

Guía de Práctica Clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Versión resumida

Grupo de Trabajo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología

Miembros del Grupo de Trabajo, Dieter Horstkotte, Coordinador* (Alemania), Ferenc Follath (Suiza), Erno Gutschik (Dinamarca), Maria Lengyel (Hungría), Ali Oto (Turquía), Alain Pavie (Francia), Jordi Soler-Soler (España), Gaetano Thiene (Italia), Alexander von Graevenitz (Suiza)

Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), Silvia G. Priori (Presidente) (Italia), María Ángeles Alonso García (España), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), Martin Cowie (Reino Unido), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Países Bajos), Enrique Fernández Burgos (España), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suecia), Gianfranco Mazzota (Italia), João Morais (Portugal), Ali Oto (Turquía), Otto A. Smiseth (Noruega)

Revisores del documento, John Lekakis, Coordinador de revisión del GPC (Grecia), Alec Vahanian (Francia), François Delahaye (Francia), Alexander Parkhomenko (Ucrania), Gerasimos Filipatos (Grecia), Jan Aldershvile (Dinamarca), Panos Vardas (Grecia)

Con permiso de *The European Society of Cardiology (ESC)*.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Preámbulo	952	Ecocardiografía	955
Introducción	953	Técnicas estándar de hemocultivo	955
Definiciones, terminología	953	Endocarditis con hemocultivo negativo (EHN) ..	956
Prevención de la endocarditis infecciosa	953	Tratamiento y manejo	956
Enfermedad cardíaca/pacientes con riesgo	953	Terapia antimicrobiana	956
Otros condicionantes extracardíacos		Control de la dosis medicamentosa	957
del paciente	954	Terapia empírica	958
Diagnóstico predisponente e intervenciones		Subgrupos especiales	958
terapéuticas	954	Manejo de complicaciones	959
Regímenes de profilaxis antibiótica	955	Cirugía en la EVN activa	959
Diagnóstico	955	Cirugía en la EPV activa	959
Historia, sintomatología, signos y pruebas		Tratamiento antibiótico postoperatorio	959
de laboratorio	955	Lista de abreviaturas	959
		Bibliografía recomendada	959

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes de un tema particular para ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéu-

tico particular. Deberían ser útiles para la toma diaria de decisiones clínicas.

En los últimos años diferentes organizaciones han elaborado un gran número de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades relacionadas. Varios centenares de Guías de Práctica Clínica se encuentran disponibles a través de enlaces a páginas web de las Sociedades Nacionales. Esta gran profusión puede poner en riesgo la autoridad y validez de las Guías, que sólo pueden estar garantizadas si se han desarrollado mediante un proceso incuestionable de toma de decisiones. Ésta es una de las razones por las que la ESC y otras sociedades han hecho pública una serie de recomendaciones para abor-

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por la Dra. Pilar Tornos (Barcelona, España).

*Correspondencia: Coordinador: Dieter Horstkotte, MD, FESC Professor and Head Department of Cardiology, Heart Center North Rhine-Westphalia, Ruhr University Bochum, Geogstr. 11, D-32545 Bad Oeynhausen, Alemania.
Tel.: +49-5731-971258; Fax: +49-5731-972194.
Correo electrónico: akohlstaedt@hdz-nrw.de (D. Horstkotte)

dar y formular las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos.

A pesar de que los estándares para elaborar las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos de calidad están bien definidos, algunas evaluaciones recientes de las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos publicadas en revistas con evaluación por pares entre 1995 y 1998 han mostrado faltas en el cumplimiento de los estándares metodológicos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, es de la máxima importancia que las Guías y recomendaciones se presenten en formatos que puedan ser fácilmente interpretados. Consecuentemente, sus programas de implementación también deben ser correctamente realizados. En este sentido, se han realizado algunos intentos para determinar si las Guías mejoran la calidad de la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios.

El Comité para las Guías de Práctica Clínica de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también de la aprobación de estas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados.

Nivel de recomendación y evidencia

Grado de recomendación	Definición
Clase I	Evidencia y/o consenso general sobre el beneficio, la utilidad y la eficiencia de un tratamiento o diagnóstico determinado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o diversidad de opiniones sobre la utilidad/eficacia de un tratamiento o de una medida diagnóstica
Ila	Peso de la evidencia/opinión a favor de la utilidad/eficacia
IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Evidencia o consenso general de que el tratamiento/medida diagnóstica no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

Nivel de Evidencia	Evidencia disponible
A	Al menos 2 estudios aleatorizados que avalan la recomendación
B	Un único estudio aleatorizado y/o metaanálisis de estudios no aleatorizados que apoyan la recomendación
C	Opinión consensuada por expertos, establecida sobre la base de estudios y experiencia clínica

INTRODUCCIÓN

En ausencia de tratamiento, la endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad mortal. En las últimas décadas, los avances en las técnicas de diagnóstico más importantes (en primer lugar, la ecocardiografía) y los progresos terapéuticos (especialmente la cirugía durante la EI activa) han contribuido a una mejora del pronóstico de esta enfermedad. En los casos en los que se retrasa el diagnóstico o se posponen las medidas terapéuticas oportunas, la mortalidad es muy elevada. A este respecto, resulta de la máxima importancia: *a)* sospechar inmediatamente el diagnóstico de EI en todo paciente con fiebre o septicemia, y soplo cardíaco; *b)* realizar una ecocardiografía, sin demora, en caso de sospecha de EI; *c)* realizar un trabajo conjunto entre cardiólogos, microbiólogos y cirujanos cardíacos ante la sospecha o el diagnóstico definitivo de EI.

DEFINICIONES, TERMINOLOGÍA

La EI es una infección endovascular microbiana que afecta a estructuras intracardíacas en contacto con la sangre, y que incluye las infecciones de los grandes vasos intratorácicos y cuerpos extraños intracardíacos. La lesión inicial característica consiste en una vegetación de tamaño variable, aunque también en fases iniciales puede identificarse mediante ecocardiografía destrucción tisular, úlceras o formación de abscesos.

La terminología (tabla 1) debe abarcar la siguiente información: *a)* actividad y recurrencia de la enfermedad; *b)* estado diagnóstico; *c)* patogénesis; *d)* localización anatómica, y *e)* microbiología.

PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA (*)

Como medida profiláctica, se debe administrar antibióticos antes de la producción de una bacteriemia. Si no se ha administrado tratamiento profiláctico antes de la aparición de la bacteriemia, la administración por vía intravenosa de antibióticos durante las 2-3 primeras horas puede ayudar a su eliminación posteriormente.

Enfermedad cardíaca/pacientes con riesgo

Se considera de alto riesgo a los pacientes con historia previa de EI, con prótesis valvulares cardíacas u

(*) En la presente guía se utiliza el concepto de prevención de la endocarditis, concepto más amplio que el de profilaxis antibiótica. Así, se hace referencia no sólo a las cardiopatías predisponentes y a las situaciones en las que es necesaria la profilaxis antibiótica, sino que también se incluye un apartado de circunstancias de los pacientes que favorecen la aparición de endocarditis. Es evidente que, en un momento en que las endocarditis nosocomiales y las endocarditis en pacientes sin cardiopatías predisponentes son cada vez más frecuentes, es necesario extremar los cuidados en la instrumentación de pacientes hospitalizados con inmunodepresión, ancianos, diabéticos o con insuficiencia renal.

TABLA 1. Terminología para la endocarditis infecciosa (EI). Ejemplos: EI activa de la válvula mitral debida a *Enterococcus faecalis*; endocarditis recurrente de la prótesis valvular aórtica debida a *Staphylococcus epidermidis* resuelta; sospecha de endocarditis tardía de prótesis de válvula mitral con hemocultivo negativo

Actividad	Recurrencia	Terminología diagnóstica	Patología	Localización anatómica	Microbiología
Activa resuelta					
Primer episodio ^a	Recidivante Recurrente			Mitral, aórtica, tricúspide, mural, etc.	Microorganismo con cultivo negativo, serológicamente negativa, RCP negativa, histológicamente negativa
Definitiva ^a		Sospecha Posible			
Nativa ^a			Protésica temprana Protésica tardía ADVP ^b		

^aSi las columnas «recurrencia», «terminología diagnóstica» y/o «patología» no tienen texto, indica el primer episodio de EI (no recidivante o recurrente), EI «definitiva» (no sospechada o posible) y afección de una válvula cardíaca nativa.

^bAbuso de drogas por vía parenteral.

TABLA 2. Enfermedad cardíaca en la que está indicada la profilaxis antimicrobiana

Prótesis valvulares cardíacas ^a
Malformaciones cardíacas congénitas complejas y cianóticas ^a
Endocarditis infecciosa previa ^a
Conductos sistémicos o pulmonares establecidos quirúrgicamente ^a
Enfermedades valvulares cardíacas adquiridas
Prolapso de la válvula mitral con regurgitación valvular o engrosamiento valvular severo
Malformaciones congénitas del corazón no cianóticas (excepto CIA tipo <i>ostium secundum</i>), incluidas las válvulas aórticas bicúspides
Miocardopatía hipertrófica

^aGrupo de alto riesgo (véase texto).

otros materiales extraños, con conductos establecidos quirúrgicamente y con malformaciones congénitas cianóticas complejas. Sólo los pacientes de riesgo alto o moderado (tabla 2) deben recibir tratamiento profiláctico. Ésta es una recomendación de clase I, basada en evidencia de nivel C.

Otras condicionantes extracardíacos propios del paciente

Se considera condicionantes extracardíacos propios del paciente: la edad avanzada y las enfermedades que: *a*) favorezcan la aparición de vegetaciones trombóticas no bacterianas; *b*) comprometan el sistema inmunológico del paciente; *c*) comprometan mecanismos locales de defensa no inmunológica, y *d*) aumenten el riesgo/frecuencia/cantidad de una bacteriemia.

TABLA 3. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos relacionados con el desarrollo de bacteriemia (*)

- broncoscopia (broncoscopio rígido)
- cistoscopia durante la infección del tracto urinario
- biopsia del tracto urinario/próstata
- procedimientos dentales con riesgo de traumatismo gingival/mucosa
- tonsilectomía y adenoidectomía
- dilatación esofágica/escleroterapia
- Instrumentación de conductos biliares obstruidos
- resección transuretral de próstata
- instrumentación/dilatación uretral
- litotricia
- procedimientos ginecológicos en presencia de infección

Diagnóstico predisponente e intervenciones terapéuticas

Los procedimientos que pueden causar bacteriemia y para los que se recomienda tratamiento profiláctico con antibióticos están especificados en la tabla 3. No se recomienda tratamiento profiláctico en el cateterismo cardíaco.

La higiene dental es de la máxima importancia para la prevención de la EI.

(*) En la tabla 3 se describen las situaciones en las que se aconseja realizar profilaxis antibiótica. Es interesante señalar que existe alguna diferencia con respecto a las Guías de la Sociedad Española de Cardiología (1). En las Guías españolas se considera opcional, en pacientes de alto riesgo, la profilaxis antes de histerectomía vaginal, parto, ecocardiografía transesofágica o endoscopia digestiva con o sin biopsia. En las Guías europeas desaparece esta recomendación.

(1) Vallés F, Anguita M, Escribano MP, Pérez Casar F, Pousibeta H, Tornos P, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. Rev Esp Cardiol 2000;53:1384-96.

TABLA 4. Regímenes antibióticos profilácticos

- Procedimientos (P) dentales, orales, respiratorios y esofágicos
 - no alérgicos a la penicilina
 - amoxicilina 2,0 g (niños 50 mg/kg) v.o. 1 h antes P
 - **incapacidad de administración oral:** amoxicilina o ampicilina 2,0 g (niños 50 mg/kg) i.v. 30 min-1 h antes P
 - **alérgicos a la penicilina:** clindamicina 600 mg (niños 20 mg/kg) o azitromicina/claritromicina 500 mg (niños 15 mg/kg) 1 h antes P
- Procedimientos (P) genitourinarios y gastrointestinales
 - no alérgicos a la penicilina
 - **grupo de alto riesgo:** ampicilina o amoxicilina 2,0 g i.v. además de gentamicina 1,5 mg/kg por i.v. 30 min-1 h antes del P; 6 h después del P, ampicilina o amoxicilina 1,0 g v.o.
 - **grupo de riesgo moderado:** ampicilina o amoxicilina 2,0 g i.v. (niños 50 mg/kg) 30 min-1 h antes del P; o amoxicilina 2,0 g (niños 50 mg/kg) v.o. 1 h antes del P
 - **alérgicos a la penicilina**
 - **grupo de alto riesgo:** vancomicina 1,0 g (niños 20 mg/kg) durante 1-2 h antes del P, además de gentamicina 1,5 mg/kg i.v. o i.m.
 - grupo de riesgo moderado: vancomicina 1,0 g (véase arriba) sin gentamicina

REGÍMENES DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La profilaxis se realiza fundamentalmente contra *Streptococci viridans* y microorganismos HACEK antes de la realización de procedimientos dentales, orales, respiratorios y esofágicos, y contra el enterococo y *Streptococcus bovis* antes de realizar procedimientos gastrointestinales y genitourinarios. A pesar de la falta de evidencia concluyente, el tratamiento profiláctico con antibióticos (tabla 4) se considera recomendación de clase I (basada en evidencia de nivel C).

DIAGNÓSTICO (*)

Historia, sintomatología, indicios y pruebas de laboratorio

El diagnóstico de la EI confirmada se establece si, durante una infección sistémica, se demuestra afectación del endocardio. Si, además, se encuentra bacteriemia (hemocultivos positivos) o ADN bacteriano, se confirma la EI con hemocultivo/microbiología positivos; de otro modo, se confirma la EI pero con hemocultivo/microbiología negativos (tabla 5). Para el diagnóstico de los casos dudosos se aplicarán los criterios DUKE o los criterios DUKE modificados.

Ecocardiografía

Los pacientes con sospecha de endocarditis en la válvula nativa (EVN) por criterios clínicos deben ser estudiados mediante ecocardiografía transtorácica

(ETT). Si las imágenes obtenidas son de buena calidad, el estudio se considera negativo y el grado de sospecha clínica es bajo, es poco probable la presencia de EI y se deberá considerar otros diagnósticos. Si existe una sospecha clínica elevada, se realizará una ecocardiografía transesofágica (ETE) en los siguientes casos con ETT negativa: *a*) cuando exista sospecha de endocarditis en prótesis valvular (EPV); *b*) cuando la ETT sea positiva pero exista sospecha o probabilidad de complicaciones asociadas, y *c*) antes de la cirugía cardíaca durante la EI activa. Si la ETE es negativa pero persiste la sospecha de EI, se repetirá la prueba en los siguientes 7 días. Si el resultado de esta prueba es negativo, se podrá descartar virtualmente el diagnóstico de EI (fig. 1). Estas recomendaciones son de clase I, basadas en un nivel de evidencia B.

Existen 3 hallazgos ecocardiográficos que constituyen criterios mayores para el diagnóstico de la EI: *a*) una masa móvil y ecodensa unida al endocardio valvular o mural o a material protésico implantado; *b*) evidencia de abscesos o fístulas, y *c*) la dehiscencia de una prótesis valvular de nueva aparición, especialmente si ocurre a largo plazo tras la implantación.

Técnicas estándar de hemocultivo

Se tomarán 3 o más muestras de sangre para hemocultivo separadas por un intervalo mínimo de 1 h, sin tener en cuenta la temperatura corporal del paciente. Si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico de corta duración, se esperará, si es posible, al menos 3 días después de la interrupción del tratamiento antes de tomar nuevas muestras de sangre para hemocultivo. En los casos en los que el paciente haya recibido tratamiento antibiótico prolongado, los cultivos de sangre pueden dar resultados negativos si no se espera entre 6 y 7 días tras la interrupción del tratamiento.

El cultivo de sangre se realiza en un tubo aeróbico y un tubo anaeróbico; cada uno contiene aproximadamente 50 ml de medio de cultivo (menor cantidad en

(*) En este apartado se hace referencia al diagnóstico clínico de la endocarditis, basado en la historia clínica, el ecocardiograma y los análisis microbiológicos. Es interesante la tabla 5, en la que se enumeran los criterios clínicos que deben hacer sospechar una endocarditis. Se comenta también que los criterios de Duke pueden ser utilizados en casos dudosos. En la sección de endocarditis con cultivo negativo se enfatiza el papel de los estudios serológicos y el de la determinación de la RCP de amplio espectro.

TABLA 5. Criterios que indican sospecha de EI

- Alto grado de sospecha clínica (indicación urgente de estudio ecocardiográfico y posible ingreso hospitalario)
 - nueva lesión valvular/soplo regurgitante
 - evento(s) embólico(s) de origen desconocido (especialmente infarto cerebral y renal)
 - sepsis de origen desconocido
 - hematuria, glomerulonefritis y sospecha de infarto renal
 - fiebre y además
 - material protésico intracardíaco
 - otros factores de elevada predisposición a la EI
 - arritmias ventriculares o trastornos de la conducción de nuevo desarrollo
 - primera manifestación de insuficiencia cardíaca
 - hemocultivos positivos (si el microorganismo identificado es típico de EVN/EPV)
 - manifestaciones cutáneas (Osler, Janeway) u oftalmológicas (Roth)
 - infiltrados pulmonares multifocales/de evolución rápida (EI derecha)
 - abscesos periféricos (renales, esplénicos, vertebrales) de origen desconocido
 - predisposición y procedimientos diagnósticos/terapéuticos recientes con reconocido potencial para producir bacteriemia significativa
- Bajo grado de sospecha clínica
 - Fiebre y ausencia de los factores enumerados arriba

los tubos pediátricos), a los que se añade sangre venosa, entre 5-10 ml en adultos y entre 1-5 ml en niños. Se determinarán las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) según los fármacos de elección.

Endocarditis con hemocultivo negativo (EHN)

La causa más frecuente de EHN es el tratamiento antimicrobiano previo. Si se utilizan sistemas de hemocultivo tradicionales (no automáticos), se requieren períodos de incubación más largos cuando se sospecha la presencia de organismos del grupo HACEK, *Propionibacterium* spp., *Neisseria* spp., *Brucella*, *Abiotrophia* spp. o *Campylobacter* spp. Especialmente en la EHN, todo el material obtenido durante la cirugía cardíaca por EI activa será examinado y cultivado.

Se ha demostrado la utilidad del estudio serológico en la EI secundaria a *Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia* (inmunofluorescencia) y *Coxiella burnetii*.

El uso de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de amplio espectro supone una mejora significativa en la capacidad para detectar organismos de cultivo difícil e incluso bacterias muertas.

TRATAMIENTO Y MANEJO

Terapia antimicrobiana

Consulte las tablas 6-9 para estrategias de tratamiento.

Todos los pacientes con EI por estreptococos deberán recibir tratamiento hospitalario durante al menos 2 semanas, en el curso del cual se vigilará la potencial aparición de complicaciones cardíacas o extracardíacas. Tras este período hospitalario, los pacientes podrían ser candidatos a continuar terapia antibiótica parenteral extrahospitalaria, en su domi-

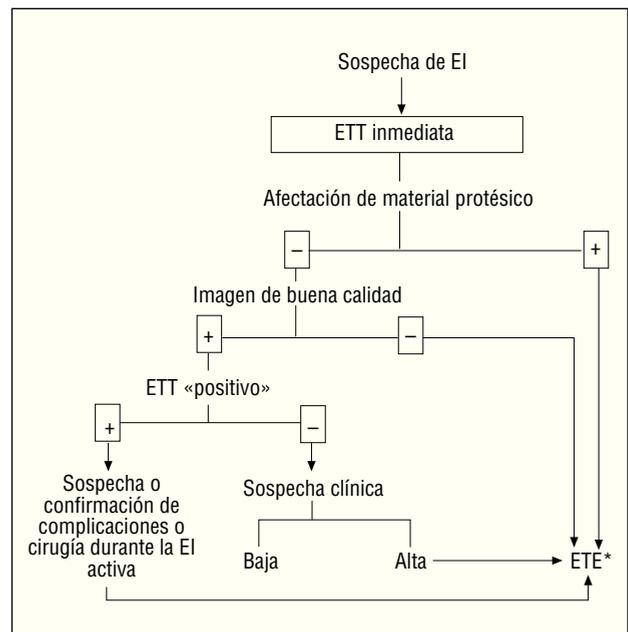


Fig. 1. Algoritmo del uso de la ecocardiografía transtorácica (ETT) y transesofágica (ETE) ante la sospecha de EI. La ETT «positiva» indica hallazgos propios de la EI (p. ej., nuevas vegetaciones o formación de abscesos). *En caso de ETE negativa y sospecha clínica alta de EI, repetir la ETE tras 48 h y en menos de 7 días.

cilio o en consulta externa. El tratamiento recomendado para la EI por estreptococos está basado en resultados consistentes en un gran número de estudios (recomendación de clase I basada en evidencia de nivel B).

La EI causada por *Streptococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) constituye un reto terapéutico puesto que la mayoría de las cepas son resistentes a prácticamente todos los aminoglucósidos. En caso de complicaciones clínicas, se tratará como la EPV.

TABLA 6. Elección del tratamiento antibiótico para la endocarditis en válvula nativa (EVN) y protésica (EPV) debida a estreptococos

Régimen A EVN; sensibilidad completa a la penicilina (CMI ≤ 0,1 mg/l)	
• pacientes ≤ 65 años, valores normales de creatinina sérica	Penicilina G 12-20 MU / 24 h i.v. dividida en 4-6 dosis durante 4 semanas, además de gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v. (máximo 240 mg/día) dividida en 2-3 dosis durante 2 semanas
• las mismas condiciones mencionadas en el punto anterior y evolución sin complicaciones y rápida respuesta clínica a la terapia	Penicilina G 12-20 MU/24 h i.v., dividida en 4-6 dosis durante 2 o 4 semanas, con tratamiento ambulatorio tras 7 días de tratamiento hospitalario ^a
• pacientes ≥ 65 años y/o valores elevados de creatinina sérica o alergia a la penicilina	Penicilina G adaptada a la función renal durante 4 semanas o ceftriaxona 2 g/24 h i.v. ^b en dosis única durante 4 semanas
• pacientes alérgicos a la penicilina y cefalosporinas	Vancomicina 30 mg/kg/ 24 h i.v. dividida en 2 dosis durante 4 semanas
Régimen B sensibilidad a la penicilina (CMI 0,1 mg/l - 0,5 mg/l) o EPV	
	Penicilina G 20-24 MU / 24 h i.v. dividida en 4-6 dosis o ^b ceftriaxona 2 g/ 24 h i.v. en dosis única durante 4 semanas además de gentamicina 3 mg/kg/ 24 h i.v. dividida en 2-3 dosis durante 2 semanas ^c ; seguida de ceftriaxona 2 g/ 24 h i.v. durante 2 semanas adicionales
Régimen C resistencia a la penicilina; CMI > 0,5 mg/l ^d	

^aDurante 2 semanas régimen de la tabla 5.1.2 de la versión completa de esta guía.

^bEspecialmente para pacientes alérgicos a la penicilina.

^c2-3 mg/kg de netilmicina una vez al día puede ser una alternativa (pico sérico < 16 mg/l).

^dAlto nivel de resistencia (ANR) a la penicilina o ceftriaxona (CMI > 8 mg/l) y ANR a la gentamicina (CMI > 500 mg/l) o resistencia a la vancomicina o teicoplanina (CMI ≥ 4 mg/l) son poco corrientes entre las cepas de estreptococos. En esta situación, son imprescindibles las pruebas ampliadas de sensibilidad y la estrecha cooperación con el microbiólogo clínico.

Las especies coagulasa negativas (SCN) que causan EPV en el primer año de la implantación de una válvula suelen ser resistentes a la meticilina. El tratamiento de elección es la combinación de vancomicina y rifampicina durante al menos 6 semanas, además de la gentamicina durante las primeras 2 semanas.

A pesar de la ausencia de estudios aleatorizados y, consecuentemente, de evidencia de nivel A, la evidencia científica disponible hasta la fecha es convincente y permite una recomendación de clase I.

Los enterococos son generalmente resistentes a una amplia serie de agentes antimicrobianos, incluidos los aminoglucósidos (CMI para gentamicina 4-64 mg/l) (tabla 7).

La duración del tratamiento será de al menos 4 semanas en el tratamiento combinado y de al menos 6 semanas en casos complicados, en pacientes con sínto-

mas durante más de 3 meses y en pacientes con EPV. Estas son recomendaciones de clase IIa, basadas en evidencias de nivel B.

Control de la dosis medicamentosa

Los niveles valle de gentamicina deben ser inferiores a 0,1 mg/l para evitar efectos renales y ototóxicos.

Los efectos óptimos de la vancomicina se obtienen si las concentraciones séricas se mantienen al menos 2-4 veces por encima de la CMI para el organismo causante. Los valores valle deben ser, como mínimo, 10-15 mg/l. En pacientes con función renal normal, la dosis medicamentosa se controlará una vez a la semana, pero en el tratamiento combinado con aminoglucósidos se controlará 2-3 veces a la semana.

TABLA 7. Elección de tratamiento antibiótico para la EI debida a enterococos y estreptococos resistentes a la penicilina

Penicilina CMI ≤ 8 mg/l y gentamicina CMI < 500 mg/l	Penicilina G, 16-20 UM dividida en 4-6 dosis además de gentamicina 3 mg/kg i.v. dividida en 2 dosis durante 4 semanas
Pacientes alérgicos a la penicilina con enterococos aislados sensibles a la penicilina/gentamicina	Vancomicina 30 mg/kg/día i.v. dividida en 2 dosis además de gentamicina (dosis como arriba) durante 6 semanas
Cepas resistentes a la penicilina, CMI > 8 mg/l ^a	Vancomicina además de gentamicina (dosis como arriba) durante 6 semanas
Cepas resistentes a la vancomicina, incluidas las cepas con baja resistencia a la vancomicina (CMI 4-16 mg/l) o alta resistencia a la gentamicina ^a	La asistencia de un microbiólogo experimentado es imprescindible. Si fracasa la terapia antimicrobiana, se considerará el reemplazo temprano de la válvula

^aEl tratamiento con oxazolidinona puede ser una opción en caso de enterococos resistentes, pero este tratamiento sólo se iniciará después de recibir consejo de un centro de referencia.

TABLA 8. Elección de tratamiento antibiótico para la EI por estafilococos

Régimen A Endocarditis de válvula nativa	
SASM ^a sin alergia a la penicilina	oxacilina ^b 8-12 g/24 h i.v. dividida en 3-4 dosis durante al menos 4 semanas ^c ; además de gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v. (máximo 240 mg/día) dividida en 2-3 dosis durante los 3-5 primeros días del tratamiento
SASM ^a con «alergia» a la penicilina ^d	vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. dividida en 2 dosis ^e durante 4-6 semanas ^f ; además de gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v. (máximo 240 mg/día) dividida en 2-3 dosis durante los primeros 3-5 días del tratamiento
SARM ^g	vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. dividida en 2 dosis ^e durante 6 semanas
Régimen B Endocarditis de material protésico/prótesis de válvulas cardíacas	
SASM ^a	oxacilina ^b 8-12 g/24 h i.v. dividida en 3-4 dosis; además de rifampicina 900 mg/24 h i.v. dividida en 3 dosis, ambas durante 6-8 semanas; además de gentamicina 3 mg/kg/ 24 h i.v. (máximo 240 mg/día) dividida en 2-3 dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento
SARM ^g , SCN ^{h,i}	vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. dividida en 2 dosis ^e durante 6 semanas; además de rifampicina 900 mg/24 h i.v. dividida en 3 dosis; además de gentamicina ^j 3 mg/kg/24 h i.v. (máximo 240 mg/día) dividida en 2-3 dosis, todas durante 6-8 semanas

^a*Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina.

^bO sus congéneres.

^cExcepto para adictos a drogas, para quienes un régimen de 2 semanas puede ser suficiente (véase apartado 5.6.3 de la versión completa de esta guía).

^dPara ambos, reacciones de hipersensibilidad tipo inmediato (IgE) y de hipersensibilidad en general durante el tratamiento.

^eInfusión durante al menos 60 min.

^fLa duración total del tratamiento para pacientes tratados inicialmente con oxacilina debe ser de al menos 4 semanas. Estos pacientes no deben recibir un segundo ciclo de tratamiento con gentamicina.

^g*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

^h*Staphylococci* coagulasa negativos. En los SCN sensibles a la oxacilina, se sustituye la vancomicina por oxacilina.

ⁱPara *Staphylococci* resistentes, el tratamiento con oxazolidinona puede ser una opción, pero este tratamiento sólo se debe iniciar tras recibir consejo de un centro de referencia.

^jSi se ha demostrado sensibilidad *in vitro* a la gentamicina, se agregará gentamicina para SARM durante todo el régimen de tratamiento, pero en caso de SCN solamente durante las primeras 2 semanas del tratamiento. Si el microorganismo es resistente a todos los aminoglucósidos, se podrá sustituir la gentamicina por una fluoroquinolona.

Terapia empírica

En los casos complicados por sepsis, disfunción valvular severa, trastornos de la conducción o episodios embólicos, se iniciará la terapia empírica antimicrobiana tras obtener 3 muestras de sangre para hemocultivo (véase el apartado Técnicas estándar de hemocultivo).

Las recomendaciones para el tratamiento empírico con antibióticos (realizado antes de disponer de los resultados de las pruebas microbiológicas) y para la EHN se encuentran en la tabla 9.

Subgrupos especiales

La terapia antimicrobiana para la infección de electrodos de marcapasos cardíacos permanentes o desfibriladores cardíacos implantables estará basada en los resultados del cultivo y en la susceptibilidad de los gérmenes. En la mayoría de los casos la terapia durará 4-6 semanas. Generalmente, se recomienda la retirada completa del sistema.

En los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), *Streptococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM) es el organismo causante de aproximadamente el 60-70% de los casos. La válvula tricúspide está afectada en más del 70% de los casos. El organismo más común (*S. aureus*) siempre debe ser

TABLA 9. Tratamiento antimicrobiano para la EHN o para terapia urgente cuando el microorganismo causante no está identificado

EVN			
Vancomicina	15 mg/kg i.v. cada 12 h ^{a,b}		4-6 semanas
+ Gentamicina	1,0 mg/kg i.v. cada 8 h		2 semanas
EPV			
Vancomicina	15 mg/kg i.v. cada 12 h		4-6 semanas
+ Rifampicina	300-400 mg v.o. cada 8 h		4-6 semanas
+ Gentamicina	1,0 mg/kg i.v. cada 8 h		2 semanas

^aMáximo 2 g/día; para control de la dosis medicamentosa véase el apartado de este documento y la versión completa de esta guía.

^bSe podrá agregar aminopenicilina.

cubierto por el régimen antibiótico. El tratamiento incluirá penicilinas penicilinas-resistentes o vancomicina, dependiendo de la prevalencia local del SARM. Si el paciente es adicto a la pentazocina, se agregará un fármaco contra *Pseudomonas*. Si el paciente ADVP es consumidor de heroína disuelta en jugo de limón, deberá contemplarse la presencia de *Candida* y la instauración de tratamiento antimicótico. En los pacientes ADVP con lesiones valvulares subyacentes y afección cardíaca izquierda se añadirá tratamiento antibiótico contra estreptococos y enterococos.

MANEJO DE COMPLICACIONES

El tratamiento antimicrobiano rápido y efectivo puede ayudar a prevenir las embolias. Si el paciente recibe anticoagulación crónica por vía oral, se suspenderán los cumarínicos y se administrará heparina inmediatamente después de haberse establecido el diagnóstico de EI.

Tras una complicación embólica, el riesgo de episodios recurrentes es alto. Después de la presentación de la embolia cerebral, no está contraindicada la cirugía cardíaca para prevenir episodios recurrentes, siempre que se realice en una fase temprana (mejor antes de pasadas 72 h) y se haya descartado previamente la presencia de una hemorragia cerebral por tomografía computarizada craneal. Si la cirugía no se realiza en una fase temprana, es aconsejable esperar 3-4 semanas.

CIRUGÍA EN LA ENDOCARDITIS ACTIVA DE VÁLVULAS NATIVAS (*)

Se aceptan las siguientes indicaciones para cirugía valvular urgente:

- Insuficiencia cardíaca por regurgitación aórtica aguda.
- Insuficiencia cardíaca por regurgitación mitral aguda.
- Fiebre persistente y confirmación de bacteriemia durante más de 8 días a pesar de una adecuada terapia antimicrobiana.
- Confirmación de abscesos; pseudoaneurismas; comunicaciones anormales, como fístulas o rotura de una o más válvulas; trastornos de la conducción; miocarditis u otros hallazgos que indiquen propagación local (infección localmente incontrolada).
- Participación de organismos que frecuentemente no responden a la terapia antimicrobiana (p. ej., hongos; *Brucella* y *Coxiella*) o microorganismos con elevado potencial destructor de estructuras cardíacas (p. ej., *S. lugdunensis*).

Si las vegetaciones son mayores de 10 mm en la válvula mitral, si aumentan de tamaño a pesar de la terapia antibiótica o si están sometidas a choques en el movimiento de las valvas (*mitral kissing vegetations*), se considerará cirugía temprana.

El pronóstico de la EI del corazón derecho es favorable. La cirugía es necesaria si las vegetaciones de la válvula tricúspide son mayores de 20 mm tras embolias pulmonares recurrentes.

(*) Las indicaciones de cirugía que se proponen son similares a las señaladas en las Guías de la ACC/AHA y a las Guías de la Sociedad Española de Cardiología. Sin embargo, en estas Guías europeas no queda clara la recomendación después de un accidente embólico y, en cambio, parece aconsejarse la cirugía en presencia de vegetaciones mitrales grandes, de tamaño creciente o con fenómeno de *kissing*.

CIRUGÍA EN LA ENDOCARDITIS ACTIVA DE VÁLVULAS PROTÉSICAS

Se aceptan las siguientes indicaciones:

- Presentación temprana de EVP (menos de 12 meses tras la implantación valvular).
- EVP tardía complicada con disfunción protésica, incluidas fugas perivalvulares significativas u obstrucción valvular, hemocultivos positivos persistentes, formación de abscesos, trastornos de la conducción y vegetaciones grandes, especialmente si los agentes infecciosos son estafilococos.

Tratamiento antibiótico postoperatorio

Se administrará un tratamiento antibiótico completo sin tener en cuenta la duración del tratamiento antes de la operación, y como mínimo se prolongará durante 7-15 días después de la operación.

ABREVIATURAS

ADVP:	adicto a drogas por vía parenteral.
ANR:	alto nivel de resistencia.
CIA:	comunicación interauricular.
CMI:	concentración mínima inhibitoria.
DCI:	desfibrilador cardíaco implantable.
EHN:	endocarditis con hemocultivo negativo.
EI:	endocarditis infecciosa.
EPV:	endocarditis de prótesis valvular.
ETE:	ecocardiografía transeofágica.
ETT:	ecocardiografía transtorácica.
EVN:	endocarditis de válvula nativa.
HACEK:	grupo de bacterias que incluye <i>Haemophilus</i> spp., <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i> .
RCP:	reacción en cadena de la polimerasa.
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina.
SASM:	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la metilina.
SCN:	<i>Staphylococci</i> coagulasa negativos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Consulte las referencias bibliográficas completas en la edición ampliada de las guías en www.escardio.org

1. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Petterson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998;4(Suppl 3):S34-46.

2. Renzulli A, Carozza A, Romano G et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72:39-43.
3. Karchmer AW, Gibbons GW. Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. In: Bisno AL, Valdovogel FA, editors. *Infections associated with indwelling medical devices*. 2nd ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1994, p. 213.
4. Horstkotte D, Piper C, Niehues R et al. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):39-47.
5. Selton-Suty Ch, Hoen B, Grentzinger A et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;77:260-3.
6. Durack DT, Towns ML. Diagnosis and management of infective endocarditis. In: Yusuf S, Camm AJ, Cairns JA et al (eds). *EvidenceBased Cardiology*. BMJ Books 1998, p. 884-904.
7. Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart* 1998;79:442-7.
8. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* 1997;56:61-77.
9. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. *Ann Intern Med* 1998;129:761-9.
10. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:38-44.
11. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W et al. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(Suppl J):379-81.
12. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-801.
13. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
14. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998;19:166-73.
15. Bonow RO, Carabello B, deLeon AC et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-588.
16. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Leport C. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3):S56-61.
17. Grieve DA, Chen SC, Chapuis PH et al. Streptococcus bovis bacteraemia: its significance for the colorectal surgeon. *Aust NZ J Surg* 1990;60:550-2.
18. Lacassin F, Hoen B, Leport C et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968-74.
19. Steckelberg JM, Khandheria BK, Anhalt JP et al. Prospective evaluation of the risk of bacteremia associated with transesophageal echocardiography. *Circulation* 1991;84:177-80.
20. Ho H, Zuckerman JM, Wassem C. A prospective controlled study of the risk of bacteremia in emergency sclerotherapy of esophageal varices. *Gastroenterology* 1991;101:1642-8.
21. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *Clin Infect Dis* 1994;18:157-60.
22. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for the prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1673-6.
23. Bayer AS, Nelson RJ, Slama TG. Current concepts in prevention of prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1990;97:1203-7.
24. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1997;95:1686-744.
25. Mügge A, Daniel WG, Frank G et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8.
26. Job FP, Franke S, Lethen H et al. Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1995;75:1033-7.
27. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE et al. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994;128:1200-9.
28. DeCastro S, d'Amati G, Cartoni D et al. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J* 1997;134:656-64.
29. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S et al. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16:588-602.
30. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP et al. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175-81.
31. Choussat R, Thomas D, Isnard R et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999;20:232-41.
32. Piper C, Hetzer R, Körfer F et al. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis: The mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002;23:79-86.
33. Freedberg RS, Goodkin GM, Pérez JL et al. Valve strands are strongly associated with systemic embolization: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Cardiol* 1995;26:1709-12.
34. Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;89:2684-7.
35. Victor F, De Place C, Camus C et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;81:82-7.
36. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444-65.
37. Pazin GJ, Saul S, Thompson E. Blood culture positivity. Suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Int Med* 1982;142:263-8.
38. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Gutschik E. Microbiological recommendations for the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl3):S10-6.
39. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981;94:505-18.
40. The Duke Endocarditis Service. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-9.
41. Bayer AS, Ward JJ, Ginzton LE et al. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994;96:211-9.
42. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-9.
43. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
44. Wilson ML, Mirrett S, Reller LB et al. Recovery of clinically important microorganisms from in the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:31-4.
45. Burnie JP, Clark I. Immunoblotting in the diagnosis of culture negative endocarditis caused by streptococci and enterococci. *J Clin Pathol* 1995;48:1130-6.
46. Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A et al. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand J Infect Dis* 1997;29:41-9.

47. Woods GL, Wood RP, Shaw BW Jr. Aspergillus endocarditis in patients without prior cardiovascular surgery: report of a case in a liver transplant recipient and review. *Rev Infect Dis* 1989;11:263-72.
48. Goldenberger D, Künzli A, Vogt P et al. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis using broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997;35:2733-9.
49. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and β -lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1747-53.
50. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. *J Infect Dis* 1999;179:163-71.
51. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998;79:207-10.
52. Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:292-6.
53. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Wilson WR. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl3):S17-26.
54. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ et al. In vivo antibacterial effects of simulated human serum profiles of once-daily versus thrice-daily dosing of amikacin in a *Serratia marcescens* endocarditis experimental model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1164-9.
55. 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.
56. Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Postantibiotic effect of penicillin plus gentamicin versus *Enterococcus faecalis* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:608-11.
57. Renneberg J, Niemann LL, Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal bolld isolates to seven antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:135-40.
58. Moellering RCJ. Treatment of endocarditis caused by resistant streptococci. In: Horstkotte D, Bodnar E, editors. *Infective Endocarditis*. Aylesbury, Bucks, England: ICR Publishers; 1991, p. 102-9.
59. On behalf of the OHPAT UK Workshop. Nathwani D, Conlon C. Outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in the UK: a consensus statement by a working party. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:537-51.
60. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Francioli PB, Stamboulian D. Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3):S47-55.
61. Piper C, Wiemer M, Schulte HD et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:703-11.
62. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462-9.
63. Tornos P, Almirante B, Mirabet S et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473-5.
64. Bonow RO, Carabello B, de Leon ACJ et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98:1949-84.
65. Etienne J, Eykin SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. An Anglo-French clinical and microbiological study. *Br Heart J* 1990;64:381-4.
66. Wilson WR, Karchmer WA, Dajani AS et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-13.
67. Gutschik E. New developments in the treatment of infective endocarditis and infective cardiovascularitis. *Int J Antimicrobial Agents* 1999;13:79-83.
68. Ellis M. Fungal endocarditis. *J Infect* 1997;35:99-103.
69. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-3.
70. Lutwick LI, Vaghjimal A, Connolly MW. Postcardiac surgery infections. *Crit Care Clin* 1998;14:221-50.
71. Smart FW, Naftel DC, Constanzo MR et al. Risk factors for early cumulative and fatal infections after heart transplantation: A multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:329-41.
72. Mull DH, Eait MA, Page RL et al. Importance of complete system removal of infected cardioverter-defibrillators. *Ann Thorac Surg* 1995;60:704-6.
73. Fischer SA, Trenholme GW, Constanzo MR et al. Infectious complications in left ventricular assist device recipients. *Clin Infect Dis* 1997;24:18-23.
74. McCarthy PM, Schmitt SK, Vargo RL et al. Implantable LVAD infections: Implications for permanent use of the device. *Ann Thorac Surg* 1996;61:359-73.
75. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119:1017-28.
76. Bisbe J, Miró JM, Latorre X et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin. Report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910-23.
77. Carbon C and the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Rubinstein E. Staphylococcal endocarditis-recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3):S27-33.
78. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortés E et al. Effectiveness of colzaccillin with or without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969-74.
79. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1997; p. 1843-64.
80. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokin* 1997;33:328-43.
81. Dahe JS, Gilstrap LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;24:617-29.
82. Shotan A, Widerhom J, Hurst A et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: Experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96:451-6.
83. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A et al. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992;15:983-90.
84. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR et al. Predictions of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;49:96-101.
85. Hart RG, Foster JW, Luther MF et al. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990;21:695-700.
86. DiSalvo G, Habib G, Pergola V et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
87. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562-8.
88. De Castro S, Magni G, Beni S et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030-4.
89. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous

- bacterial dissemination and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;99:2791-7.
90. Parrino PE, Kron IL, Ross SD et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999;67:59-64.
 91. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Progr Cardiovasc Dis* 1997;40:239-64.
 92. Horstkotte D, Schulte HD, Niehues R et al. Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. *J Heart Valve Dis* 1993;2: 512-22.
 93. Arbulu A, Asfaw I. Tricuspid valvectomy without prosthetic replacement. Ten years of clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:684-91.
 94. Korman TM, Spelman DW, Perry GJ et al. Acute glomerulonephritis associated with acute Q fever: Case report and review of the renal complications of *Coxiella burnetii* infections. *Clin Infect Dis* 1998;26:359-64.
 95. DiNubile MJ. Heart block during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. *Am J Med Sci* 1984;287:30-2.
 96. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;141: 78-86.
 97. Pansini S, di Summa M, Patane F et al. Risk of recurrence after reoperation for prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:84-7.
 98. Veheul H, Van den Brink RB, van Vreeland T et al. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol* 1993;72:682-7.
 99. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M et al. Long term complications of native valve infective endocarditis in non addicts. A 15-year old follow-up study. *Ann Intern Med* 1992; 117:567-72.
 100. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore DJ et al. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:156-64.
 101. Trouillet JL, Hoen B, Battik R et al. Splenic involvement in infective endocarditis. Association for the Study and Prevention of Infectious Endocarditis. *Rev Med Interne* 1999;20:258-63.
 102. David TE. Surgical management of aortic root abscess. *J Card Surg* 1997;12:262-9.
 103. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A et al. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1450-2.
 104. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G et al. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001;86:63-8.
 105. Klug D, Lacroix D, Savoye C et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098-107.