87.
 67. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med.* 1996; *101*: 68-76.
 68. Dajani AS. Infective endocarditis. In: Kaplan SL. *Current Therapy in Pediatric Infectious Diseases.* 3rd ed. St Louis, USA: Mosby-Year Book. 1993: 129-33.
 69. Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr.* 1993; *122*: 847-53.
 70. Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke.* 1990; *21*: 993-9.
 71. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke.* 1990; *21*: 695-700.
 72. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. Cerebral Embolism Study Group. *Arch Intern Med.* 1987; *147*: 636-40.
 73. Bush LM, Johnson CC. Clinical syndromes and diagnosis. In: Kaye D. *Infective Endocarditis.* 2nd ed. New York, USA: Raven Press; 1992: 99-124.
 74. Francioli PB. Complications of infective endocarditis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. *Infections of the Central Nervous System.* 2nd ed. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 523-53.
 75. Chun JY, Smith W, Halbach VV, Higashida RT, Wilson CB, Lawton MT. Current multimodality management of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2001; *48*: 1203-13.
 76. Coleman DL, Horwitz RI, Andriole VT. Association between serum inhibitory and bactericidal concentrations and therapeutic outcome in bacterial endocarditis. *Am J Med.* 1982; *73*: 260-7.
 77. Mellors JW, Coleman DL, Andriole VT. Value of the serum bactericidal test in management of patients with bacterial endocarditis. *Eur J Clin Microbiol.* 1986; *5*: 67-70.
 78. Wolfson JS, Swartz MN. Drug therapy. Serum bactericidal activity as a monitor of antibiotic therapy. *N Engl J Med.* 1985; *312*: 968-75.
 79. NCCLS: Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents; Approved guideline. NCCLS Docu-

- ment M26A. Wayne, Pennsylvania: NCCLS; 1999.
80. NCCLS: Methods for the Serum Bactericidal Test; Approved guideline. NCCLS Document M21A. Wayne, Pennsylvania: NCCLS; 1999.
 81. Briceland LL, Pasko MT, Mylotte JM. Serum bactericidal rate as measure of antibiotic interactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; *31*: 679-85.
 82. Williams DN, Rehm SJ, Tice AD et al. Practice Guidelines for community-based parenteral anti-infective therapy. *Clin Infect Dis.* 1997; *25*: 787-801.
 83. Stamboulia D. Outpatient treatment of endocarditis in a clinic-based program in Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; *14*: 648-54.
 84. Francioli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; *7*: 97-115.
 85. Stamboulia D, Bonvehi P, Arevalo C et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis.* 1991; *13* Suppl 2: S160-3.
 86. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis.* 1998; *27*: 1470-4.
 87. Francioli PB, Stamboulia D. Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 1998; *4* Suppl 3: S47-S55.
 88. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2001; *33*: 203-9.
 89. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997; *40*: 239-64.
 90. Santoro J, Ingerman M. Response to therapy: relapses and reinfections. In: Kaye D. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York, USA: Raven Press; 1992: 423-34.
 91. Gold MJ. Cure rates and long-term prognosis. In: Kaye D. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York, USA: Raven Press; 1992: 455-64.
 92. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, Picard MH. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J.* 1994; *128*: 1200-9.
 93. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore).* 1977; *56*: 287-313.
 94. Welton DE, Young JB, Gentry WO et al. Recurrent infective endocarditis: analysis of predisposing factors and clinical features. *Am J Med.* 1979; *66*: 932-8.
 95. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore).* 1993; *72*: 90-102.
 96. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jagers J, Ahmad A, Starr A. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 1996; *61*: 1217-22.
 97. 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.
 98. Gayet JL, Etienne J, Malquarti V et al. Indices of effectiveness of medical and surgical treatment in 40 cases of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 1984; *5* Suppl C: 133-7.
 99. Dehler S, Elert O. Early and late prognosis following valve replacement for bacterial endocarditis of the native valve. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; *43*: 83-9.
 100. Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV et al. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1995; *70*: 517-25.

101. Tornos P, Almirante B, Olona M et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis.* 1997; *24*: 381-6.

APÉNDICE

MANEJO DEL PACIENTE CON SEPSIS Y FOCO ENDOVASCULAR (1- 52)

El shock ocurre cuando se instala un fallo circulatorio que impide una adecuada perfusión tisular. Responde a múltiples etiologías y cuando su reconocimiento y tratamiento son tardíos suele ocasionar un daño celular irreversible seguido de muerte.

El shock séptico es el fallo circulatorio inducido por mediadores y toxinas bacterianas liberados al torrente sanguíneo como consecuencia de una infección. Desde el punto de vista hemodinámico, usualmente es definido como un estado distributivo (para diferenciarlo de otras formas de shock, como el cardiogénico o el hipovolémico) donde predominan un alto volumen minuto cardíaco y bajas resistencias vasculares sistémicas(1).

El shock séptico se manifiesta a través de la tríada: hipotensión, taquicardia y oliguria, a la cual generalmente, y en forma rápida, se agregan los trastornos del sensorio e hipoperfusión generalizada(2). La muerte ocurre por dos mecanismos: uno más tardío, que corresponde al desarrollo de falla o disfunción multiorgánica progresiva, y otro, usualmente más precoz, que involucra el desarrollo del shock con hipotensión refractaria al tratamiento con drogas vasoactivas(1).

La estrategia de tratamiento del shock séptico debe contemplar los siguientes objetivos:

- El mantenimiento de una adecuada presión arterial media (PAM)
- La erradicación de la infección (tratamiento antibiótico, quirúrgico o ambos)
- La interrupción el círculo vicioso "infección-liberación de mediadores-lesión tisular"

Consideraciones generales

Todo paciente que sufre un shock debe ser tratado en una Unidad de Cuidados Intensivos (1). La monitorización general puede incluir:

- Control continuo del ECG
- Oximetría de pulso
- Posibilidad de realizar:
 - Estado ácido base y pH
 - paO_2
 - Electrolitos en plasma
 - Estudio de coagulación
 - Dosaje de lactato plasmático
- Disponibilidad de ventilación mecánica
- Disponibilidad de monitorización hemodinámica con catéter de Swan-Ganz

Monitorización hemodinámica

El shock representa una falla del sistema circulatorio para mantener un adecuado transporte de oxígeno y otros nutrientes hacia los tejidos. En los pacientes con shock séptico, la hipoperfusión tisular no se debe solo a la presencia de hipotensión arterial sino también al de-

sarrollo de un *shunt* anormal en la microcirculación. En consecuencia, el soporte hemodinámico requiere considerar no solo el estado global de la perfusión, sino también la circulación regional (2).

Índices de perfusión global

Dentro de los índices clínicos de alteración de la perfusión global se destacan:

- a. Hipotensión arterial
- b. Oliguria
- c. Deterioro del sensorio
- d. Palidez cutánea
- e. Enlentecimiento del relleno capilar

La presión arterial es considerada insuficiente cuando la PAM es inferior a 60 mmHg (en pacientes con hipertensión crónica, se considera insuficiente una caída de la PAM de 40 mmHg con respecto al nivel basal, aún cuando su valor final no sea inferior a 60 mmHg).

El restablecimiento de la diuresis (≥ 40 ml/h), la mejoría de los trastornos del sensorio, así como la desaparición o atenuación de la palidez cutánea son claros indicios de mejoría de la perfusión global.

Los datos del laboratorio que reflejan una insuficiente perfusión global son el ácido láctico y la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2):

- *Ácido láctico*: el aumento de la concentración del lactato en sangre (en una muestra tomada de catéter radial o de arteria central) usualmente indica la prevalencia del metabolismo anaeróbico. Sin embargo, la hiperlactacidemia en pacientes sépticos no es sinónimo de hipoperfusión. Existen abundantes datos en la literatura que demuestran que, aún en situaciones de óptima disponibilidad de oxígeno, el nivel de lactato puede permanecer alterado (3,4). Tampoco se ha encontrado una correlación directa entre lactato y pO_2 tisular (5). Existen evidencias de que el aumento del lactato puede ser consecuencia de una alteración del metabolismo celular más que de un defecto de perfusión (6,7) o una alteración del *clearance* hepático en situaciones de glucólisis acelerada (8). A pesar de todo lo mencionado, el lactato es un muy buen predictor de la evolución de los pacientes con shock séptico y el análisis de la variación de sus niveles en el tiempo es mucho más útil que un dosaje aislado (9-12).
- *Saturación venosa mixta de O_2 (SvO_2)*: es un indicador del balance entre disponibilidad y consumo de O_2 . Depende del volumen minuto cardíaco, de la concentración de Hb y de la SaO_2 . Su valor normal es cercano al 70%. Un valor por debajo del 65% indicaría descenso de la perfusión global.

Índices de perfusión regional

Una forma práctica de evaluar la perfusión regional es la monitorización de variables de laboratorio como urea, creatinina, TGO, TGP, bilirrubina, albúmina sérica, recuento de plaquetas, etc. Sin embargo, estos parámetros pueden estar alterados aún en ausencia de hipoperfusión en caso de pacientes con sepsis, debido a un posible efecto tóxico causado por los mediadores de la inflamación (2).

En los últimos años, se ha preconizado el control de la perfusión gastrointestinal como una forma de evaluar

la circulación regional. Una de las técnicas utilizadas ha sido la tonometría gástrica. Si bien no se cuenta con una clara evidencia en cuanto a que la resucitación guiada por tonometría mejore la mortalidad, existen datos que le otorgan a la monitorización continua un valor predictivo de utilidad (14,15).

Tratamiento hemodinámico

El objetivo central del tratamiento hemodinámico es lograr una adecuada presión de perfusión tisular para optimizar el metabolismo aeróbico. Para cumplir con este objetivo, existen tres modalidades que usualmente se complementan:

- 1) Infusión de fluidos
- 2) Administración de drogas vasopresoras
- 3) Utilización de drogas inotrópicas

Infusión de fluidos

Los pacientes sépticos usualmente tienen hipovolemia arterial efectiva o disminución de la precarga (16). Se recomienda la expansión con soluciones cristaloides en bolos de 100 cc a 500 cc, evaluando la frecuencia cardíaca, diuresis y PAM.

La ausencia de respuesta a los fluidos obliga a colocar un catéter de Swan-Ganz para evaluar con mayor precisión la precarga.

No se ha detectado un valor de infusión de fluidos más allá del cual la terapéutica se considera un fracaso. Según algunas evidencias, el déficit de fluidos en la resucitación inicial puede llegar a 10 litros de cristaloides o 4 litros de coloides (17).

La infusión de fluidos es la primera acción terapéutica (18,19). Los fluidos usualmente utilizados son:

1. Cristaloides
2. Coloides
3. Hemoderivados

Cristaloides

Las soluciones más comúnmente usadas son la solución salina al 0,9% y el Ringer-Lactato. Estas soluciones una vez infundidas pasan rápidamente al compartimiento intersticial, y solo un 25% de las mismas permanece en el intravascular (20,21). No hay suficiente experiencia en cuanto al uso de soluciones hipertónicas (400-2.400 mOsm/l) para pacientes sépticos.

Coloides

Se encuentran disponibles las siguientes soluciones: a) Plasma fresco, b) Albúmina, c) Gelatinas, d) Dextran, e) Hydroxyethyl starch. Las más frecuentemente utilizadas son la albúmina y el hydroxyethyl starch (heta-starch).

- *Albúmina*: Una solución de albúmina al 5% contiene 12,5 g en 250 ml y representa una presión coloidosmótica de 20 mmHg aproximadamente. Una solución de albúmina al 25% contiene 12 g de albúmina por cada 50 ml, y representa una presión coloidosmótica de 100 mmHg aproximadamente. En la práctica, la infusión de 1 litro de albúmina al 5% genera una expansión del compartimiento intravascular de 500 a 1.000 ml (20,21). Debido a que la permeabilidad del compartimiento intravascular está alterada

en los pacientes sépticos, la infusión de albúmina no garantiza la expansión del compartimiento intravascular, como teóricamente se esperaría (21,22).

- *Hydroxyethyl starch (heta-starch)*: Es un coloide sintético derivado de la amilopectina. Su concentración es al 6% en solución salina, conteniendo 60 r/l de heta-starch, y representa una presión coloidosmótica de 300 mOsm/l. Se estima que un litro de heta-starch expande el compartimiento intravascular en 700 a 1.000 ml, y que a las 24 horas aún persiste el 40% de lo infundido. Se ha demostrado que el uso de heta-starch reduce la liberación de moléculas de adhesión, lo que sugiere una reducción de la activación de las células endoteliales (23). Con la utilización de heta-starch, si bien se ha detectado una disminución del factor VIII de la coagulación y una prolongación del KPTT, no hay reportes que indiquen la producción de hemorragias (24).

Hemoderivados

El uso de crioprecipitados, plasma fresco, etc., excede los objetivos del presente consenso. Además, el valor óptimo del hematocrito de pacientes con shock séptico es aún desconocido (17).

No existe diferencia en cuanto al éxito en el tratamiento del shock séptico con coloides o cristaloides. Es útil recordar que para lograr el mismo objetivo, se requiere un volumen 2 a 4 veces mayor de cristaloides que de coloides (17).

Con frecuencia, luego de una vigorosa resucitación con soluciones cristaloides o coloides, el nivel de Hb puede descender 1 a 3 g del basal (17). Estudios recientes (25) no han demostrado datos clínicos ni diferencias significativas en cuanto a la evolución de los pacientes según la concentración de Hb (Hb = 7 g/l *versus* 10 g/l).

En caso de taquicardia excesiva, severa desaturación venosa mixta, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y acidosis láctica persistente, se justifica transfundir glóbulos rojos hasta lograr un nivel de Hb cercano a 10 g/l.

Utilización de fluidos

- La infusión de fluidos es el escalón inicial de la resucitación (IA).
- Inicialmente, la evaluación de la respuesta a la infusión de fluidos se realiza por valoración clínica. Pueden usarse coloides o cristaloides (IIA).
- La monitorización mediante catéter de Swan-Ganz debe considerarse cuando no se produce una rápida respuesta favorable a la infusión de fluidos (IB).
- El edema de pulmón es una complicación frecuente durante la resucitación con fluidos. La administración de fluidos debe ser guiada a través de la presión Wedge, el VMC y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se recomienda mantener una presión Wedge entre 12 y 15 mmHg (IA).
- El valor de hemoglobina debería mantenerse entre 8 y 10 g/dl. En pacientes con bajo VMC, baja SvO₂, lactacidosis, bajo pH_i o enfermedad coronaria, podría ser útil un valor de hemoglobina más alto (IIB).

Drogas vasopresoras

Cuando un paciente ha recibido tratamiento para lograr un suficiente "llenado de la precarga" y, sin embar-

go, persiste con signos clínicos de hipoperfusión (taquicardia, oliguria e hipotensión), es imprescindible incorporar drogas vasopresoras y monitorizar la presión arterial a través de un catéter radial, ya que la toma de presión con manguito usualmente conduce a errores.

La utilización de drogas vasopresoras tiene como principal objetivo rescatar al paciente de la hipotensión arterial, cuando la infusión de fluidos ha fracasado para restablecer la PAM (26). Los agentes más frecuentemente utilizados son: dopamina, epinefrina, norepinefrina y fenilefrina. Al utilizar drogas vasoactivas, deben considerarse los siguientes puntos:

- En el caso de pacientes con hipotensión severa y riesgo de muerte, las drogas vasoactivas pueden utilizarse al mismo tiempo que la infusión de fluidos. No siempre existe precisión para lograr una precarga óptima (27,28).
- Si el uso de drogas vasopresoras deteriora el volumen minuto cardíaco, se debe reducir la dosis de las mismas y utilizar precozmente dobutamina (29).
- El uso de drogas vasopresoras puede aumentar la resistencia vascular pulmonar y provocar una falla del ventrículo derecho (28,29).
- Las drogas vasopresoras pueden generar isquemia esplácnica (32,33).

1. Dopamina (34-37)

Es un precursor de la norepinefrina y epinefrina. Su efecto farmacológico es dosis-dependiente. Con dosis menores de 5 mg/kg/min, su efecto predominante es sobre los receptores DA₁ y DA₂, lo cual resulta en vasodilatación mesentérica y renal. Si la dosis aumenta a 10 mg/kg/min, el efecto predominante es sobre los receptores β₁ con aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca. Con dosis mayores, el efecto predominante es sobre los receptores α₁, provocando vasoconstricción.

Esta relación entre los efectos y la dosis no siempre se respeta en el caso de pacientes críticos. El efecto sobre la presión arterial media se debe fundamentalmente a un aumento del volumen minuto cardíaco más que a un cambio de la resistencia vascular sistémica. Sus efectos indeseables son taquicardia, aumento del *shunt* intrapulmonar y potencial riesgo de disminución del flujo sanguíneo en la mucosa intestinal.

2. Epinefrina (38-40)

Actualmente su uso está limitado a situaciones en las que otras drogas vasoactivas han fallado, es decir, no han logrado un aumento de la presión arterial.

Como efectos adversos produce taquicardia excesiva y una reducción del flujo plasmático intestinal.

3. Norepinefrina (41-47)

Es un potente agonista α adrenérgico y tiene un efecto menos potente sobre los receptores β. La dosis utilizada varía dentro de un rango que va de 0,01 mg/kg/min a 3,3 mg/kg/min. A diferencia de la dopamina, en dosis suficientes como para provocar un efecto vasopresor, la norepinefrina no altera el flujo plasmático intestinal ni la presión de oclusión pulmonar y su efecto sobre la presión pulmonar es mínima. Actualmente está indicada para pacientes que mantienen un buen VMC pero persisten hipotensos luego de recibir dopamina.

4. Fenilefrina (48,49)

Es un agonista α selectivo. Constituye una alternativa válida para pacientes que persisten hipotensos y sufren taquicardia desencadenada por la utilización de otras drogas, como la dopamina. La experiencia clínica con pacientes sépticos es aún limitada.

Utilización de drogas vasopresoras

- La dopamina es la droga de primera elección cuando la presión arterial persiste baja a pesar de haber infundido fluidos. Es útil en estos casos monitorizar al paciente con un catéter de Swan-Ganz (IA).
- La dopamina y la noradrenalina son ambas útiles para el aumento de la presión arterial. La dopamina tiene mayor efecto que la noradrenalina para lograr un aumento del VMC, pero su utilidad está limitada por la taquicardia que provoca (IA).
- La fenilefrina resulta útil cuando se desea aumentar la presión arterial en caso de pacientes con excesiva taquicardia.
- En casos de hipotensión refractaria, se debe considerar la utilización de adrenalina (IIB).
- La utilización de dopamina en bajas dosis no estaría recomendada en forma rutinaria para mantener un buen ritmo diurético. Sin embargo, la asociación de bajas dosis de dopamina junto a noradrenalina puede incrementar el flujo plasmático renal (IIB).

Drogas inotrópicas

La incorporación de inotrópicos en la terapéutica del shock séptico complementa lo descrito anteriormente en caso de pacientes que persisten en estado de shock. Su monitorización requiere el conocimiento del volumen minuto cardíaco (VMC) y de la presión de oclusión pulmonar, así como también de los cálculos de transporte y disponibilidad de oxígeno. No hay acuerdo acerca de cuál es el VMC ideal o si la denominada "hiperresucitación" (el logro de valores supranormales de VMC, transporte y consumo de oxígeno) favorece a todos los pacientes por igual. La detección de un VMC bajo en presencia de hiperlactacidemia o pH intramucoso bajo (por tonometría) autoriza a utilizar una estrategia de tratamiento que aumente el VMC.

Cuando el objetivo es elevar el volumen minuto cardíaco (VMC), se utilizan drogas inotrópicas. Las drogas con efecto inotrópico son isoproterenol, dopamina, dobutamina, epinefrina y noradrenalina.

El isoproterenol no tiene actualmente una indicación precisa en el shock séptico, ya que produce excesiva taquicardia con riesgo de precipitar isquemia miocárdica.

La dopamina ha sido tratada anteriormente y se debe tener en cuenta su importante efecto inotrópico.

La epinefrina en bajas dosis tiene un efecto β agonista predominante. Su efecto sobre el VMC es importante, con aumentos de hasta un 95% en el trabajo del ventrículo izquierdo e incrementos del VMC mayores al 50% en algunos ensayos clínicos. Sin embargo, su efecto deletéreo sobre la circulación esplácnica limita su uso como inotrópico.

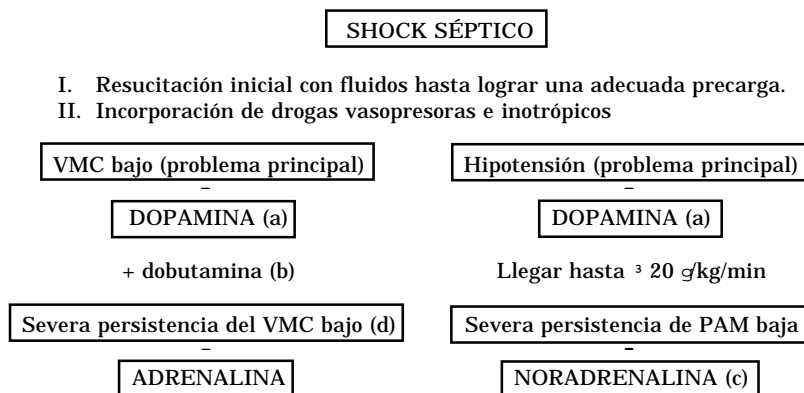
La norepinefrina, si bien tiene un efecto α y β agonista, este último no es predominante, por lo que es una droga de mayor utilidad como vasopresora.

En cuanto a la dobutamina (29,50-52), su estructura molecular revela que el isómero D tiene efectos β_1 y β_2 mientras que el isómero L tiene efectos β_1 y α_1 . Así, el efecto predominante es el de actuar como inotrópico gracias a su efecto agonista β_1 . Numerosos estudios lo ubican como una droga de primera elección cuando el objetivo es incrementar el VMC en pacientes sépticos sin hipotensión.

Utilización de drogas inotrópicas

- La dobutamina es la primera droga de elección en pacientes con índice cardíaco bajo ($< 2,5$ l/min/m²) luego de una adecuada resucitación con fluidos y presión arterial media adecuada (IA).
- Cuando hay evidencia de hipoperfusión tisular, la utilización de dobutamina puede ayudar a mejorar esta situación (IA).
- El uso rutinario de la "hiperresucitación" (IC $> 4,5$ l/min/m²) no ha demostrado cambiar la evolución.
- La utilización de dobutamina y noradrenalina es una asociación útil para optimizar el VMC y la PAM (IA).
- La epinefrina puede disminuir la perfusión mesentérica (IIB).

ALGORITMO. USO COMBINADO DE DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DEL SHOCK SÉPTICO



(Adaptado de: Walley WR, Wood LD. Shock. In: *Principles of Critical Care*. 2nd ed. Mc Graw Hill.)

Actualmente, el tratamiento del shock es combinado. Según la respuesta inicial, el uso de drogas puede ser simultáneo con el objetivo de maximizar los efectos terapéuticos beneficiosos, evitando las reacciones adversas.

Las referencias del algoritmo anterior se interpretan de la siguiente manera:

- (a) Si el paciente logra una adecuada resucitación con fluidos y el problema principal es la persistencia de signos clínicos de hipoperfusión generalizada, se comenzará con la administración de dopamina como droga vasoactiva e inotrópica.
- (b) Si la dopamina corrige la presión arterial pero el volumen minuto cardíaco persiste bajo, se agregará dobutamina.
- (c) En caso de obtener un adecuado VMC con dopamina, si persiste la hipotensión una vez alcanzada una dosis de aproximadamente 20 μ g/kg/min se agregará noradrenalina en dosis crecientes hasta lograr restablecer una adecuada PAM.
- (d) La persistencia del shock refractario obliga a considerar otras drogas, como el uso de adrenalina.

Nota

En todos los casos es necesario recordar que la normotensión no es sinónimo de perfusión adecuada, dado que deben ser evaluados otros parámetros como el lactato en sangre, la tonometría o la persistencia de la acidosis metabólica. En cada intervención terapéutica es útil tener en cuenta el siguiente planteo: ¿qué efecto es más beneficioso para este paciente en particular, la predominancia del efecto vasoconstrictor o del inotropismo?

CONCLUSIONES

- Los pacientes con shock séptico deben ser tratados en Unidades de Cuidados Intensivos con monitorización continua del ECG y oxigenación.
- El control de la presión arterial es más exacto cuando se utiliza la canalización arterial.
- La resucitación debe ser evaluada clínicamente a través de parámetros como presión arterial, frecuencia cardíaca, diuresis, perfusión cutánea y estado neurológico. Los índices de perfusión tisular son el lactato y la SvO₂.
- El catéter de Swan-Ganz sigue siendo una herramienta de suma utilidad, dado que brinda datos importantes para optimizar la resucitación: volumen minuto cardíaco, presiones pulmonares y presión Wedge.

BIBLIOGRAFÍA DEL APÉNDICE

1. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990; *113*: 227-42.
2. Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York, USA: McGraw-Hill; 1997: 214-22.
3. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med.* 1997; *25*: 926-36.
4. Steffes CP, Dahn MS, Lange MP. Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome. *Arch Surg.* 1994; *129*: 46-52.
5. Boekstegers P, Weidenhofer S, Pilz G, Werdan K. Peripheral oxygen availability within skeletal muscle in sepsis and septic shock: comparison to limited infection and cardiogenic shock. *Infection.* 1991; *19*: 317-23.
6. Bredle DL, Samsel RW, Schumacker PT, Cain SM. Critical O₂ delivery to skeletal muscle at high and low PO₂ in endotoxemic dogs. *J Appl Physiol.* 1989; *66*: 2553-8.
7. Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Increases in oxygen extraction during rapidly fatal septic shock in rats. *J Lab Clin Med.* 1987; *109*: 660-4.
8. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg.* 1996; *224*: 97-102.
9. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1995; *23*: 1184-93.
10. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983; *11*: 449-51.
11. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation.* 1970; *41*: 989-1001.
12. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest.* 1991; *99*: 956-62.
13. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol.* 1987; *63*: 1487-92.
14. Marik PE. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest.* 1993; *104*: 225-9.
15. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1991; *19*: 1037-40.
16. Rackow EC, Astiz ME. Mechanisms and management of septic shock. *Crit Care Clin.* 1993; *9*: 219-37.
17. Rackow EC, Falk JL, Fein IA et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med.* 1983; *11*: 839-50.
18. Carroll GC, Snyder JV. Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgus monkey. *Am J Physiol.* 1982; *243*: R131-41.
19. Greenfield LJ, Jackson RH, Elkins RC, Coalson JJ, Hinshaw LB. Cardiopulmonary effects of volume loading of primates in endotoxin shock. *Surgery.* 1974; *76*: 560-72.
20. Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation.* 1976; *5*: 93-102.
21. Shoemaker WC. Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusions and various types of fluid therapy in resuscitation. *Crit Care Med.* 1976; *4*: 71-8.
22. Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol.* 1994; *77*: 1507-18.
23. Boldt J, Muller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann GG. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1996; *24*: 385-91.
24. Falk JL, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Effects of hetastarch and albumin on coagulation in patients with septic shock. *J Clin Pharmacol.* 1988; *28*: 412-5.

25. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; **340**: 409-17.
26. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med*. 1996; **24**: 525-37.
27. Bersten AD, Holt AW. Vasoactive drugs and the importance of renal perfusion pressure. *New Horiz*. 1995; **3**: 650-61.
28. Kirchheim HR, Ehmke H, Hackenthal E, Lowe W, Persson P. Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and renin release in conscious dogs. *Pflugers Arch*. 1987; **410**: 441-9.
29. Martin C, Saux P, Eon B, Aknin P, Gouin F. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; **34**: 413-7.
30. Hoffman MJ, Greenfield LJ, Sugerman HJ, Tatum JL. Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg*. 1983; **198**: 307-19.
31. Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempre B, Kahn RJ. Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989; **33**: 34-8.
32. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med*. 1987; **15**: 134-7.
33. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, Reilley TE, Townsend MC, Flancbaum L. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med*. 1991; **19**: 1395-400.
34. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 1997; **23**: 31-7.
35. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med*. 1995; **23**: 1962-70.
36. Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, Margairaz A. Effect of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Crit Care Med*. 1979; **7**: 273-7.
37. Wilson RF, Sibbald WJ, Jaanimagi JL. Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *J Surg Res*. 1976; **20**: 163-72.
38. Wilson W, Lipman J, Scribante J et al. Septic shock: does adrenaline have a role as a first-line inotropic agent? *Anaesth Intensive Care*. 1992; **20**: 470-4.
39. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS. Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med*. 1991; **17**: 36-9.
40. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med*. 1997; **23**: 664-70.
41. Chernow B, Roth BL. Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ Shock*. 1986; **18**: 141-55.
42. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*. 1993; **103**: 1826-31.
43. Martin CM, Yaghi A, Sibbald WJ, McCormack D, Paterson NA. Differential impairment of vascular reactivity of small pulmonary and systemic arteries in hyperdynamic sepsis. *Am Rev Respir Dis*. 1993; **148**: 164-72.
44. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes AR. Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med*. 1998; **26**: 260-5.
45. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G et al. Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology*. 1997; **86**: 818-24.
46. Dasta JF. Norepinephrine in septic shock: renewed interest in an old drug. *DICP*. 1990; **24**: 153-6.
47. Moyer J, Skelton J, Mills L. Norepinephrine: Effect in normal subjects; use in treatment of shock unresponsive to other measures. *Am J Med*. 1953; **15**: 330-43.
48. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, Oshumi H, Takezawa J, Yoshiya I. Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*. 1982; **10**: 432-5.
49. Flancbaum L, Dick M, Dasta J, Sinha R, Choban P. A dose-response study of phenylephrine in critically ill, septic surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; **51**: 461-5.
50. Jardin F, Sportiche M, Bazin M, Bourokba A, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med*. 1981; **9**: 329-32.
51. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Phang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis*. 1993; **147**: 25-31.
52. De Backer D, Berre J, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Relationship between oxygen uptake and oxygen delivery in septic patients: effects of prostacyclin versus dobutamine. *Crit Care Med*. 1993; **21**: 1658-64.