

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Tratamiento Antimicrobiano de la Endocarditis Por *Enterococcus Sp.*, en Pacientes Añosos: Revisión Sistemática.

Antimicrobial Treatment of Endocarditis Due to *Enterococcus Sp.*, in elderly patients: A Systematic Review.

Alumno:
Santos Freitas, Juliana
juliana.santosfreitas@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:
Benchetrit, Andres Guillermo
andresguillermo.benchetrit@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tratamiento Antimicrobiano de la Endocarditis por *Enterococcus sp.*, en Pacientes Añosos: Revisión Sistemática.

Antimicrobial Treatment of Endocarditis Due to *Enterococcus Sp.*, in Elderly Patients: A Systematic Review.

Autores: *Santos Freitas J, Benchetrit Guillermo A.*

Resumen

Introducción: En las últimas tres décadas, especies del género *Enterococcus*. han emergido como importantes agentes etiológicos de infecciones. A pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, la endocarditis infecciosa (EI) sigue teniendo una tasa de mortalidad de 20 – 40% en las últimas tres décadas. Los pacientes añosos son un grupo vulnerable, ya que el diagnóstico en ellos es a menudo difícil debido a características de presentación inespecíficas, y dado que presentan mayor número de comorbilidades, lo que contribuye a resultados adversos. Esta población tiene un riesgo cinco veces mayor de EI que la población adulta general. Aunque el tratamiento óptimo no se ha dilucidado por completo, la terapia de combinación de antibióticos parece tener mejores resultados. Existe una necesidad crítica de investigar nuevas combinaciones de fármacos y explorar su dosificación, para mejorar la eficacia y suprimir la aparición de resistencias. **Material y métodos:** Se emprenderá una estrategia de investigación utilizando la base de datos Medline(a través de PubMed). Se realizará una revisión sistemática. **Resultados:** Entre los estudios seleccionados, 9 (69,2%) estudios utilizaron como tratamiento, Ampicilina más Ceftriaxona o ampicilina más Gentamicina, para el tratamiento de la EI por enterococcus sp., 2 (15,3) estudios hicieron uso de

Daptomicina más Ampicilina más Gentamicina o Ceftriaxona, 1 (7,7%) estudio utilizó el tratamiento Amoxicilina más Gentamicina o Ceftriaxona y posteriormente reemplazando la amoxicilina por Teicoplanina, 1 (7,7%) estudio utilizo Linezolid mas el tratamiento ampicilina gentamicina o ceftriaxona. **Conclusión**: El tratamiento más utilizado para la endocarditis infecciosa por *enterococcos sp.* ha sido una combinación de penicilina más un aminoglucósido durante 4 a 6 semanas. Se requiere más investigaciones para validar el régimen optimo, y nuevos estudios podrían basarse en una estrategia para especificar, si se deben recomendar tratamientos de corta duración para tratar todos los EFIE, o solo para tratar a pacientes que presentan un pronóstico más favorable.
Palabras Clave: Endocarditis; *Enterococcus*; Añosos; Terapia Farmacológica; Agentes anti-bacterianos.

Abstract

Background: In the last three decades, species of the genus *Enterococcus* have emerged as important etiological agents of infections. Despite advances in antimicrobial therapy, IE continues to have a fatality rate of 20-40% in the last three decades. The elderly are a vulnerable group in which diagnosis is often difficult due to nonspecific presentation characteristics and a higher prevalence of comorbidities that contributes to adverse outcomes, this leads to a five times higher risk of IE than the general adult population. The best cure for these infections is seen with antibiotic combination therapy; however, the optimal treatment has not been fully elucidated. There is a critical need to investigate new drug combinations and explore dosing, dose-optimizing strategies, and overall exposure necessary to improve efficacy and suppress the development of resistance. **Material and methods:** a research strategy will be undertaken using the Medline database (through PubMed). **Results:** Among the selected studies, 9 (69.2%) used, Ampicillin plus Ceftriaxone or ampicillin plus Gentamicin, for the treatment of IE due to enterococcus sp., 2 (15.3%) studies used Daptomycin plus Ampicillin plus Gentamicin or Ceftriaxone, 1 (7.7%) study used the treatment Amoxicillin plus Gentamicin or Ceftriaxone and later replacing amoxicillin with Teicoplanin, 1 (7.7%) study used Linezolid plus the treatment ampicillin, gentamicin or ceftriaxone. **Conclusion:** The most widely used treatment for EFIE has been a combination of penicillin plus an aminoglycoside for 4 to 6 weeks. More research is required to validate the optimal regimen, and further studies could be based on a

strategy to specify whether short-term treatments should be recommended to treat all EFIEs, or only to treat patients with a more favorable prognosis. **Keywords:** Endocarditis; *Enterococcus*; Aged; Drug Therapy; Anti-bacterial Therapy

INTRODUCCIÓN

Enterococcus sp. se identificó por primera vez en 1889 y desde entonces se asoció con un número creciente de infecciones, incluida la endocarditis infecciosa por agentes enterocócicos.(1) Esta es una enfermedad subaguda, adquirida en la comunidad, pauci sintomática de origen genitourinario, e está convirtiendo progresivamente en una enfermedad más agresiva, aguda y con mayor frecuencia que ocurre predominantemente en pacientes añosos con una gran carga de comorbilidades y rara vez una identificación clara.(2)

A pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, la EI sigue teniendo una tasa de mortalidad de 20 – 40% en las últimas tres décadas. Aproximadamente el 97% de todos los casos de EI enterococcica son causados por *Enterococcus faecalis*.(3) Representa aproximadamente 80% de los aislados enterocócicos que afectan principalmente a pacientes críticamente enfermos, inmunocomprometidos o de edad avanzada.(4)

El uso de dispositivos implantables ha hecho que su relevancia sea cada vez mayor.(5)

Los ancianos son un grupo vulnerable en el que el diagnóstico es a menudo difícil debido a características de presentación inespecíficas y donde una mayor prevalencia de comorbilidades contribuye a resultados adversos, y tienen un riesgo cinco veces mayor de EI que la población adulta general.(6)

La mejor cura para estas infecciones se observa con la terapia de combinación de antibióticos; sin embargo, el tratamiento óptimo no se ha dilucidado por completo.(7) En estos pacientes que generalmente tienen enfermedades crónicas subyacentes, cáncer, vegetación de la válvula aórtica, recaídas e historia previa de infecciones de tracto urinario o abdominales, con mayor frecuencia que otros tipos de EI, el riesgo de toxicidad es muy alto.(8)

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre las opciones de tratamiento antimicrobiano para la endocarditis por *Enterococcus sp.*, comparando los esquemas terapéuticos disponibles, a fin de evaluar cual genera mayor curación y sobrevida en los pacientes añosos.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sensible en la base de datos electrónica Medline/PubMed entre 1988 y 2021. Los términos Mesh (Medical Subject Heading) de búsqueda utilizados fueron:
"endocarditis", "enterococcus", "aged" y "anti-bacterial agents". En todos los casos se utilizó el operador bouleano "AND" y no se utilizaron filtros.

Población de estudio

Fueron analizados estudios publicados donde participaban pacientes añosos (mayores de 65 años), en tratamiento antimicrobiano para endocarditis infecciosa por *Enterococcus sp.*

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios con pacientes ≥65 años con endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* o

Enterococcus faecium, uso de terapia antimicrobiana combinada y monoterapia. Este estudio se centró en la revisión de estudios con diseño observacionales, retrospectivos e prospectivos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los estudios no relacionado con el tema, duplicados, revisiones, sin datos específicos de la población del estudio, estudios experimentales, estudios no concluidos, revisiones narrativas, estudios de serie de casos y casos y controles.

Entorno

Ámbito de estudio universitario. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana (UAI)

Variables

Las variables medidas y los principales datos recolectados fueron: esquema terapéutico, tiempo de terapéutica, endocarditis infecciosa previa, uso de algún dispositivo cardiaco, intervención quirúrgica, pronóstico, mortalidad (ver tabla 1 en los resultados).

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de todos los estudios seleccionados. Todos los datos fueron extraídos de forma manual. Se expusieron los datos de las variables de cada estudio en tablas de Microsoft Excel 2013 que serán presentadas en los resultados. A partir de esto se obtuvo las medianas y los porcentajes para las variables.

RESULTADOS

Selección de estudios

La estrategia de búsqueda permitió identificar 105 estudios. Después de una selección por títulos y resúmenes fueron descartados 20 estudios. Esos fueron excluidos por no estar relacionados con el tema. Luego se leyeron los 85 estudios, de los cuales 72 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión. Por fin se incluyeron 13 estudios para la revisión sistemática (ver diagrama de flujo en figura 1).



Figura 1: Diagrama de Flujo de la revisión sistemática

JM Pericas y Col. PMID: 29462176	Abdelghani El Rafei y Col. PMID:29969	Thomas de Nadai y Col. PMID: 30809761	Timothy S. y Col. PMID:31424091	Ramos-Martínez y Col. PMID:32745091	**Estudio**
2018	2018	2019	2019	2020	**Año**
España	EE.UU.	Francia	España	España	**País**
1997 - 2013	2008 - 2015	1997 - 2016	2009 - 2012	2008 - 2018	**Años de Estudio**
Cohorte Retrospectivo	Cohorte Retrospectivo	Cohorte Retrospectivo	Multicentrico Prospectivo Cohorte	Cohorte Prospectivo	**Diseño**
78	124	135	433	3.830	**N total de participantes**
78	85	71	21	322	**N Añosos**
A+G= 75 A+C=72	A+G= 70 A+C= 73	67	71	75	**Edad Promedio**
68 - 78	A+G= 67 – 78 A+C= 64 -69	NI	65 - 87	67 - 80	**Rango de Edad**
Masculino A+G=24 A+C=26	Masculino A+G = 50 A+C=15	Masculino 52	Masculino	Masculino 76	**Sexo**
E.faecalis	*E.faecalis*	*E. faecalis*	*E.faecalis*	*E. faecalis*	**Agente**
A. 2 g/4h y **G.** 3mg/kg (hasta 80mg), A 2g/4h y **C.** 2g/ 12h	**A**. 2g cada 4h, **G** 3mg/kg dividido en 2-3 dosis, **C.** 2g cada 12h	ST= **A+G** o **C** 6 semanas. TT= **Teicoplanina** reemplazando **Amoxicilina** en periodo de segumiento	Penicilina o Ampicilina + Aminoglucosido o Ampicilina +Ceftriaxona	A+C 4 semanas A+C 6 semanas	**Esquema Terapéutico**
A+G= 4 y 6 semanas A+C = 4 Y 6	42 días	SR= 42 días. TT= 18 días	43 días	A+C 4 semanas 32 días. A+C 6 semanas 42	**Tiempo de Terapéutica**
33	A+G= 24 A+C=3	NI	Ninguno se sometió a cirugía en el contexto de la infección	14 A+C 4 semanas. 32 A+C 6 semanas.	**Cirugía**
27	43	ST=12 TT=16	21	NI	**Dispositivo Cardiaco**
11	A+G=6 A+C=2	ST=2 TT=6	NI	NI	**EI previa**
4	NI	ST=2 recaídas TT=3	Sin recurrencia en 6 meses	En 6 meses: 2 Recaídas A+C 4 semanas, 3 Recaídas A+C 6	**Pronóstico**
A un ano A+G=10 A+C=11	A un ano A+G=3 A+C=0	ST=22 TT=14	21	A un ano 7 A+C 4 semanas. 15 A+C 6 semanas.	**Mortalidad**

Nuria Fernandez y Col. PMID:23392394	Manuela Carugati y Col. PMID:24080644	Cerón I. y Col. PMID:24532682	JM Pericas y Col. PMID:25040215	Gil-Navarro y Col. PMID:29030859	**Estudio**
2013	2013	2014	2014	2018	**Año**
España	EE.UU.	España	España	España	**País**
2005 - 2011	2008 – 2010	2007 - 2011	1997 - 2011	2012 - 2017	**Años de Estudio**
Cohorte Multicentrico Observacional	Cohorte Prospectivo	Descriptivo Retrospectivo	Cohorte Retrospectivo	Cohorte Retrospectivo	**Diseño**
246	1112	256	620	720	**N total de participantes**
246	52	36	69	42	**N Añosos**
70	65	76	A+G=75 A+C=70	78	**Edad Promedio**
69 - 71	65 - 74	65 - 76	A+G= 68-77 A+C=68-78	76 – 80	**Rango de Edad**
Masculino 206	Masculino 36	Masculino 23	Masculino A+G=22 A+C= 22	Masculino	**Sexo**
E. faecalis	*E. faecalis*	*E.faecalis, E. faecium*	*E.faecalis*	*E.faecalis*	**Agente**
Ampicilina 2 g/4h IV, Ceftriaxona 2g/12h IV, Gentamicina 3mg/kg/dia.	daptomicina 9,2 mg/kg/dia (cohorte A),(Cohorte B) pacientes tto con ampicilina o vancomicina mas un aminuglucosido.	6 PCTS Daptomicina 8,5mg/kg/dia IV. OTRO GRUPO 21 PCTS A+C.	**A** 2g/4h y **G** 3mg/kg/24h, **A** 2 g/4h y **C** 2g/12h	ampicilina (2g/4h) y ceftriaxona (4g cada 24h)	**Esquema Terapéutico**
42 dias	17 dias daptomicina, 31dias ampi+vanco+aminoglucosido	43 dia tto con daptomicina , 32 dias tto con A+C	28 dias valvula nativa, 42 dias para Endocarditis infecciosa complicada	22,5 días	**Tiempo de Terapéutica**
104	30	NI	A+G=30 A+C=15	3	**Cirugía**
61	20	1	23	1	**Dispositivo Cardiaco**
NI	7	5	9	NI	**EI previa**
A+C=3 G=3	NI	NI	5	A un ano sin recurrencia	**Pronóstico**
En 3 meses de seguimiento A+C=13, A+G= 6	En 6 meses= 10	1 TTO DAPT, 9 TTO CON a+c, 1 con tto convencional.	Aun año 19 A+G=9 A+C=10	NI	**Mortalidad**

Tabla 1: NI (no informado); N (numero); Tto (Tratamiento); A+C (ampicilina y ceftriaxona); A+G (ampicilina y gentamicina); ST (tratamiento estándar); TT (tratamiento Teicoplanina).

Estudio	Lars Olaison y Col. PMID:11740702	Joan Gavalda y Col. PMID:17438316	Lauridsen TK y Col. PMID:22431272
Año	2001	2007	2012
País	Suecia	España	Dinamarca
Años de Estudio	1995 - 1999	1995 - 2003	2002 - 2010
Diseño	Estudio Prospectivo	Ensayo Clínico Observacional	Observacional Retrospectivo
N total de participantes	1127	43	550
N Añosos	93	17	275
Edad Promedio	74	66	69
Rango de Edad	65 - 74	65 - 68	67 - 72
Sexo	Masculino 72	Masculino 28 Femenino 15	Masculino 394
Agente	*E. faecalis*	*E. faecalis*	*E.faecalis*
Esquema Terapéutico	Ampicilina + betalactamas a 58 pcts, atb inibidor de pared celular (betalactama 39 pct, vancomicina 9 pacts, beta e vanco 27 pcts)+ aminoglucosido	ampicilina IV 2g cada 4h, Ceftriaxona IV 2g cada 12h	38 Linezolid 600mg/12h IV. 512 pcts tto convencional.(penicilina, gentamicina, vancomicina, meronen,ciprofluoxaxina).
Tiempo de Terapéutica	42 dias	42 dias	solo Linezolid mediana 16 dias, mediana 25 dias
Cirugía	NI	2	Tto ST (A+C=56) (A+G=37)
Dispositivo Cardiaco	27	18	141
EI previa	21	NI	39
Pronóstico	7 semanas posteriores al fin del tto= 3 recaídas	A los 3 meses = 2 recaídas	A los 3 meses TTO Linezolid= 1 recaída Tto ST=17 recaídas
Mortalidad	15 muertes durante el tto.	12 Muertes durante Tto.	A un ano 10 muertes

Datos recolectados

Se incluyeron 13 estudios, un total de 1.407 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Las características principales de los estudios analizados se muestran en la tabla 1

Síntesis de Resultados

Resultados Demográficos de los estudios incluidos

Rango de año de publicación: 2001 – 2020

Número total de participantes: 9.398

Número de añosos: 1407

Edad promedio de los participantes: 65,78 años

Resultados de las variables

Entre los 13 estudios seleccionados, 9 (69,2%) utilizaron, Ampicilina más Ceftriaxona o ampicilina más Gentamicina, para el tratamiento de la EI por *enterococcus sp.*, 2 (15,3%) estudios hicieron uso de Daptomicina mas Ampicilina más Gentamicina o Ceftriaxona, 1 (7,7%) estudio utilizo Amoxicilina más Gentamicina o Ceftriaxona y posteriormente reemplazando la amoxicilina por Teicoplanina, 1 (7,7%) estudio utilizo Linezolid mas el tratamiento ampicilina gentamicina o ceftriaxona. Con la mediana de 42 días de tratamiento.

Entre el total de 1,407 añosos, 383(27,2%) requirieron procedimiento quirúrgico cardiaco. 411 (29,2%) pacientes usaban algún tipo de dispositivo implantado en el corazón.

Fueron identificados 108(7,7%) pacientes con endocarditis previa al episodio de EIEF Endocarditis Infecciosa por *E.faecalis,* ese agente etiológico estuvo presente en todos los estudios seleccionados.

Se evidencio recaída pos finalización del tratamiento en 48 pacientes, de esos 25(52%) de los pacientes tuvieron recaídas en 6 meses de seguimiento, 20(41%) pacientes tuvieron recaídas pos 3 meses de finalizado el tratamiento y 3(6,2%) pos 2 meses de finalizado el tratamiento.

La soma de la mortalidad indicada en los estudios, fue de 199 muertes de esas 143(71%) un ano pos tratamiento, 10(5%) muertes seis meses pos finalizado el tratamiento, 19(9,5%) tres meses de seguimiento de finalizado el tratamiento e 27(13,5%) muertes durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio, a través de una revisión sistemática de la literatura, fue evaluar opciones de tratamientos antimicrobianos para endocarditis por *enterococcus* en los pacientes añosos.

Las infecciones cardíacas debidas a enterococos propone desafíos cuanto la terapéutica, a causa de necesitar utilizar una terapia sinérgica para lograr buenos resultados. La edad avanzada del paciente combinada con múltiples comorbilidades sumadas con la EI enterocócica han demostrado que la población de añosos está más debilitada y propensa.

El tratamiento de la EI enterocóccica sigue siendo un desafío, dada la producción de biopelíículas y a la reducción de opciones de tratamiento debido a la aparición de resistencia a los medicamentos y los perfiles de efecto secundarios de los aminoglucósidos .(3)

El tratamiento antimicrobiano más utilizado para la EI por enterococos ha sido una combinación de penicilina más un aminoglucósido administrado por vía parenteral durante 4 a 6 semanas.(9) La antibioticoterapia prolongada es

el pilar del tratamiento de la EI, independientemente de la indicación y el momento de la cirugía.(6)

La eficacia de Ampicilina más Ceftriaxona administrada durante 6 semanas parece similar y más segura que la de Ampicilina más Gentamicina administrada durante 4 a 6 semanas según recomendaciones para el tratamiento de endocarditis infecciosa por *Enterococcus sp.*, Ampicilina más Ceftriaxona es el régimen preferido.(10)

Estudios recientes han demostrado que un régimen de ampicilina parenteral más ceftriaxona es igualmente eficaz para el tratamiento de Enterococcus faecalis IE y tiene el beneficio adicional de seguridad de un menor riesgo de toxicidad. (9) Sin embargo, 6 semanas de tratamiento con A + C no condujeron a peores resultados que los obtenidos con el régimen estándar A + G para EFIE. Debido a que el número de pacientes tratados con 4 semanas de A + C es pequeño, no podemos recomendar el régimen de 4 semanas de A + C hasta que se disponga de más datos sobre su eficacia.(10)

En el estudio de Ceron et.al, ellos advierten contra la selección de daptomicina como terapia única para el tratamiento de la endocarditis por enterococos. Se necesitan estudios prospectivos para definir su papel potencial en combinación con otros fármacos.(11)

En los estudios que hicieron uso de la teicoplanina para la endocarditis infecciosa por *Enterococcus sp.,* fue como terapia de continuación para los pacientes que presentaron efectos secundarios a la penicilina, o en pacientes ambulatorios.

La teicoplanina en pacientes seleccionados después de una fase inicial de 2 semanas de tratamiento estándar (amoxicilina combinada con gentamicina o ceftriaxona en dosis altas) representa una alternativa, particularmente para la terapia ambulatoria y se debe tener precaución en casos de endocarditis de válvula protésica.(12)

Existe una necesidad crítica de investigar nuevas combinaciones de fármacos y explorar la dosificación, estrategias que optimizan la dosis y la exposición general necesarias para mejorar la eficacia y suprimir la aparición de resistencias.(7)

La principal limitación de esa revisión sistemática, es la muestra que tiene un número pequeño de estudios, lo que dificulta identificar las diferencias más significativas entre las opciones de tratamiento. Se observó que los tratamientos en determinados momentos sufrían cambios, por las circunstancias criticas del paciente añoso, las comorbilidades, y complicaciones por la toxicidad.

Se requiere más investigaciones para validar resultados, y definir el régimen óptimo. Queda demostrado que terapéuticas sinérgicas tuvieron menos recaídas, es necesario aclarar cual tratamiento antimicrobiano genera mejor pronóstico y sobrevida en pacientes añosos. Finalmente destacar que se requieren estudios para definir si los tratamientos de corta duración deberían usarse en todas endocarditis infecciosas por *enterococcus sp.,* o solo para tratar a pacientes que presentan un pronóstico más favorable.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Declaramos que en esta revisión sistemática no hubo conflictos de interés por parte de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leone S, Noviello S, Esposito S. Combination antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis due to enterococci. Infection. junio de 2016;44(3):273–81.

2. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. J Am Coll Cardiol. el 11 de febrero de 2020;75(5):482–94.

3. Suzuki H, Carlson JR, Matsumoto E. Treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis with penicillin G plus ceftriaxone. Infect Dis Lond Engl. febrero de 2020;52(2):135–8.

4. Jiménez Toro I, Rodríguez CA, Zuluaga AF. [Effectiveness of the antibiotic combinations for enterococcal infections treatment: a critical review]. Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia. octubre de 2019;36(5):556–64.

5. Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, González-López JJ, Bartolomé R, et al. Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain. Int J Antimicrob Agents. febrero de 2019;53(2):165–70.

6. Ursi MP, Durante Mangoni E, Rajani R, Hancock J, Chambers JB, Prendergast B. Infective Endocarditis in the Elderly: Diagnostic and Treatment Options. Drugs Aging. febrero de 2019;36(2):115–24.

7. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. el 2 de julio de 2018;67(2):303–9.

8. Gil-Navarro MV, Lopez-Cortes LE, Luque-Marquez R, Galvez-Acebal J, de Alarcon-Gonzalez A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Enterococcus faecalis infective endocarditis. J Clin Pharm Ther. abril de 2018;43(2):220–3.

9. Oh TS, Le K, Baddour LM, Sohail MR, Vikram HR, Hernandez-Meneses M, et al. Cardiovascular implantable electronic device infections due to enterococcal species: Clinical features, management, and outcomes. Pacing Clin Electrophysiol PACE. octubre de 2019;42(10):1331–9.

10. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, et al. Changes in the treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. diciembre de 2014;20(12):O1075-1083.

11. Cerón I, Muñoz P, Marín M, Segado A, Roda J, Valerio M, et al. Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5 year comparison with conventional therapy. J Antimicrob Chemother. junio de 2014;69(6):1669–74.

12. De Nadaï T, François M, Sommet A, Dubois D, Metsu D, Grare M, et al. Efficacy of teicoplanin monotherapy following initial standard therapy in Enterococcus faecalis infective endocarditis: a retrospective cohort study. Infection. junio de 2019;47(3):463–9.

13. Ramos-Martínez A, Pericàs JM, Fernández-Cruz A, Muñoz P, Valerio M, Kestler M, et al. Four weeks versus six weeks of ampicillin plus ceftriaxone in Enterococcus faecalis native valve endocarditis: A prospective cohort study. PloS One. 2020;15(8):e0237011.

14. El Rafei A, DeSimone DC, Narichania AD, Sohail MR, Vikram HR, Li Z, et al. Comparison of Dual β-Lactam therapy to penicillin-aminoglycoside combination in treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis. J Infect. noviembre de 2018;77(5):398–404.

15. Pericàs JM, Cervera C, Moreno A, Garcia-de-la-Mària C, Almela M, Falces C, et al. Outcome of Enterococcus faecalis infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. PloS One. 2018;13(2):e0192387.

16. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. diciembre de 2013;57(12):6213–22.

17. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. mayo de 2013;56(9):1261–8.

18. Lauridsen TK, Bruun LE, Rasmussen RV, Arpi M, Risum N, Moser C, et al. Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. octubre de 2012;31(10):2567–74.

19. Gavaldà J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med. el 17 de abril de 2007;146(8):574–9.

20. Olaison L, Schadewitz K, Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. el 15 de enero de 2002;34(2):159–66.