Ponente: Rafael Luque Márquez
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

1. ¿Cuándo puede un paciente con endocarditis finalizar el **tratamiento antibiótico en su domicilio**?

Criterios para inclusión de pacientes con EI en TADE

Criterios IDSA

Table III. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
- Left-sided endocarditis based on the Duke criteria
- Infected with one of the following microorganisms:
  - Streptococci

Criterios ESC

Table 21 Criteria that determine suitability of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis (adapted from Andrews *et al.*[205])

Phase of	Guidelines for use
(beyond week 2)	echocardiographic features, neurological signs, or renal impairment

Los criterios de TADE para EI son muy restrictivos: siempre se considera como un tratamiento secuencial, para formas menos graves, de pacientes estables y sin complicaciones, a partir de la segunda semana del ingreso.

No sign of abscess formation revealed by echocardiography
Transthoracic and transesophageal echocardiography performed within

En series retrospectivas, hasta un 75% de los pacientes en TADE no se ajustan a estas recomendaciones, sin que conlleve un peor pronóstico.

Reduced compliance

HF = heart failure; ID = infectious disease; IE = infective endocarditis; OPAT = outpatient parenteral antibiotic therapy; PVE = prosthetic valve endocarditis.
[a]For other pathogens, consultation with an ID specialist is recommended.
[b]For patients with late PVE, consultation with an ID specialist is recommended.
[c]Preferably from the Endocarditis Team.
[d]General physician can see the patient once a week, if needed.

Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort

Clinical Infectious Diseases® 2019;69(10):1690–700

- Estudio multicéntrico retrospectivo (5 años; 25 hospitales). Compara los pacientes de la cohorte GAMES que finalizan tratamiento en TADE (429) vs continúan tratamiento hospitalario (THI) (1024)
- Una 1/5 parte de las EI (429/1453; 21,5%) completaron tratamiento en TADE.
- 78,7% NO cumplían los criterios de la IDSA. Principales desviaciones:
  - cirugía cardiaca reciente 44.3%.
  - insuficiencia cardiaca 29%.
  - insuficiencia aórtica severa 13.8%.
  - embolias del SNC 8.4%.
- Se incluyeron menos pacientes con hepatopatías graves (1,4%) y en hemodiálisis (1,7%). Hubo más casos de EI MP (18.6% vs 11,7%).

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort

Clinical Infectious Diseases® 2019;69(10):1690–700

- No hubo diferencias en la etiología aunque *Enterococus* spp (9,3% vs 15,7%) y *S. agalactiae* (0,9 vs 2,6%) fueron mas frecuentes el el grupo de tratamiento hospitalario
- Mortalidad al año (7.7% vs 12,5%) y las recaídas (1,4% vs 3,2%) fueron menores en el grupo de TADE.
- Factores de riesgo relacionados con la mortalidad al año en los pacientes en TADE:
  - Indice de Charlson (OR1,21; 1,04-1,42).
  - Cirugía (0,24; 0,09-0,63) (factor protector).

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Recomendaciones GAMES para la inclusión de endocarditis infecciosas en TADE

Recomendación	Tipo EI	Indicaciones	Requisitos
TADE precoz (10d después del ingreso o de la cirugía).	EIVN	▪ EI (con o sin cirugía) por cualquier microorganismo excepto MiDT. ▪ Sin complicaciones clínicas graves	▪ Hemocultivos negativos a las 72h ▪ Sin complicaciones clínicas o postquirúrgicas graves ▪ ETE (IAo grave o disfunción de la prótesis) ▪ Sin problemas con la anticoagulación.
	EIVP	▪ EI del grupo de *S. viridans*, por *S. gallolyticus* o *E. faecalis* y ▪ No requerir cirugía cardiaca	
TADE diferido (3 semanas después del ingreso o de la cirugía)	EIVN	▪ Con complicaciones graves al ingreso ▪ Pacientes frágiles o con comorbilidades que requieren cirugía	Los criterios TADE precoz **+** ▪ Complicaciones clínicas o secuelas no graves ▪ Curas complejas o frecuentes
	EIVP	▪ Casos que requirieron cirugía cardiaca y ▪ No presentaron complicaciones graves ▪ No causados por MiDT	

Complicaciones clínicas graves: ICC grave, insuficiencia Ao severa, complicaciones perivalvulares, complicaciones neurológicas y bacteriemia persistente.

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Recomendaciones GAMES para la inclusión de endocarditis infecciosas en TADE

Tipo EI	Recomendación	Indicaciones	Requisitos
EIDC	**TADE precoz** (1 semana después de la implantación del dispositivo).	• Sin complicación clínicas graves (excepto MiDT) **y** • Extracción precoz del cable del MP (primera semana de ingreso)	• Funcionamiento normal del dispositivo (electrofisiología) • Sin signos de infección de la bolsa • Hemocultivos negativos a las 72h del implante • ETE normal
	TADE diferido (2 semanas después de la implantación del dispositivo)	• EI derecha con grandes vegetaciones (> 2cm) • EI izquierda • Complicaciones clínicas • Extracción tardía o complicada	Los anteriores + los propuestos para el TADE diferido en EIVN.

MiDT (microorganismos de difícil tratamiento): requieren **combinaciones de antibióticos** por vía intravenosa o control estricto de los **niveles de fármacos** (p. Ej: SAMR; enterococos resistente a vancomicina, daptomicina y linezolid; BGN multirresistentes; *S. viridans* altamente resistentes a penicilina; hongos distintos a *Candida* spp)

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Recomendaciones GAMES para la inclusión de endocarditis infecciosas en TADE

Recomendación	Indicaciones
No candidatos a TADE	• Cirrosis hepática Child B y C • Embolismo grave del SNC (múltiple > 3, grande > 2 cm, hemorrágico o con déficits neurológicos establecidos) • Absceso esplénico de gran tamaño no drenado o abscesos renales • Abscesos vertebrales que requieran neurocirugía • Complicaciones perianulares u otras complicaciones que requieren cirugía cuando está contraindicada • Complicaciones post-quirúrgicas graves • EI causada por MiDT • UDVI

Conclusiones:

- La mayoría de las EI pueden completar tratamiento en TADE. Las EI nativas, con/sin cirugía, o las protésicas no complicadas pueden incluirse precozmente (a los10 días). En el resto la inclusión se demora hasta la tercera semana.
- Si se realizó una extracción precoz no complicada, las EIDIC pueden incluirse a la semana.
- No son candidatos a TADE: pacientes con complicaciones graves, con contraindicaciones para la cirugía o EI por microorganismos de difícil tratamiento.

Ponente: Rafael Luque Márquez
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

¿Qué antibióticos no cree adecuados para su administración domiciliaria **por vía IV**?

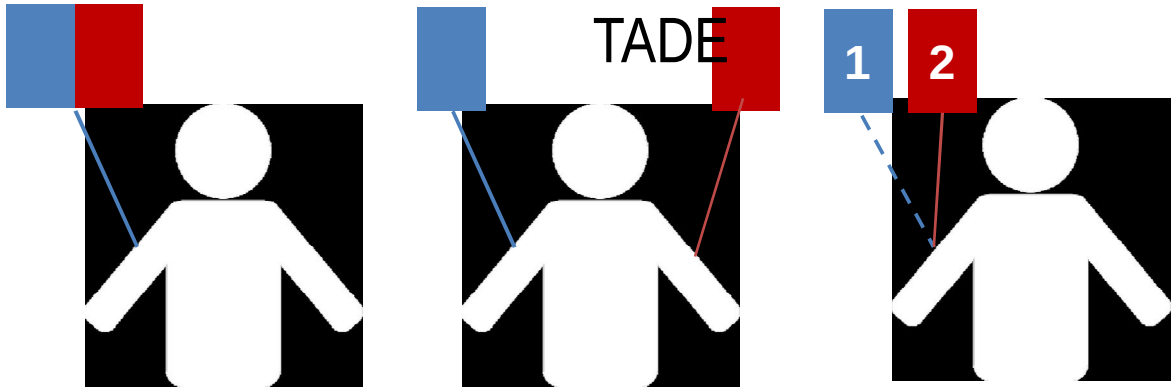
Requisitos para la utilización de antibióticos en TADE:

- estabilidad a Tª ambiente
- modalidad de TADE
- necesidad de combinaciones.

Estabilidad 24h

Estabilidad 8-12h

Alternativas para el uso de una combinación de antibióticos en TADE



Características PK/PD y estabilidad de los antibióticos utilizados en TADE

Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society☆

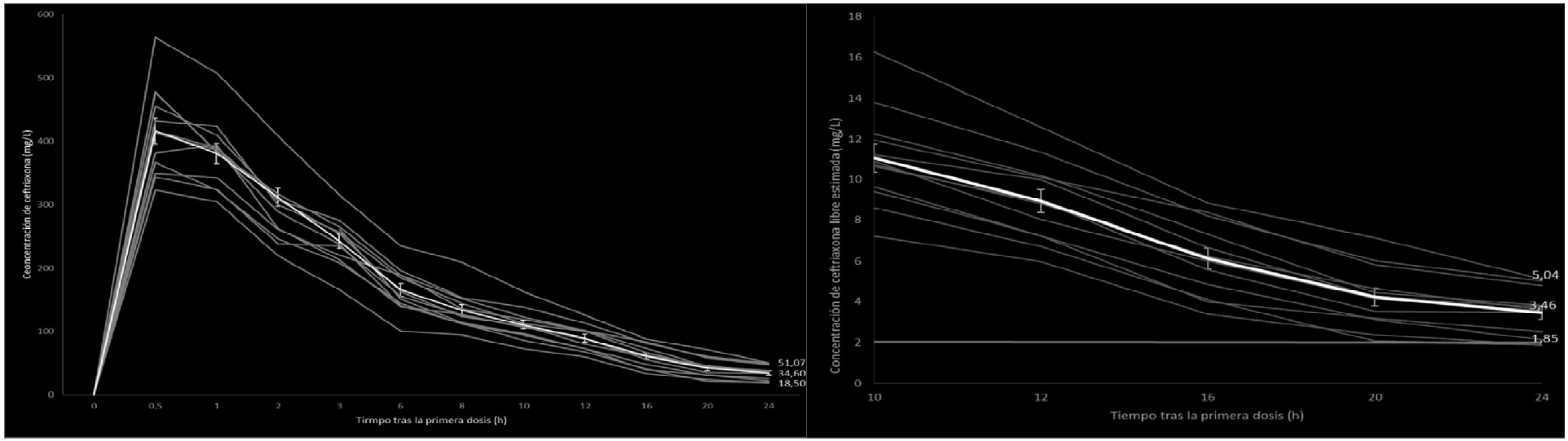
Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;**37(6)**:405–409

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

- ✓ Ampicilina-ceftriaxona (AC) es la combinación más eficaz para la EI por *Enterococcus faecalis* (Fernández-Hidalgo N CID 2013)
- ✓ Para mantener la sinergia entre A-C se necesitan [ceftriaxona] de 2-5 mg/L (Gavaldà J AAC 1999; Liao C-H JAC 2014)

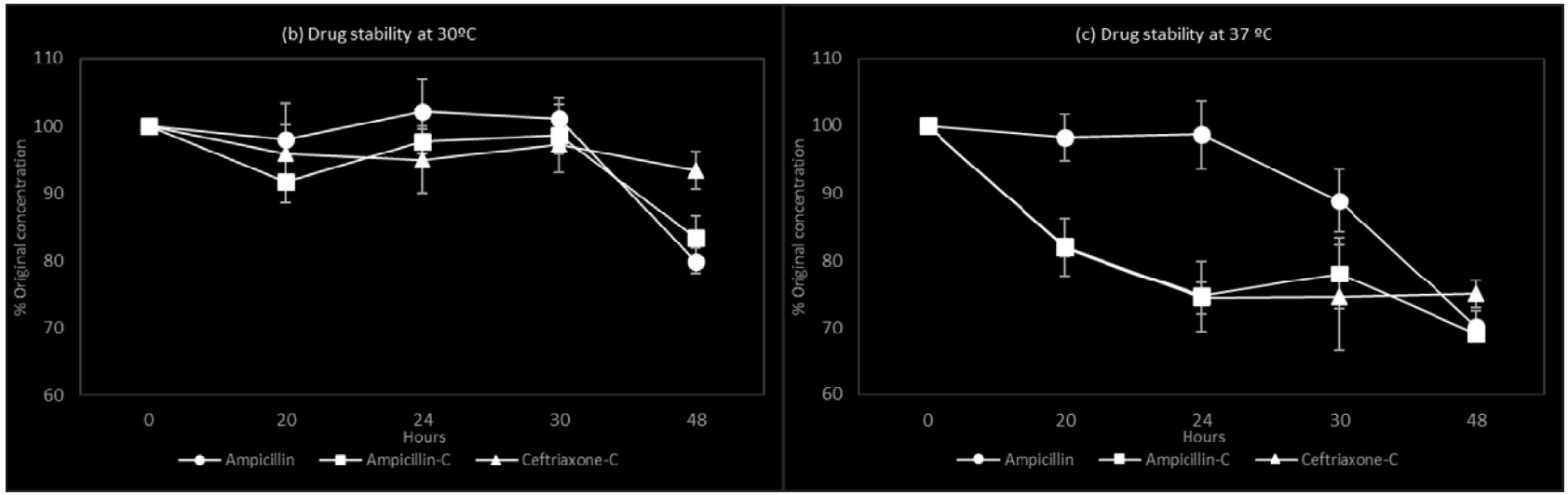
Estudio farmacocinético de ceftriaxona en dosis única vs dos veces al día (Herrera-Hidalgo L et al. SEICAV 2019)

ensayo clínico en fase II, abierto y cruzado, en doce voluntarios sanos



Con 4 g de ceftriaxona en una dosis se alcanzan concentraciones libres estimadas > 2 mg/L durante 20 horas, y en más del 80% de los casos, durante 24 horas

Estabilidad ampicilina y de la combinación ampicilina más ceftriaxona en el tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (Herrera-Hidalgo L (GAEICV-SAEI). XXI Congreso SAEI. Sevilla 2019)



Ampicilina [24g/L] en SSF es estable durante 30 horas entre 25-37ºC.

Es posible usar AC en TADE: 4g de ceftriaxona en dosis única + perfusión en bomba de ampicilina 12g/500 ml SSF durante 24h

Outpatient parenteral antimicrobial therapy in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis *J Clin Pharm Ther.* 2017;1–4.

M. V. Gil-Navarro Pharm, PhD[1] | L. E. Lopez-Cortes MD, PhD[2] | R. Luque-Marquez MD[3]
J. Galvez-Acebal MD, PhD[2] | A. de Alarcon-Gonzalez MD, PhD[3]

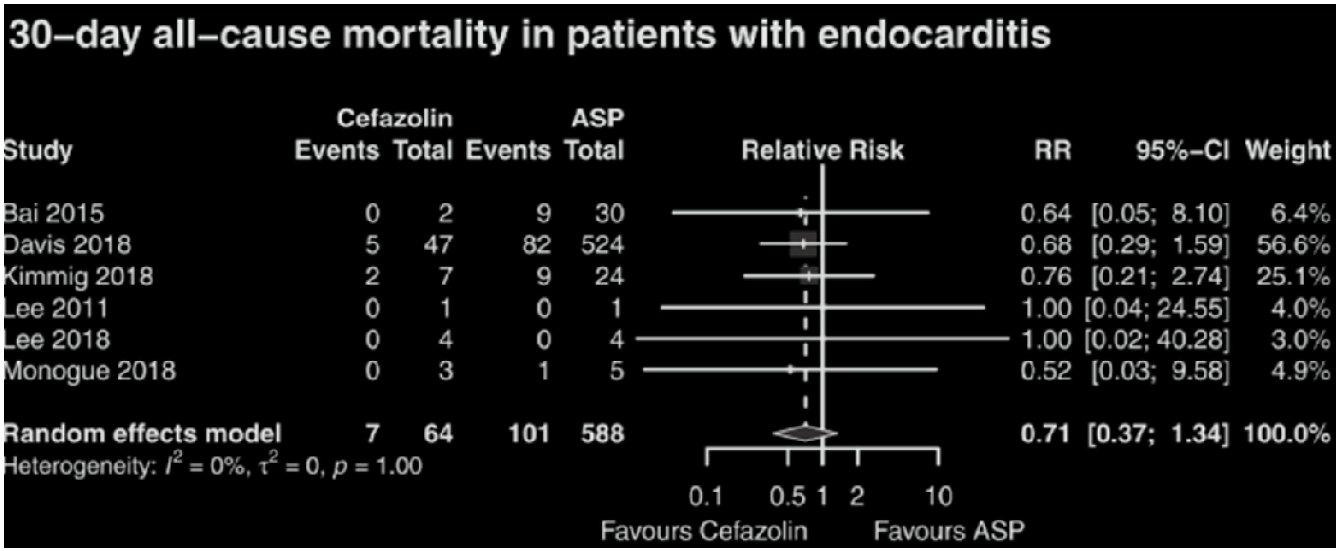
Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain.

Escolà-Vergé L. Int J Antimicrob Agents 2019;53:165-170.

Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia

S. Weis, Clin Microbiol Infect 2019;25:818

Meta-análisis
12 estudios
11.760 pacientes



Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review

International Journal of Antimicrobial Agents 2019 (in press)

171 casos de EI

Arianna Pani[a,e,*], Fabrizio Colombo[b], Francesca Agnelli[b], Viviana Frantellizzi[c], Francesco Baratta[d], Daniele Pastori[d], Francesco Scaglione[a,e]

Conclusiones:

- Ceftriaxona-ampicilina pueden utilizarse en TADE, administrados en una pauta secuencial, para la EI enterocócica.
- Teicoplanina podría ser una alternativa para EI por *E. faecalis* y *E. faecium*.
- Cefazolina puede utilizarse como alternativa a cloxacilina en EI por SAMS con menos nefrotoxicidad.
- Ceftarolina podría en emplearse programas de TADE que utilizan bombas elastoméricas.

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Ponente: Rafael Luque Márquez
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

2. ¿En qué circunstancias y en qué momento es posible convertir un **tratamiento IV en tratamiento oral** en pacientes con EI?

Objetivos del tratamiento antibiótico en EI

- esterilizar la vegetación
- evitar la progresión de la infección a los tejidos perivalvulares
- aclarar la bacteriemia
- tratar las posibles embolias sépticas a distancia

Paradigma del tratamiento antibiótico en la EI:
a) antibióticos (o combinaciones) bactericidas; b) dosis altas; c) por vía intravenosa y d) durante un tiempo prolongado.

Hasta 2019 se han publicado 13 estudios sobre el tratamiento antibiótico oral (TO) de la EI: dos ensayos clínicos, uno de ellos en EI derecha de UDVP, y 11 estudios observacionales. Eficacia: 77-100%.

Mzabi et al (2016) evalúan en TO secuencial en EI menos severas, de etiología predominantemente estreptocócica, con amoxicilina (o combinaciones) y concluyen que no se acompaña de un peor pronóstico ni mayor riesgo de recaídas.

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Autor	Año	Diseño	tipoEI	n.º ptes vo/iv	Microbiología	ATB vo	Tto vo	Cura vo	Mort	Fracaso vo
Schein	1942	ObR	EIVM	81	*Streptococcus* (94%)	Sulfamidas	T	9,8%		
Fiedberg	1953	ObR	EIVN	11		Aureomicina	T			
Campeau	1963	ObR	EVN	10	*S. viridans* 60%	Penicilina vo + SM2	T	805		
Gray	1964	ObR	EIVN	13	*S. viridans* (62%) EI cultivo neg (37%)	Ampicilina o Propicilina + Pb	T	97,5%	0%	2,5%
Phillips	1977	ObR	EIVN	13	*S. viridans* (62%)	Varios	P	100%		
Pichas	1983	ObR	EIVN	11	*S. viridans* (100%)	Ampicilina HD +Pb+ SM2	T	90%		
Chetty	1988	ObP	EIVN	14	*Streptococcus* (60%)	Ampicilina HD +Pb	T	87%		
Dworkin	1989	ObP	EDVN	13	S. aureus (100%)	Ciprofloxacino + Rmp	P	77%		
Stambouilian	1991	EC	EIVN	15/15	*S. viridans* (50%) *S. bovis* (50%)	Ctx 2 sem + Amoxicilina HD 2 sem	P	100%		
Heldman	1996	EC	EDVN	40/45	SAMS 89%; SAMR 5%; SCoN 6%	Ciprofloxacino + Rimp	T	90%		
Demonchy	2011	ObR	EIVN	19/45	*Staphyloccus* spp 32%; *Streptococcus* spp 38%; otros	Quinolona + Lnz Quinolona + Rmp Amoxi	P	100%		
Mazabi	2016	ObR	E VN/P	214/261	*Streptococcus* spp 42%; SCoN 12%; SAMS 12%; enterococo 11%	Amoxicilina (50%) Quinolona + Rmp o Clinda	P	87%	8%	3%
Tissot-Dupont	2019	ObP	EI VN/P	170/171	SAMS 88%; SAMR12%	TMP/SMX + Clindamicina	P		7%	4%
Iversen (POET)	2019	EC	EI VN/P	201/199	*Streptococcus* spp 45.8%; SAMS 23%; enterococo 25%	Amoxicilina, Moxifloxacino, Lnz, Rmp, otros	P	91%	4%	
Bernard RODEO 1		EC	EI VN/P	324	SAMS, SCoN	Levofloxacino + Rifampicina	P			
Bernard RODEO 2		EC	EI VN/P	324	*Streptococcus* spp y enterococo CMI Ampi < 0,5	Ampicilina	P			
Ambriosioni GAMES		EC	EI VN/P	360	Igual al POET	Varios	P			

Ensayo POET (2019): EC de no inferioridad que compara cambiar a TO (201) o continuar TI (199) en EI izquierda, nativas o protésica, estables y sin complicaciones tras 10 días de TI y 7 después de la cirugía.

- Variable resultado: mortalidad, cirugía no programada, embolismo o recidiva.
- Tiempo hasta la inclusión: 17d. TO: combinación de 2 antibióticos (Amox, RMP, LNZ, Moxi). Mediana de TO: 17d.
- La variable resultado se alcanzó en 12,1% TI y 9,1% TO (resultados similares por ITT) por lo que se alcanzó la no inferioridad.

Limitaciones:

- se incluye sólo un 20% de los elegibles
- escasa representación de pacientes ancianos y frágiles
- predominio de EI estreptocócica (45,8%) (ningún caso de EI SAMR)
- predominio de EI nativa (EPP 27%; EMP 10%)
- escasa representación de EI sobre prótesis mecánicas (24%)
- sustitución valvular: EI estreptocócicas (50%), bioprótesis (67,6%) y localización aórtica (41,6%)

Mortalidad a los 3 años: TO 16,4% y 27,1% TI

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Ensayos en curso:

RODEO 1: EI izda por estafilococos multisensibles (SAMS o SCoN): Levo-RMP vs TI

RODEO 2: EI izda por *Streptococcus/Enterococcus* spp (CMI a ampicilina ≤ 0.5 mg/l): amoxicilina oral (1,5-2g/8h) vs TI

OraPAT-IE GAMES trial: EI (estreptococo, SAMS, SCoN, enterococo) TO vs TADE .

Criterios para TO secuencial en EI izquierdas:

- pacientes estables, sin complicaciones, con hemocultivos a 72h negativos
- haber recibido al menos 10 días de TI apropiado y al menos 7 días después de la sustitución valvular
- disponer de un régimen oral efectivo con buena biodisponibilidad
- ETE sin complicaciones 48h antes del cambio
- seguimiento estrecho (dos o tres veces por semana) por E. infecciosas con circuito de derivación y reingreso predefinido.

Las contraindicaciones de TO serían similares a las que se aplican para los programas de TADE.

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Ponente: Rafael Luque Márquez
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

¿Consideraría una opción un **tratamiento completo por vía oral**?

Limitaciones del tratamiento oral en EI (TO)

- ✓ Se utiliza como una estrategia de simplificación después de TI
- ✓ Su eficacia del estaría limitada por el "efecto inóculo"
- ✓ La hospitalización en la primera fase permitiría el diagnóstico precoz y el tratamiento de posibles complicaciones

El **TO exclusivo** se ha usado en cinco estudios restrospectivos y un ensayo clínico para la EI izquierda por *Streptococcus* spp, con dosis altas de ampicilina y una curación superior a 85%, aunque con un número muy reducido de pacientes

Guías IDSA: "Absorption of orally administered antimicrobial agents may be unreliable, and such a strategy is **generally not recommended** as sole therapy for IE"

Guías ESC (alternativo):

a) TMP-SMX 5 sem (tras 1 sem de TI) para EI por *S aureus* MS o MR (IIb,C)

b) b) linezolid ≥8 semanas para EI por *Enterococcus* spp multirresistente (IIa,C);

c) ciprofloxacino como una alternativa a ceftriaxona en EI grupo HACEK

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

- La respuesta al TO en EI por *Streptococcus* spp se explicaría por: alta sensibilidad a penicilina (MIC < 0,12 mg/L) y altas dosis de ampicilina oral utilizadas.
- Amoxiclina: biodisponibilidad > 90% y dosis de 1g/8h se alcanzan concentraciones pico de 16 mg/L y valle de 1,1 mg/L
- Los casos de EI estreptocócica del POET con CMI < 0,1 mg/L se trataron con amoxicilina 1g/6h + rifampicina y ninguno recidivó.
- En el estudio farmacocinético la [amoxicilina] estuvo por encima del parámetro farmacocinético PK/PD > 2 mg/L en el 50% del intervalo de dosis.

Conclusiones:

- El TO exclusivo no sería una opción para la mayoría de los casos de EI.
- Considerar en casos seleccionados:
  - EI válvula nativa por *Streptoccocus* spp con CMI a PEN < 0,125 mg/L, sin disfunción valvular ni complicaciones metastásicas,
  - rápida respuesta al tratamiento (hemocultivos negativos a las 72h).
  - altas dosis de amoxicilina (1g/6h ó 2g/8h) sin patología concomitante que dificulte su absorción
  - mantener el ingreso hospitalario o garantizar un seguimiento diario durante los primeros 7-10 días

SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares