



**Departamento de Estomatología  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**Tesis Doctoral**

**EVALUACIÓN DE UNA NUEVA PAUTA DE PROFILAXIS ANTIMICROBIANA  
PARA PREVENIR BACTERIEMIAS SECUNDARIAS A LA PRÁCTICA DE EXODONCIAS**



**F. Javier Álvarez Álvarez  
Santiago de Compostela, 2014**





El **Dr. Pedro Diz Dios**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

El **Dr. Miguel Castro Ferreiro**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

El **Dr. Javier Fernández Feijoo**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

**HACEN CONSTAR:**

Como Directores de la Tesis Doctoral que lleva por título **“EVALUACIÓN DE UNA NUEVA PAUTA DE PROFILAXIS ANTIMICROBIANA PARA PREVENIR BACTERIEMAS SECUNDARIAS A LA PRÁCTICA DE EXODONCIAS”**, realizada por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Francisco Javier Álvarez Álvarez, que cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el oportuno Tribunal para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.

*Dr. Pedro Diz Dios*

*Dr. M. Castro Ferreiro*

*Dr. J. Fernández Feijoo*

*D. F.J. Álvarez Álvarez*

Santiago de Compostela, marzo de 2014



*“Es muy común recordar que alguien nos debe agradecimiento, pero es más común no pensar en quienes le debemos nuestra propia gratitud”.*

*Johann Wolfgang Goethe*



A mis Padres

A mi esposa Belén y a mis hijos Javier e Inés

Gracias por el apoyo y comprensión que me brindasteis



## Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a los Directores de este trabajo, los Drs. Pedro Diz, Javier F. Feijoo y Miguel Castro, del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela, así como a las siguientes personas e instituciones cuya participación ha sido imprescindible para su elaboración:

Dr. Maximiliano Álvarez del Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Xeral-Cíes (Vigo), que realizó el análisis microbiológico de los hemocultivos.

Dr. Juan Medina del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de Conxo-CHUS (Santiago de Compostela), responsable de las sesiones de anestesia general a las que se sometieron los participantes en el estudio.

Al Grupo Interdisciplinar de Bioestadística -GRID[ECMB]- del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Santiago de Compostela, que realizó el análisis estadístico de los resultados.

Al Dr. Jacobo Limeres, Director del Departamento de Estomatología, y a todos los integrantes de la Unidad de Pacientes Especiales, sin cuya ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A los Drs. Inmaculada Tomás y Mario Barbosa, cuyas tesis doctorales han inspirado el planteamiento de este trabajo y permitido reproducir el procedimiento metodológico.



# ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
1.1. Justificación .....	17
1.2. Objetivos .....	23
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>25</b>
2.1. Los antimicrobianos en la prevención de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Recuerdo histórico .....	27
2.2. Endocarditis infecciosa.....	34
2.2.1. Definición .....	34
2.2.2. Endocarditis infecciosa, estreptococos y fiebre reumática.....	35
2.2.3. Etiopatogenia.....	41
2.2.4. Microbiología de la endocarditis infecciosa.....	47
2.2.5. Bacterias orales y endocarditis infecciosa.....	52
2.3. Endocarditis infecciosa y bacteriemias de origen oral.....	56
2.4. Pautas de profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa .....	61
2.4.1. Evolución de las pautas de profilaxis.....	61
2.4.2. Detractores de la profilaxis antibiótica.....	63
2.4.3. La propuesta del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido.....	65
2.5. Antibióticos para prevenir la endocarditis infecciosa y las bacteriemias de origen odontogénico.....	67
2.6. La búsqueda de antibióticos alternativos para prevenir las bacteriemias de origen odontogénico.....	72

<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>77</b>
3.1. Selección del grupo de estudio .....	79
3.2. Determinación del estado de salud oral .....	82
3.3. Características de la anestesia .....	84
3.4. Recogida de muestras y análisis microbiológico de los hemocultivos .....	85
3.5. Análisis estadístico.....	88
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>91</b>
4.1. Características generales de los grupos de estudio y del procedimiento odontológico .....	93
4.2. Prevalencia, duración y etiología de las bacteriemias en el grupo control.....	95
4.3. Prevalencia, duración y etiología de las bacteriemias en los grupos: amoxicilina, clorhexidina, amoxicilina-ácido clavulánico y amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina...	97
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>105</b>
5.1. Controversias actuales sobre la profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana .....	107
5.2. Bacteriemia basal .....	111
5.3. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo control.....	113
5.4. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo amoxicilina.....	117
5.5. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo clorhexidina.....	118
5.6. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo amoxicilina- ácido clavulánico .....	121
5.7. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo amoxicilina- ácido clavulánico-clorhexidina.....	126
5.8. Limitaciones del estudio.....	127

**6. CONCLUSIONES .....129**

**7. BIBLIOGRAFÍA.....133**





## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.</b> Profilaxis antibiótica para procedimientos odontológicos antes de la incorporación de la amoxicilina (American Heart Association) .....	32
<b>Tabla 2.</b> Relación entre patrones de hemólisis y grupo de Lancefield, en los estreptococos patógenos más frecuentes .....	39
<b>Tabla 3.</b> Factores predisponentes y formas de presentación clínica de la endocarditis infecciosa .....	43
<b>Tabla 4.</b> Presentación clínica de la endocarditis infecciosa.....	45
<b>Tabla 5.</b> Caracterización de estreptococos del grupo viridans .....	49
<b>Tabla 6.</b> Microbiología de la endocarditis infecciosa.....	51
<b>Tabla 7.</b> Principales especies bacterianas presentes en la cavidad oral.....	53
<b>Tabla 8.</b> Eficacia de la amoxicilina en la prevención de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos.....	70
<b>Tabla 9.</b> Índices aplicados para determinar el estado de salud oral.....	83
<b>Tabla 10.</b> Distribución de los pacientes de los diferentes grupos de estudio en función de su estado de salud oral.....	94
<b>Tabla 11.</b> Identificación de los aislamientos bacterianos obtenidos en los hemocultivos positivos del grupo control (n= 98) .....	96

<b>Tabla 12.</b> Identificación de los aislamientos bacterianos obtenidos en los hemocultivos positivos del grupo amoxicilina (n= 28) .....	98
<b>Tabla 13.</b> Identificación de los aislamientos bacterianos obtenidos en los hemocultivos positivos del grupo clorhexidina (n= 57) .....	100
<b>Tabla 14.</b> Prevalencia de bacteriemiias en condiciones basales, a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora post- exodoncia, en los pacientes del grupo control y en los que recibieron profilaxis antibiótica o antiséptica...	103
<b>Figura 1.</b> Patogenia de la endocarditis infecciosa .....	44
<b>Figura 2.</b> Estructura química del anillo penicilánico.....	67
<b>Figura 3.</b> Estructura química de la amoxicilina .....	69
<b>Figura 4.</b> Temporalización de la recogida de las muestras sanguíneas para el procesamiento microbiológico.....	86
<b>Figura 5.</b> Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina .....	97
<b>Figura 6.</b> Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con clorhexidina ....	99
<b>Figura 7.</b> Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina- ácido clavulánico .....	101
<b>Figura 8.</b> Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina- ácido clavulánico-clorhexidina .....	102



# 1.

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



## 1.1. Justificación

La infección del torrente circulatorio es una complicación indeseable de las prácticas médicas invasivas. Durante la manipulación de los tejidos existe un riesgo potencial de introducir en la sangre inóculos microbianos procedentes del entorno, o de un órgano infectado por flora patógena o comensal.

Se consideran prácticas médicas invasivas aquellas técnicas diagnósticas y/o terapéuticas que requieren el acceso a una cavidad o la interrupción de las funciones normales del cuerpo. Se incluyen en este apartado todos los tipos de cirugía, algunos procedimientos dentales, la endoscopia, los cateterismos y los sondajes (Anderson y Massur, 1983).

Las complicaciones infecciosas asociadas a las prácticas médicas invasivas del entorno hospitalario adquieren características específicas que se enmarcan dentro de la definición de Infección Nosocomial, una entidad que por su mayor trascendencia ha acaparado el interés de numerosos estudios, aunque resulta más apropiado por extensivo el término *Infección Relacionada con la Atención Sanitaria* (IRAS) (Burke, 2003), ya que aglutina a todas las infecciones que se producen en el transcurso de cualquier procedimiento médico.

La IRAS se define como una infección que ocurre durante un procedimiento en medio hospitalario o en cualquier otra instalación sanitaria, que no era manifiesta y que no se estaba incubando en el momento de la admisión. Este término engloba las infecciones adquiridas en el hospital o en cualquier otro

establecimiento en el que el paciente reciba cuidados de salud, y también las infecciones ocupacionales del personal sanitario (Bagheri Nejad et al, 2011).

En el contexto médico actual son muchos los factores que propician las IRAS y entre ellos cabe destacar: la disminución de la inmunidad de los pacientes, la incorporación de nuevas técnicas invasivas, el aumento de las resistencias bacterianas, además de otros como la presión asistencial hospitalaria, y las deficiencias en la vigilancia y el control de las enfermedades infecciosas (Corrales-Fernández et al, 2011).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alienta a los estados miembros a incrementar la seguridad en la asistencia sanitaria a través de la investigación de los factores de riesgo y de la implantación de protecciones eficaces durante las intervenciones sanitarias (World Health Assembly Resolution, 2002).

Las infecciones del torrente circulatorio se incluyen entre las IRAS más frecuentes y suelen estar relacionadas con el uso de dispositivos intravasculares, aunque también se producen con cierta frecuencia durante los procedimientos de cirugía menor (Carmichael et al, 1996). El ejercicio de la Odontología constituye un entorno peculiar dentro de la asistencia sanitaria. Los tratamientos odontológicos se llevan a cabo de forma rutinaria en medio extrahospitalario e incluyen variados procedimientos invasivos sobre tejidos colonizados por abundante flora bacteriana que pueden promover el ingreso de inóculos en el torrente circulatorio.

Una infección focal es una infección generalizada o localizada causada por la diseminación de microorganismos o de sus productos tóxicos desde un foco de infección primitivo. Hace más de un siglo se sugirió que la cavidad oral podía constituir el origen de una infección focal, fundamentalmente por la propagación de las bacterias orales por vía hematógica cuando éstas alcanzan el torrente circulatorio (bacteriemia).

La teoría de la infección focal ha pasado por períodos de apogeo y de decadencia. En las primeras décadas del siglo XX, Frank Billings (Billings, 1916) y su pupilo Edward Rosenow (Rosenow, 1921) fueron sus más fervientes defensores; fundamentándose en estudios de experimentación animal, sugirieron que las bacterias orales presentaban afinidad patógena por determinadas estructuras del organismo (“Teoría de la localización electiva”) y que, en determinadas circunstancias, las bacterias orales podían alterar sus características genotípicas (“Teoría de la transmutación bacteriana”). Sus detractores argumentaban que no se habían identificado los agentes infecciosos responsables, que las infecciones focales aparecían incluso en pacientes a los que se habían practicado extracciones dentales seriadas (“edentulismo terapéutico”), y que el curso clínico de los pacientes que conservaban sus dientes era similar al de los edéntulos. En 1935, Okell y Elliott (Okell and Elliott, 1935) fueron los primeros investigadores que evaluaron el desarrollo de bacteriemias en pacientes sometidos a exodoncias bajo anestesia general, detectando un 61% de hemocultivos positivos a los 5 minutos de finalizar el procedimiento. En las dos décadas

posteriores, se observó un resurgimiento de la teoría de la infección focal, avalada por numerosos casos clínicos y estudios epidemiológicos sobre endocarditis infecciosa (EI) de probable origen oral, así como por numerosas investigaciones sobre bacteriemias secundarias a exodoncias, consideradas como un factor iniciador, precursor o precipitante de las lesiones que se observan en ciertas formas de endocarditis.

Aunque la infección focal de origen oral puede afectar a cualquier órgano de la economía, la EI se considera la entidad más relevante en base a su prevalencia, y elevada morbimortalidad. La incidencia de EI se estima en 3-10 episodios/100.000 habitantes por año. Se calcula que la cavidad oral representa el portal de entrada del microorganismo responsable en el 14-20% de los casos (Knirsch et al, 2005). Esta estimación ha sido criticada por algunos investigadores, argumentando que en los pacientes con valvas infectadas en las que se aíslan bacterias que habitualmente colonizan la cavidad oral, no siempre hay un antecedente de manipulación odontológica; además, la evidencia sobre la concordancia genética de las bacterias aisladas en las válvulas cardíacas, el torrente circulatorio y la cavidad oral en pacientes con EI es escasa. En este sentido, el primer trabajo en el que se demostró el origen oral de dos casos de EI se publicó en 1995; en ese estudio, se comprobó la identidad genética que compartían los aislamientos bacterianos obtenidos simultáneamente en muestras de sangre periférica y en la cavidad oral, aplicando técnicas de biología molecular (Fiehn et al, 1995).

Tradicionalmente, se ha recomendado la administración de profilaxis antibiótica previa a la manipulación odontológica invasiva en los pacientes considerados de riesgo. No obstante, se carece de evidencias científicas que avalen la eficacia de dicha profilaxis en la prevención de la EI relacionada con la manipulación dental. Además, algunos autores excluyen a los procedimientos odontológicos de entre los factores precipitantes de EI de origen oral, por considerar que las bacteriemias transitorias que se producen durante actividades cotidianas como el cepillado dental o la masticación, podrían tener mayor significación en la etiopatogenia de la EI (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008).

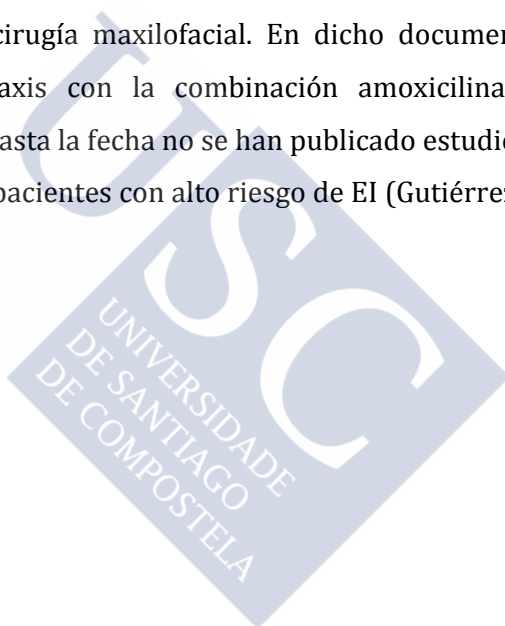
En la actualidad, el debate se centra en tipificar los pacientes de riesgo y en determinar los procedimientos dentales que entrañen un mayor peligro de desencadenar una EI, con el fin de limitar la necesidad de administrar profilaxis y de minimizar la morbilidad asociada al empleo de antibióticos (Lockhart et al, 2011).

La amoxicilina continúa siendo el fármaco de elección para prevenir las bacteriemias de origen oral en los pacientes que no son alérgicos a los betalactámicos. La amoxicilina reduce significativamente las bacteriemias provocadas por la manipulación dental, si bien no anula la posibilidad de que éstas se produzcan (Diz Dios et al, 2006).

Algunos autores promueven la administración de colutorios antisépticos para el control de las bacteriemias secundarias al tratamiento odontológico, y recomiendan el uso combinado de

antibióticos y de enjuagues antisépticos de forma preoperatoria, para reducir la frecuencia y la intensidad de las bacteriemias durante los procedimientos dentales (Gould et al, 2006)

En 2006, representantes de la Sociedad Española de Quimioterapia y de 8 Sociedades Científicas del ámbito de la Odontología, publicaron un documento de consenso en el que se definieron los pacientes considerados “de riesgo” de complicaciones infecciosas subsiguientes a procedimientos odontológicos y de cirugía maxilofacial. En dicho documento se abogó por la profilaxis con la combinación amoxicilina-ácido clavulánico, aunque hasta la fecha no se han publicado estudios que avalen su eficacia en pacientes con alto riesgo de EI (Gutiérrez et al, 2006).



## 1.2. Objetivos

- Corroborar la eficacia de la administración profiláctica de amoxicilina para prevenir las bacteriemias post-exodoncia.
- Evaluar la eficacia de la administración profiláctica de amoxicilina-ácido clavulánico para prevenir las bacteriemias post-exodoncia.
- Evaluar la eficacia de la administración profiláctica de amoxicilina-ácido clavulánico combinada con un colutorio de clorhexidina para prevenir las bacteriemias post-exodoncia.







# 2.

## INTRODUCCIÓN



## 2.1. Los antimicrobianos en la prevención de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Recuerdo histórico

A mediados del siglo XIX, los ingresos hospitalarios constituían un factor principal en la aparición y la expansión de las infecciones. Los hospitales estaban concebidos como un conjunto de salas en las que se entremezclaban enfermos de distinta índole en condiciones insalubres, lo que facilitaba la transmisión de microorganismos. Los pacientes solían desarrollar “fiebre postoperatoria y drenaje purulento de la herida quirúrgica” y, con frecuencia, la infección progresaba hacia la sepsis, de modo que la mortalidad por cirugía mayor podía superar el 50% (Wells, 1877), una situación reconocida por los médicos y cirujanos con el término genérico de *gangrena hospitalaria* (Cohen, 1999).

El descubrimiento de la anestesia facilitó la programación de la cirugía, con el consiguiente aumento del número de ingresos hospitalarios. La infraestructura sanitaria de la época y la carencia de los conocimientos necesarios para abordar esta nueva situación, provocaron un incremento inusitado de las infecciones nosocomiales.

*“En 1846 se llevó a cabo la primera operación bajo anestesia general en el Hospital de Boston y al año siguiente Sir James Simpson ensayó el uso de cloroformo. La aniquilación del horrible dolor que transformaba una operación del pasado en un acto espantoso, y restringía cualquier operación a la categoría de urgencia, aparentemente abría una nueva era para la cirugía, pero dentro de*

*los hospitales la nueva bendición trajo consigo su propio fracaso. Se realizaban más operaciones para afrontar los problemas, pero la terrible gangrena se dispersó en las salas de hospitales con renovada furia.”*

*Wrench, 1927*

El ginecólogo húngaro Ignác Fülöp Semmelweiss (1818-1865) fue el primero en establecer la importancia de las medidas de higiene para la prevención de las infecciones hospitalarias. Semmelweiss observó que la incidencia de infección puerperal era mayor en los partos realizados por los médicos y estudiantes de su hospital, que en los partos asistidos por las matronas. Como resultado de sus indagaciones, demostró que las infecciones estaban relacionadas con la contaminación derivada de la manipulación de cadáveres en la sala de autopsias contigua e impuso la obligación del lavado sistemático de las manos del personal sanitario antes de acceder a los paritorios, consiguiendo una drástica disminución de la incidencia de infecciones puerperales (Best y Neuhauser, 2004).

El cirujano británico Joseph Lister (1827-1912) fue pionero en implantar el uso de antisépticos en el tratamiento tópico de las heridas, en la limpieza del instrumental de los quirófanos y en el saneamiento de las instalaciones (Lister, 1867). La implementación de sus medidas generales de asepsia tuvo como resultado inmediato una reducción significativa de la mortalidad por infecciones nosocomiales dentro del entorno hospitalario (Patrick y Smelt, 1977). Durante años, la antisepsia fue aplicada de forma

empírica en espera de que la ciencia desentrañara los mecanismos patogénicos de la infección de la herida.

*“La gangrena ocurre en heridas y úlceras dentro de los hospitales, cuyo aire está viciado por la acumulación de pacientes y de alguna otra circunstancia.”*

*Dringlison, 1874*

El gran avance en el conocimiento de las enfermedades transmisibles se produjo durante la segunda mitad del siglo XIX, como consecuencia de las rivalidades científicas de la escuela francesa de Louis Pasteur y de la alemana encabezada por Robert Koch. Sus investigaciones confluyeron en la “Teoría Microbiana de la Enfermedad”, que establece el carácter transmisible de las infecciones y determina que los microorganismos son la causa fundamental de las enfermedades infecciosas. Los promotores de esta teoría microbiana instauraron las bases científicas de la Microbiología, encauzando el posterior descubrimiento de vacunas, antisépticos y antibióticos.

*El descubrimiento del bacilo de la tuberculosis como causa de la enfermedad fue anunciado en la Reunión Mensual de la Sociedad de Fisiología de Berlín una tarde del 24 de Marzo de 1882. El artículo de Koch se titulaba simplemente “Ueber Tuberculose” (Sobre Tuberculosis). Paul Ehrlich recordó más tarde este evento como el suceso científico más importante de su vida...*

*Los postulados de Koch son los principios que establecen la relación entre microbios y enfermedad, aunque en este primer artículo no se presentaron formalmente tal y como se conocen hoy en día. La primera aparición detallada de los postulados apareció 7 años más*

*tarde en un artículo titulado "Ueber Bak-teriologische Forschung" (Sobre Investigación Bacteriológica), que Robert Koch presentó en el Congreso Médico Internacional celebrado en Berlín en 1890.*

*Krause, 1984*

A comienzos del siglo XX, los antisépticos eran los únicos agentes antimicrobianos reconocidos. El éxito de Lister con el fenol condujo al desarrollo de nuevos antisépticos (iodoformo, cloroformo, solución de Dakin y otros), pero la farmacopea carecía de compuestos químicos con actividad microbicida de toxicidad suficientemente reducida como para permitir su administración por vía sistémica.

El primer quimioterápico útil para combatir las enfermedades infecciosas fue el salvarsán, un compuesto arsenical eficaz contra la sífilis. Paul Ehrlich anunció su descubrimiento el 31 de Agosto de 1910 iniciando una fructífera etapa en el desarrollo de la farmacología (Calvo, 2006). El salvarsán fue el precedente de las descripciones de Gerhard Domagk sobre la actividad antibacteriana de las sulfamidas en 1935 (Anónimo, 1964), y del hallazgo providencial de Alexander Fleming sobre la capacidad antimicrobiana de algunos hongos (Fleming, 1929) que culminó con la identificación y el aislamiento de la penicilina (Chain et al, 1940). El descubrimiento de ésta última constituye uno de los hitos trascendentales de la Historia de la Medicina, que favoreció el inicio en la investigación y el desarrollo de los antibióticos.

Entonces se pusieron en marcha varias tentativas para el uso de antibióticos como agentes preventivos de diversas infecciones. En el ámbito de la IRAS, la Asociación Americana del

Corazón (AHA) dictó una recomendación para administrar profilaxis antibiótica preoperatoria a los pacientes considerados de riesgo de sufrir EI (American Heart Association, 1955). En 1961, los estudios experimentales sobre infección de la herida quirúrgica demostraron que los antibióticos lograban una mayor eficacia cuando estaban presentes en concentraciones adecuadas en el tejido a incidir (Burke, 1961). A partir de entonces, se instauró de forma reglada el uso de antibióticos preoperatorios para prevenir la infección de la herida quirúrgica.

En el ámbito odontológico, el uso empírico de antibióticos había logrado reducir sustancialmente la incidencia de complicaciones infecciosas severas en el transcurso del tratamiento dental (Woods, 1968).

En los protocolos publicados por la AHA para la prevención de la EI durante los procedimientos odontológicos, los derivados de la penicilina eran los antibióticos de elección para los pacientes no alérgicos a los betalactámicos (Tabla 1).

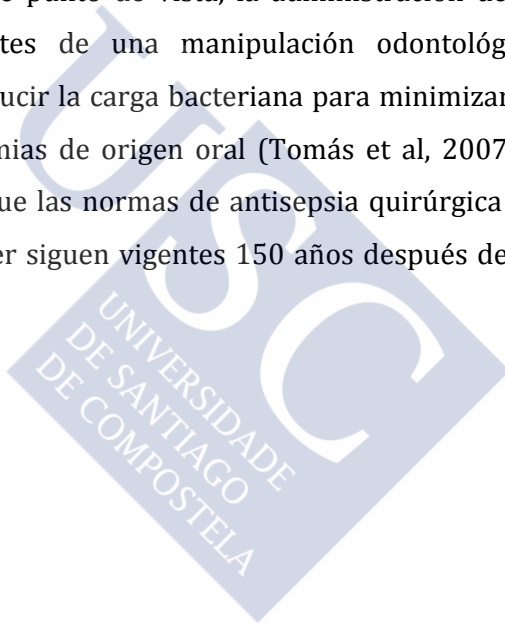
El aislamiento del ácido penicilánico (Batchelor et al, 1959) fue el punto de partida para obtener las penicilinas semisintéticas, mediante la modificación de su núcleo principal. A principio de la década de los 70 se inició la comercialización de la amoxicilina, una penicilina semisintética con un amplio espectro antibacteriano, activa por vía oral (Bodey y Nance, 1972). La amoxicilina se incluyó por primera vez en el régimen de profilaxis de la EI de origen oral publicado por la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana en 1982 (British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 1982).

**Tabla 1.** Profilaxis antibiótica para procedimientos odontológicos antes de la incorporación de la amoxicilina (American Heart Association)

AÑO	Elección	Alternativa oral	Alergia $\beta$ lactámicos	Ref.
1955	600.000 U Penicilina G acuosa + 600.000 U Penicilina Procaína (30 min. previos)	250 mg/ 6 h Penicilina V durante 5 días comenzando el día previo a la operación	Tetraciclinas o eritromicina durante 5 días comenzando el día previo a la operación	American Heart Association, 1955
1960	600.000 U Penicilina Procaína (4 días)	250 mg/6 h Penicilina V (4 días) + 600.000 U Penicilina Procaína previo a la operación	250 mg/6h Eritromicina	American Heart Association, 1960
1965	600.000 U Penicilina G acuosa + 600.000 U Penicilina Procaína (1-2 h previas) + 600.000 U Penicilina Procaína (2 días)	250 mg/6 h Penicilina V o 500.000 U Penicilina G tamponada	250 mg/6h Eritromicina	Hussan, 1965
1972	200.000 U Penicilina G acuosa + 600.000 U Penicilina Procaína (1-2 h previas) + 600.000 U Penicilina Procaína (2 días)	500 mg Penicilina V (1 h antes) + 250mg/6h Penicilina V (3 días)	500 mg Eritromicina (1 h antes) + 250 mg/6h Eritromicina (3 días)	American Heart Association, 1972
1977	1.000.000 U Penicilina G acuosa + 600.000 U Penicilina Procaína (30 min-1h previa) + 500 mg/2h Penicilina V (8 dosis)	2 g Penicilina V (30 min-1 h previa) + 500 mg/6 h Penicilina V (8 dosis)	1 g Eritromicina (1 h antes) + 250 mg/6h Eritromicina (3 días antes) + 500 mg/6 h Eritromicina (8 dosis)	Kaplan et al, 1977
1984		2 g Penicilina V (30 min-1 h previa) + 1 gr Penicilina V (6 h después)	1 g Eritromicina (1 h antes) + 500 mg/6 h Eritromicina	Shulman et al, 1984

En los últimos años se ha enfatizado la importancia de mantener una salud bucal adecuada como factor determinante en la prevención de bacteriemias de origen oral (Thornhill et al, 2011). Diversos estudios sugieren una relación entre los índices de enfermedad periodontal y la intensidad de las bacteriemias, bien tras el tratamiento dental (Forner et al, 2006) o bien durante actividades rutinarias como el cepillado dental (Tomás et al, 2012).

Desde ese punto de vista, la administración de soluciones antisépticas antes de una manipulación odontológica, podría contribuir a reducir la carga bacteriana para minimizar el impacto de las bacteriemias de origen oral (Tomás et al, 2007a), dejando constancia de que las normas de antisepsia quirúrgica propuestas por Joseph Lister siguen vigentes 150 años después de haber sido publicadas.



## 2.2. Endocarditis infecciosa

### 2.2.1. Definición

Aunque se conocen algunas formas de endocarditis en cuya etiología no están implicados microorganismos, la mayoría de las inflamaciones del endocardio están producidas por la agresión de agentes infecciosos, preferentemente bacterias, virus y hongos, que quedan englobadas bajo la definición común de endocarditis infecciosa.

El término endocarditis bacteriana es aplicable a las endocarditis en las que el agente causal que se aísla es una bacteria. En el diccionario de términos del Centro Nacional de Información Biotecnológica de EE.UU. se incluye la siguiente definición de endocarditis bacteriana:

*“Inflamación del endocardio causada por una bacteria que penetra en el torrente circulatorio. Las cepas bacterianas varían en relación a factores predisponentes como son: defectos cardíacos congénitos, enfermedades de las válvulas del corazón, prótesis valvulares implantadas o uso de drogas por vía intravenosa.”*

([www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=endocarditis%2C+bacterial](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=endocarditis%2C+bacterial))

Aunque el término endocarditis bacteriana todavía se utiliza en algunos foros, en la actualidad se aplica con mayor frecuencia el de endocarditis infecciosa, dado el predominio de agentes etiológicos bacterianos. En este sentido, podría plantearse que éste es un término impreciso, importado al traducir literalmente “infective endocarditis” de documentos relevantes como los

protocolos de profilaxis antibiótica de la endocarditis propuestos por la Asociación Americana del Corazón o por la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana. Sin embargo, esta terminología también se ha incorporado en documentos publicados en nuestro país, como la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (Habib et al, 2009a), y en consecuencia en la redacción de esta tesis utilizaremos de forma genérica el término endocarditis infecciosa (EI).

### **2.2.2. Endocarditis infecciosa, estreptococos y fiebre reumática**

A finales del siglo XIX, Sir William Osler realizó una descripción exhaustiva de los eventos fundamentales que ocurren en la EI (Osler, 1885):

*La Endocarditis Maligna ocurre bajo las siguientes condiciones:*

- 1. Como una enfermedad primaria de la membrana de recubrimiento del corazón y de sus válvulas que afecta a personas que gozan previamente de buena salud, y más frecuentemente a los debilitados, exhaustos o aquéllos que sufren antiguas lesiones valvulares.*
- 2. Como una afección secundaria en conexión con diferentes enfermedades, particularmente fiebre reumática, neumonía, escarlatina, difteria o malaria.*
- 3. Como una condición asociada a procesos sépticos, traumáticos o puerperales.*

*Osler, 1885*

El término *Endocarditis* aludía a la inflamación del endocardio, la membrana que tapiza internamente las paredes del

corazón, y el apelativo de *Maligna* adquiriría significado por el infausto pronóstico de esta afección.

Las descripciones de Osler ya apuntaban a las bacterias como agentes implicados en la endocarditis, de modo que la dolencia adoptó la denominación común de *Endocarditis Bacteriana Subaguda*, tratando de definir su etiología y el curso intermitente que solía presentar la enfermedad (Montgomery, 1924).

En su *Conferencia Lumieian* de 1926 sobre endocarditis, Thomas Horder distinguió diferentes factores etiopatogénicos: las condiciones de estrés físico y emocional, las bacterias productoras de endocarditis séptica y factores etiológicos no microbiológicos, entre los que destacaban las cardiopatías congénitas. En el apartado de endocarditis séptica, distinguía además diferentes dolencias con un curso clínico variable en función de los gérmenes implicados (Horder, 1926a, b, c).

*En la Endocarditis Séptica Aguda los microorganismos implicados (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, neumococos y con menor frecuencia gonococos) demuestran un carácter altamente virulento. Los microorganismos encontrados en los casos crónicos son casi todos estreptococos.*

*Horder, 1926b*

*Hemos sido capaces de rastrear estrechas afinidades entre los estreptococos asociados a la Endocarditis Séptica Crónica y los tipos salivales y fecales diferenciados por Gordon. La nomenclatura de Schottmüller estaba basada tradicionalmente en el hecho de que*

*estos estreptococos reaccionan de un modo especial en las placas de agar-sangre; de ahí su denominación de Streptococcus viridans.*

*Holder, 1926c*

Las observaciones clínico-patológicas y las necropsias, permitían deducir una vinculación etiológica entre las manifestaciones cardíacas de la fiebre reumática y algunas formas de EI (Blumer, 1923; Thayer, 1926; Holder, 1926a). En la década de los años 30, se obtuvieron pruebas histopatológicas de la relación entre EI y fiebre reumática (VonGlahn y Pappenheimer, 1935; Gross y Fried, 1937), pero no llegó a aclararse con precisión el papel de los estreptococos en la patogénesis de ambas entidades.

Los obstáculos en la investigación provenían de tres circunstancias principales:

1. La amplia variedad de especies del género estreptococo y la disparidad de criterios en su clasificación taxonómica.
  2. La carencia de una relación causal directa entre la infección por estreptococos  $\beta$  hemolíticos del grupo A y la fiebre reumática.
  3. Las dificultades para desarrollar modelos experimentales.
- Variedades de estreptococos y criterios de clasificación

En el primer tercio del siglo XX no existía un método uniforme para la identificación de estreptococos. El criterio más utilizado por la mayoría de los laboratorios evaluaba el tipo de hemólisis que se producía al cultivar estreptococos en placas de agar-sangre para clasificarlos en tres grandes grupos, los estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos o grupo viridans, con hemólisis

parcial, los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, que producían hemólisis evidente, y los  $\gamma$ -hemolíticos que no generaban ningún tipo de hemólisis (Farmer, 1954).

En los años 30, se desarrolló una técnica que clasificaba a los estreptococos hemolíticos según el tipo de polisacárido que expresaban en su pared celular (Lancefield, 1933), y que permitió distribuirlos en 13 grupos principales con características bien diferenciadas en términos de patogenicidad. Aunque ya se había establecido una relación epidemiológica (Coburn y Pauli, 1932a) y serológica (Coburn y Pauli, 1932b) entre la infección por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos y la fiebre reumática, la nueva metodología de Lancefield permitió caracterizar al *Streptococcus pyogenes* (estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A de Lancefield) como el microorganismo causante de la fiebre reumática.

En relación a los estreptococos del grupo viridans, las bacterias detectadas en un porcentaje significativo de pacientes con Endocarditis Bacteriana Subaguda, recibían una caracterización genérica por su condición parcialmente hemolítica ( $\alpha$ -hemólisis). Aunque la clasificación de Lancefield permitía diferenciar fundamentalmente a los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, dentro de esa agrupación se habían identificado algunas cepas de viridans, añadiendo complejidad a la clasificación taxonómica de los estreptococos de este grupo (Farmer, 1954) (Tabla 2).

En la actualidad, el grupo viridans está constituido por un conjunto heterogéneo de cocos gram positivos comensales de la mucosa oral, respiratoria y gastrointestinal de los mamíferos, y del tracto genital en la mujer, que se caracterizan aplicando criterios

de identificación que difieren sustancialmente de los que manejaban los laboratorios en la primera mitad del siglo XX (Coykendall, 1989), lo que permite especular que los patrones bacteriológicos que se detectaban por entonces sufrirían variaciones sustanciales utilizando los métodos de caracterización más actuales.

**Tabla 2.** Relación entre patrones de hemólisis y grupo de Lancefield, en los estreptococos patógenos más frecuentes

Clasificación de especie	Grupo de Lancefield	Patrón de hemólisis*
<i>S. pyogenes</i>	A	$\beta$
<i>S. agalactiae</i>	B	$\beta$ , ocasionalmente $\gamma$
<i>S. dysgalactyae</i>	C, G	$\beta$
<i>S. bovis</i>	D	$\beta$ , ocasionalmente $\alpha$ o $\gamma$
<i>S. pneumoniae</i>	No agrupable	$\alpha$
<i>S. mutans</i>	E	$\alpha$
<i>S. faecalis</i> y <i>enterococcus</i> **	D	$\gamma$
Grupo <i>viridans</i>	No agrupable	$\alpha, \gamma$

\*  $\alpha$ = hemólisis parcial;  $\beta$ =hemólisis total;  $\gamma$ =no hemólisis

\*\* En 1984 se determinó mediante tecnología de hibridación del ADN, que los enterococcus dejaron de considerarse estreptococos para constituir un género aparte

- Relación entre la infección por estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A de Lancefield y la fiebre reumática

La infección crónica por estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A de Lancefield origina, en determinados pacientes, el desarrollo de un cuadro de fiebre reumática, en cuyo desarrollo participa una actividad inmunológica peculiar ante la presencia continuada de la infección. En los pacientes susceptibles, la respuesta inmunológica sostenida que se produce como consecuencia de una actividad bacteriana reiterada, provoca una agresión autoinmune que es particularmente manifiesta en el corazón y en las articulaciones (Martins et al, 2008).

Los autoanticuerpos generados provocan alteraciones en las válvulas cardíacas, que constituyen un factor predisponente para el desarrollo de la endocarditis. Sin embargo, y al contrario de lo que ocurre en la EI, en las lesiones de cardiopatía reumática los signos inflamatorios del endocardio no se acompañan de una detección *in situ* de la bacteria responsable (Sampaio et al, 2007).

- Dificultades para desarrollar modelos experimentales

En los años 60, la relación entre las infecciones por estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A y la fiebre reumática estaba firmemente establecida, pero no se disponía de modelos experimentales que permitieran reproducir la enfermedad (Anónimo, 1967). A mediados de esa década, los investigadores del Instituto Pasteur de París lograron reproducir lesiones en las articulaciones y el corazón de ratones inoculados con estreptococos atenuados (Panijel y Cayeux, 1965). A comienzos de

los años 70 se logró inducir una endocarditis bacteriana en animales de experimentación mediante la embolización repetida de estafilococos en el torrente sanguíneo (Garrison y Friedman, 1970).

Los estudios experimentales contribuyeron a aclarar los eventos patogénicos de ambas enfermedades, y a facilitar los ensayos sobre la eficacia de los regímenes de profilaxis antibiótica de la EI en modelos animales (Durack y Petersdorf, 1973; Durack et al, 1974; Pelletier et al, 1975).

La irrupción de los antibióticos provocó cambios trascendentales en el espectro bacteriológico y la historia natural de la EI (Angrist y Marquiss, 1954; Hayward, 1973). Desde su instauración (American Heart Association, 1955), las pautas de profilaxis antibiótica de la fiebre reumática conllevaron una disminución significativa de la prevalencia de cardiopatía reumática en la población general, que alteró los patrones epidemiológicos de la EI observados hasta entonces en los países desarrollados (Prendergast, 2006; Fitzsimmons et al, 2010; Hoen y Duval, 2012).

### **2.2.3. Etiopatogenia**

La lesión fundamental de la EI es una proliferación exóftica en el tejido endocárdico (vegetación), de tamaño y consistencia variables, que afecta a las válvulas cardíacas o a su entorno anatómico. El análisis microscópico de las vegetaciones muestra acúmulos de plaquetas y fibrina, y en más de la mitad de los casos se constata la presencia de bacterias en la superficie o en el espesor de la vegetación (Gross y Fried, 1937).

Para que se inicie la formación de la vegetación es necesaria la presencia de una lesión endotelial que favorezca la deposición de plaquetas y fibrina, puesto que el endotelio intacto es resistente a la colonización bacteriana y no activa los mecanismos de agregación plaquetaria (Rodgers et al, 1983).

Los estudios hemodinámicos han demostrado que las turbulencias del flujo sanguíneo producidas como resultado de alteraciones estructurales de las válvulas cardíacas, ya sean congénitas o adquiridas, pueden generar lesiones endoteliales (Rodbard, 1963). Los procedimientos intervencionistas y la cirugía cardíaca, las colagenopatías y algunos tipos de cáncer, también favorecen la aparición de lesiones en el endocardio. Los pacientes con prótesis valvulares son especialmente susceptibles al desarrollo de una EI (Anguita et al, 1998; Sociedad Argentina de Cardiología, 2002) (Tabla 3).

Una vez establecida la lesión primaria en el endotelio, el colágeno liberado y los mediadores del plasma inician la adhesión plaquetaria y el depósito de fibrina, que constituyen los componentes fundamentales de la Endocarditis Trombótica No Bacteriana (ETNB).

La infección por microorganismos circulantes durante uno o varios episodios de bacteriemias transitorias, puede originar una vegetación (Fig. 1). La capacidad de adhesión de las bacterias al endotelio lesionado es variable; en este sentido, los microorganismos más habituales en los pacientes con EI como *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* spp.,

se adhieren con mayor facilidad al endotelio que otras especies más inusuales (Scheld et al, 1978).

**Tabla 3.** Factores predisponentes y formas de presentación clínica de la endocarditis infecciosa

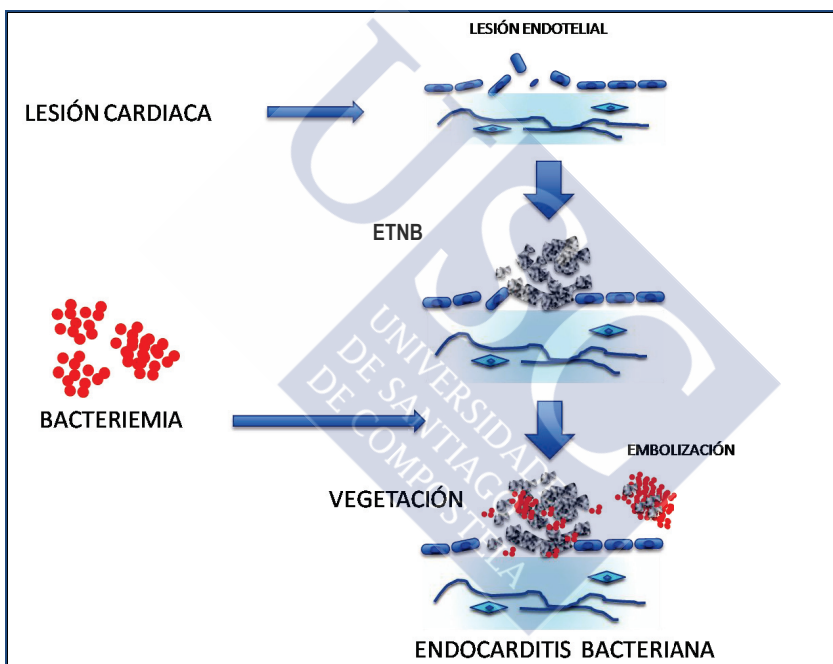
<b>Endocarditis de válvula nativa</b>	<i>Cardiopatía degenerativa</i> <i>Cardiopatía congénita</i> <i>Cardiopatía reumática</i>
<b>Endocarditis de válvula protésica</b>	<i>Endocarditis protésica temprana (post-quirúrgica)</i> <i>Endocarditis protésica tardía</i>
<b>Endocarditis en ADVP</b>	
<b>Endocarditis nosocomiales (ERAS)</b>	<i>Catéteres y shunts</i> <i>Alimentación parenteral</i> <i>Diálisis</i> <i>Cuidados intensivos</i> <i>Inmunodepresión</i> <i>Otras</i>
<b>Endocarditis con hemocultivos negativos (ETNB)</b>	<i>Infecciones crónicas</i> <i>Neoplasias</i> <i>Enfermedades del colágeno</i> <i>Insuficiencia cardíaca</i> <i>Otras</i>

ADVP= Adictos a Drogas por Vía Parenteral; ERAS= Endocarditis Relacionada con la Asistencia Sanitaria; ETNB= Endocarditis Trombótica No Bacteriana (Sociedad Argentina de Cardiología, 2002; Llenas-García et al, 2007)

La vegetación constituye un medio propicio para eludir los mecanismos tisulares de defensa inmunológica. Las bacterias perpetúan su ciclo reproductivo en el seno de las vegetaciones provocando una bacteriemia persistente, que es el detonante de siembras bacterianas más profusas, responsables de los picos febriles intermitentes de la enfermedad. La presencia de bacterias produce exudados que activan los factores de la coagulación y el depósito adicional de fibrina, incrementando el volumen de la

vegetación y facilitando el desprendimiento de fragmentos (Thompson et al, 1982). Estas embolizaciones suponen una combinación de fenómenos trombóticos y sépticos, con repercusiones patológicas en órganos a distancia como el bazo, los riñones, las meninges, el cerebro, el hueso, el tejido sinovial o el humor vítreo.

**Figura 1.** Patogenia de la endocarditis infecciosa



ETNB= Endocarditis Trombótica No Bacteriana

La activación continuada de la respuesta inmune juega un papel determinante en la patogénesis de la enfermedad. Los inmunocomplejos circulantes son los responsables de las manifestaciones reumatológicas, la glomerulonefritis y unas lesiones subcutáneas características de color rojo-violáceo que se localizan en regiones acrales, especialmente en la yema de los

dedos de manos y pies, denominados nódulos de Osler (Hayward, 1973; Casabé, 2008) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Presentación clínica de la endocarditis infecciosa

<b>Sintomatología inespecífica</b>	Fiebre Astenia Anorexia Pérdida de peso
<b>Sintomatología específica (5%)</b>	Nódulos de Osler Manchas de Janeway Manchas de Roth
<b>CUADRO AGUDO</b>	Producida por gérmenes virulentos (estafilococos, Gram -) Frecuente en inmunodepresión Destrucción valvular precoz Elevada mortalidad
<b>CUADRO SUBAGUDO</b>	Producida por gérmenes menos virulentos (estreptococos, HACEK) Síndrome febril prolongado Insuficiencia cardíaca Fenómenos embólicos (ACV, embolismo periférico) Glomerulonefritis Fenómenos inmunitarios (vasculitis, factor reumatoide)

Las observaciones de las endocarditis experimentales sugieren que el evento primario y fundamental para la génesis de la EI es el desarrollo de una ETNB sobre un endocardio lesionado. La aparición de ETNB en animales de experimentación sometidos a diversos tipos de estrés como exposición al frío, cambios de presión o castración, demuestra que en la formación de la ENTB intervienen factores tisulares locales y diversos condicionantes sistémicos, aunque la presencia de microorganismos no es un requisito indispensable (Angrist y Oka, 1963).

La ETNB puede derivar rápidamente en una EI. La lesión endocárdica proporciona una superficie de adhesión a las bacterias y un nicho ecológico que las protege de la fagocitosis e inicia la formación de la vegetación. Cuando la población bacteriana adquiere un cierto tamaño, se deposita una nueva lámina de fibrina bajo cuyo lecho prosigue la reproducción de los microorganismos (Durack y Beeson, 1972). A su vez, las colonias bacterianas se adhieren eficazmente a este ecosistema favorable mediante la formación de biofilms (Donlan y Costerton, 2002).

La infección de la ETNB se produce en el transcurso de uno o varios episodios de bacteriemia. La piel, la mucosa oral, el aparato digestivo o el tracto genitourinario están colonizados por abundante flora y la laceración de sus epitelios de recubrimiento puede provocar bacteriemias transitorias. En ocasiones, las bacteriemias se producen en el contexto de una infección activa por gérmenes patógenos como neumonía, osteomielitis, meningitis o infección puerperal.

En presencia de gérmenes altamente virulentos el daño endotelial no resulta decisivo en la patogénesis de la EI, como demuestra el elevado número de endocarditis sobre válvulas sanas que se observa en la infección por *Staphylococcus aureus*. Por el contrario, las válvulas previamente dañadas tienen un riesgo elevado de EI, secundaria a bacteriemias cortas pero frecuentes en las que predominan bacterias menos agresivas como los estreptococos del grupo viridans (Casabé, 2008). En consecuencia, la virulencia de los microorganismos implicados en la colonización del endocardio condiciona en gran medida el curso clínico, las

pautas de tratamiento y el pronóstico de las distintas formas de EI (Casabé, 2008; Lalani et al, 2008).

#### 2.2.4. Microbiología de la endocarditis infecciosa

Los hemocultivos siguen representando el principal argumento para el diagnóstico de la EI, al proporcionar la evidencia sobre el germen causal y permitir evaluar la susceptibilidad a los antimicrobianos. Para la obtención de hemocultivos se utilizan tres sets de diagnóstico, cada uno con 10 ml de sangre periférica obtenida mediante una técnica estéril, que se distribuyen en contenedores específicos para aerobios y para anaerobios. Debido a que la bacteriemia de la EI es continua, se ha sugerido que no es necesario retrasar la extracción de sangre hasta la aparición de un pico febril (Habib et al, 2009b).

En el laboratorio, los hemocultivos deben procesarse en medio aeróbico y anaeróbico para detectar *Bacteroides* o *Clostridium* spp.; si los cultivos persisten negativos durante 5 días, un subcultivo en medio agar-chocolate puede permitir la identificación de microorganismos fastidiosos (Raoult et al, 2005).

Entre un 2 y un 31% de los pacientes con EI tienen hemocultivos negativos. Con frecuencia, esta ausencia de crecimiento de bacterias patógenas se debe al uso de antibióticos previo a la toma de muestras sanguíneas, pero el escenario actual de la enfermedad contempla una incidencia creciente de organismos fastidiosos que proliferan con dificultad en los medios de cultivo convencionales. Este patrón infeccioso es particularmente frecuente en los pacientes con prótesis valvulares, reservorios, marcapasos, insuficiencia renal e inmunodeficiencias.

La presencia de hemocultivos negativos requiere la aplicación de métodos especializados de diagnóstico, entre los que destacan las técnicas de biología molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (Habib et al, 2009b).

En la era preantibiótica la mayoría de las bacterias detectadas en los pacientes con EI eran estreptococos del grupo viridans (Thayer, 1926; Horder, 1926c; Gross y Fried, 1937; Farmer, 1953). Estos microorganismos son comensales habituales del epitelio de revestimiento que previenen la colonización por patógenos potenciales. Las técnicas de diagnóstico microbiológico tradicionales identificaban estos estreptococos por su condición de  $\alpha$ -hemolíticos; sin embargo, hoy en día se reconocen como un grupo heterogéneo, con un comportamiento hemolítico muy variable, cuya interpretación está condicionada por los medios de cultivo y la temperatura de incubación. Incluso en la actualidad, a pesar de disponer de métodos de tipificación más sofisticados, la identificación de estos estreptococos a nivel de especie puede resultar complicada (Tabla 5) (Doern y Burnham, 2010).

La implementación de técnicas de análisis genético ha ocasionado cambios significativos en la clasificación taxonómica de los estreptococos. En 1984, *S. faecalis* y *S. faecium* -ambos estreptococos del grupo D-, fueron transferidos al género de los *Enterococcus*, permaneciendo por el contrario el *S. bovis* dentro del grupo viridans en el clásico grupo D de Lancefield (Schleifer y Kilpper-Bälz, 1984).

Entre los estreptococos del grupo viridans, el *S. anginosus* es posiblemente el que ha generado mayor controversia en términos

de taxonomía y clasificación, ya que estos microorganismos pueden presentar los tres tipos de respuestas hemolíticas y, consecuentemente, podrían excluirse del grupo viridans cuando expresan hemólisis  $\beta$  (Tabla 5) (Doern y Burnham, 2010). Esta disparidad de criterios ha podido generar en el pasado errores en las caracterizaciones de los estreptococos del grupo viridans responsables de episodios de EI, lo que podría justificar por qué en importantes estudios epidemiológicos sobre EI realizados recientemente en EE.UU. se ha prescindido del término viridans para clasificar a los estreptococos (Bor et al, 2013).

**Tabla 5.** Caracterización de estreptococos del grupo viridans

Grupo	Hemólisis	Grupo de Lancefield	Acetoína	Manitol	Sorbitol
<i>S. anginosus</i>	$\alpha, \beta, \gamma$	A, C, G, F, $\emptyset$	+	+	+
<i>S. mitis</i>	$\alpha$	$\emptyset$	-	-	-
<i>S. sanguinis</i>	$\alpha$	$\emptyset$	+	-	-
<i>S. bovis</i>	$\alpha$	D	+	+/-	-
<i>S. salivarius</i>	$\alpha$	$\emptyset$	+	-	-
<i>S. mutans</i>	$\alpha$	E	+	+	+

(Doern y Burnham, 2010)

En España, la mayoría de los estudios epidemiológicos distinguen en sus series a los estreptococos del grupo viridans (Fernández-Hidalgo y Tornos Mas, 2013). Generalmente también identifican los casos de *S. bovis* por su carácter emergente y su

estrecha relación con la patología gastrointestinal, particularmente con el cáncer de colon (Puerto Alonso et al, 2007).

En la actualidad, parece que existe un descenso en la incidencia de la endocarditis estreptocócica, y un incremento significativo de la endocarditis por estafilococos y otros gérmenes poco usuales (Cabell et al, 2002; Alonso-Valle et al, 2010). De entre los estafilococos, la especie *aureus* es la que se aísla con mayor frecuencia en los pacientes con EI (Tabla 6.) Fundamentalmente son gérmenes comensales de la piel, y se consideran agentes etiológicos de primer orden en las endocarditis en usuarios de drogas por vía parenteral y en las de adquisición nosocomial (López-Dupla et al, 2006; Benito et al, 2010).

Los enterococos ocupan el tercer lugar entre los microorganismos que provocan la EI, siendo especialmente prevalentes entre los pacientes de edad avanzada y con manipulaciones en la región urinaria o digestiva. Alrededor de un 90% de los casos están causados por *E. faecalis* y el resto por *E. faecium* y otras especies menos frecuentes (Martínez-Marcos et al, 2009).

La EI por bacilos Gram negativos suele ser una entidad grave, relativamente poco frecuente, presumiblemente porque estos microorganismos no poseen mecanismos de adherencia a las válvulas cardíacas (Noureddine et al, 2011).

**Tabla 6.** Microbiología de la endocarditis infecciosa

Género	Casos (%)	Especie	Prevalencia (%)	Hábitat principal
Estafilococos	36	<i>Staphylococcus aureus</i> Otros <i>Staphylococcus</i>	29 7	Piel y mucosas
Estreptococos	32	Grupo <i>viridans</i> <i>Streptococcus bovis</i> Otros	20 8 4	Cavidad oral Aparato digestivo Tracto respiratorio Mucosa genital
Enterococos	10	<i>Enterococcus faecalis</i> Otros	10	Comensales del intestino Aparato génito-urinario
Bacilos Gram -	8	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Klebsiella</i>	2,5 2 1,7 0,6 1,1	Comensales del intestino Patógenos intestinales Contaminantes de aguas
Grupo HACEK	3	<i>Haemophilus</i> <i>Actinobacillus</i> <i>Cardiobacterium</i> <i>Eikenella</i> <i>Kingella</i>	3	Orofaringe Aparato respiratorio Tracto génito-urinario
Otros	11	<i>Meningococcus</i> <i>Gonococcus</i> Gérmenes <i>anaerobios</i>	11	Variado

(Bor et al, 2013; Elbey et al, 2013; Fernández-Hidalgo y Tornos-Mas, 2013)

Los microorganismos del grupo HACEK son un conjunto heterogéneo de bacterias Gram negativas, comensales de la cavidad oral. Las endocarditis por bacterias pertenecientes a este grupo presentan una distribución geográfica muy variada y un patrón clínico característico que se manifiesta en pacientes jóvenes, con

propensión a infectar válvulas protésicas y a expresar fenómenos de embolismo (Chambers et al, 2013).

El patrón microbiológico de la EI se ha transformado sustancialmente en los últimos 20 años, condicionado por la modificación de los factores de riesgo. En los países desarrollados, la cirugía de implantación valvular, las técnicas invasivas de diagnóstico, el uso de drogas por vía intravenosa y la esclerosis valvular degenerativa senil, prevalecen sobre la enfermedad cardíaca reumática (Prendergast, 2006; Fitzsimmons et al, 2010; Hoen y Duval, 2012).

### **2.2.5. Bacterias orales y endocarditis infecciosa**

De entre las más de 700 especies bacterianas que habitan en la cavidad oral, el género *Streptococcus* es el predominante (Parahitiyawa et al, 2009) (Tabla 7). Aunque suelen adoptar la denominación común de estreptococos viridans, existen miembros de este grupo que no se aíslan habitualmente en la boca, como es el caso del *S. bovis* (Tabla 5) cuyo hábitat habitual es el intestino (Puerto Alonso et al, 2007).

Los estreptococos del grupo viridans presentan mecanismos eficaces para adherirse a las estructuras bucales recubiertas por la saliva. Este proceso de adhesión primario tiene un efecto modulador para la incorporación de nuevas colonias bacterianas, cuya diversidad constituye una característica relevante de los biofilms que se forman en la cavidad oral (Kreth et al, 2009). Además, estos estreptococos expresan moléculas en superficie con una intensa adhesividad plaquetaria, que con toda probabilidad

son cruciales en el inicio de la colonización de las válvulas cardíacas dañadas y en el posterior desarrollo de la EI (Nobbs et al, 2009).

**Tabla 7.** Principales géneros bacterianos presentes en la cavidad oral

Aerobios	Cocos Gram +	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>
	Cocos Gram -	<i>Neisseria</i> <i>Haemophilus</i>
	Bacilos Gram +	<i>Corynebacterium</i> <i>Bacillus</i> <i>Listeria</i> <i>Nocardia</i>
	Bacilos Gram -	<i>Acinetobacter</i>
Anaerobios	Cocos Gram +	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Peptococcus</i>
	Cocos Gram -	<i>Veillonella</i>
	Bacilos Gram +	<i>Bacillus</i> <i>Clostridium</i>
	Bacilos Gram -	<i>Actinobacillus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Campylobacter</i> <i>Eikenella</i>
	Espiroquetas	<i>Treponemas</i>

Aunque la flora oral de la mayoría de los adultos sanos está colonizada por *Staphylococcus* spp., solamente el 24-36% son portadores de *S. aureus* (coagulasa positivo), que es la especie con mayor potencial patógeno. Los *Staphylococcus* coagulasa negativos que se detectan con mayor frecuencia en la boca son: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis* y *S. hominis* (Smith et al, 2001). De todos ellos, *S. epidermidis* es el que está involucrado con mayor

frecuencia en episodios de EI sobre válvula nativa (Revilla et al, 2005).

El principal mecanismo de acción de los estafilococos coagulasa negativos para producir infecciones radica en su condición de comensales de la piel, motivo por el que están habitualmente implicados en las infecciones nosocomiales (Predari, 2007). Además, también son la causa más habitual de endocarditis protésica temprana, si bien tienen escasa significación como agentes etiológicos de la EI sobre válvula nativa (Revilla et al, 2005).

De entre los enterococos, el *E. faecalis* es el que tiene mayor representatividad, aunque su presencia en la boca es sólo esporádica, ya que se detecta excepcionalmente en individuos sanos y solamente en un 11-19% de los que tienen patología pulpar (Sedley et al, 2004; Wang et al, 2012).

Los organismos del grupo HACEK colonizan la orofaringe y se consideran responsables del 3 % de las EI (Brouqui y Raoult, 2001). Sus representantes más comunes son: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. influenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp..

En la era preantibiótica la mayoría de las bacterias detectadas en los pacientes con EI eran estreptococos del grupo viridans (Thayer, 1926; Horder, 1926c; Ruddock, 1928; Gross y Fried, 1937; Farmer, 1952). En esa época, se observó que en muchos pacientes con endocarditis bacteriana subaguda los microorganismos aislados en los hemocultivos y los gérmenes presentes en la boca eran similares, en base al tipo de hemólisis

que se producía en agar-sangre y/o a los resultados de ciertos tests bioquímicos (Farmer, 1954). Como ya hemos señalado, la clasificación taxonómica y la nomenclatura de los estreptococos ha experimentado numerosos cambios con el paso de los años, y su caracterización actual requiere a menudo procedimientos de genética molecular complejos (Schleifer y Kilpper-Bälz, 1984; Facklam, 2002; Doern y Burnham, 2010). En consecuencia, bajo la rigurosa perspectiva actual del análisis microbiológico, algunos hemocultivos que en el pasado permitieron establecer el diagnóstico de EI de origen odontogénico por su perfil hemolítico, hoy en día podrían corresponder a un patrón bacteriano diferente.



### 2.3. Endocarditis infecciosa y bacteriemias de origen oral

En la literatura médica de principios del siglo XX, se señalaba a los dientes, las amígdalas y los órganos reproductores femeninos, como los portales de entrada más habituales de los agentes infecciosos responsables de la endocarditis bacteriana subaguda (Montgomery, 1924). Es en aquella época cuando el Dr. Raymond Clark realizó un estudio retrospectivo de 40 casos de bacteriemia registrados en el Hospital de Brooklyn de Nueva York y entre sus reflexiones incluyó el siguiente comentario:

*“De todos los portales de entrada de bacterias en el cuerpo, los dientes con sus estructuras adyacentes y las amígdalas, son, de lejos, el motivo más importante de la discusión.”*

Clark, 1922

Abrahamson (Abrahamson, 1931), advertía entonces sobre el peligro de las intervenciones odontológicas en los pacientes con enfermedades cardíacas.

*“La extracción de más de uno o dos dientes en la misma sesión en pacientes con enfermedad cardíaca es una práctica francamente inadecuada. En los pacientes enfermos del corazón, la supervisión y el cuidado de la dentadura deberían obviar la necesidad de extracciones múltiples. Habría que prohibir el enfundado y el tratamiento conservador de los dientes necróticos en tales pacientes. Será preferible sacrificar dientes relativamente sanos en el momento en que todavía no entrañan un riesgo para su extracción, antes de que desarrollen una infección severa y resulten un problema.”*

Abrahamson, 1931

Los hemocultivos positivos para estreptococos del grupo viridans y los antecedentes de intervenciones odontológicas, constituirían las pruebas de que la infección del endocardio podría haberse precipitado por bacteriemias desencadenadas por la manipulación dental (Abrahamson, 1931; Elliott, 1939).

Okell y Elliott (Okell y Elliott, 1935) fueron pioneros en el análisis prospectivo de hemocultivos en pacientes sometidos a exodoncias. Reunieron un grupo de estudio de 138 pacientes a los que extrajeron muestras de sangre en el preoperatorio y a los 5 minutos de finalizar la extracción dentaria. Detectaron bacterias en la sangre en más de la mitad de los pacientes sometidos a manipulación odontológica, con una prevalencia especialmente elevada en los que tenían una salud oral deficiente. Sus pesquisas demostraron la existencia de bacteriemias en el transcurso de los procedimientos dentales, pero también plantearon interrogantes que siguen vigentes en la actualidad, al detectar la presencia de bacterias en la sangre sin el concurso de una manipulación odontológica previa:

*“El más inesperado de nuestros descubrimientos fue que en 12 casos en que se aislaron estreptococos, las muestras habían sido tomadas antes de la operación. Tal observación permite sugerir que en personas con bocas intensamente sépticas, los estreptococos no-hemolíticos podrían entrar en el torrente circulatorio en ausencia de cualquier trauma evidente.”*

*Okell y Elliot, 1935*

En 1954, Cobe (Cobe, 1954) obtuvo resultados similares al analizar la presencia de bacteriemias secundarias a la

manipulación de los tejidos orales. El tratamiento periodontal y la exodoncia eran los principales desencadenantes de bacteriemia, con prevalencias del 40 y 35% respectivamente, aunque también detectó la presencia de bacterias en la sangre tras actividades cotidianas como el cepillado dental (24%) y la masticación enérgica (17%). Se demostró que, en los enfermos con endocarditis bacteriana, existían ciertas analogías serológicas entre las bacterias detectadas en los hemocultivos y las bacterias de la flora bucal (Farmer, 1953). Ante todas estas insinuaciones epidemiológicas de causalidad, la Asociación Americana del Corazón (AHA) estableció la recomendación de administrar penicilina con carácter preventivo a los pacientes con enfermedad cardíaca reumática o congénita que iban a ser sometidos a una manipulación dental o a intervenciones en la cavidad oral:

*“Se sabe que se producen bacteriemia que pueden precipitar una endocarditis bacteriana durante diferentes procedimientos quirúrgicos que incluyen: la extracción dental y otras manipulaciones dentales que afecten a la encía, la extirpación de amígdalas y adenoides, el alumbramiento, y operaciones en el tracto gastrointestinal o urinario.*

*Es recomendable proteger a los pacientes con enfermedad cardíaca reumática o congénita durante los procedimientos médicos y dentales mediante medidas profilácticas.*

AHA, 1955

Sin embargo, se documentaron fracasos de la profilaxis con penicilina en pacientes sometidos a tratamiento odontológico (Barnes y Hurley, 1963), y se diagnosticaron algunos casos de

endocarditis bacteriana por estreptococos del grupo viridans en pacientes edéntulos (Massaro y Katz, 1960). Además, no existían evidencias experimentales que avalasen una relación causal entre las bacteriemias de origen oral y la EI.

A comienzos de los años 70 se logró reproducir una EI experimental mediante la embolización repetida de estafilococos en el torrente circulatorio (Garrison y Friedman, 1970). En ensayos posteriores, se consiguió simular en el laboratorio la actividad de las bacteriemias transitorias y provocar EI en animales de experimentación mediante una única inyección intravenosa de *streptococcus viridans* (Durack y Beeson, 1972). Los modelos animales permitieron demostrar la eficacia de los antibióticos para prevenir la infección de las vegetaciones (Durack y Petersdorf, 1973), aunque algunos autores afirmaron que los parámetros farmacocinéticos de los animales no podían extrapolarse a los humanos (Mizen y Woodnutt, 1988; Vogelmann et al, 1988).

En la mayoría de los trabajos publicados sobre tratamiento odontológico, se recurre a la exodoncia como procedimiento de referencia desencadenante de bacteriemia, porque el porcentaje de hemocultivos positivos tras una extracción dental es elevado, variando entre el 58 y el 100% (Lockhart et al, 2008; Tomás et al, 2007b). Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado establecer de forma taxativa una relación causal entre las bacteriemias de origen oral y la EI. Ocasionalmente, se han demostrado similitudes genéticas entre las cepas bacterianas que infectan las válvulas de pacientes con EI y las que colonizan la cavidad oral (Nemoto et al,

2006), lo que permite sugerir que determinadas formas de EI pueden estar producidas por bacterias orales.

Durante décadas, la comunidad científica ha recomendado la administración de profilaxis antibiótica en los pacientes considerados de riesgo de sufrir una EI, pero diversas observaciones cuestionan su eficacia. En 26 estudios publicados entre 1993 y 2003 se registraron 3784 casos de EI, y se consideró que en el 21% de ellos estaban involucrados los estreptococos orales (Moreillon y Que, 2004). A pesar de que han transcurrido más de 50 años desde la implantación de la profilaxis antibiótica previa al tratamiento dental, no se ha logrado una disminución global de la prevalencia de EI (Prendergast, 2006; Fitzsimmons et al, 2010; Thornhill et al, 2011). En España, un estudio epidemiológico reciente sostiene que el hecho de que las EI por estafilococos tiendan a incrementarse y la proporción de las producidas por estreptococos del grupo viridans se mantenga constante, permite cuestionar la utilidad real de la profilaxis de la EI en los pacientes a los que se realiza un procedimiento dental, digestivo o genitourinario (Castillo et al, 2011).

## **2.4. Pautas de profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa**

### **2.4.1. Evolución de las pautas de profilaxis**

En la primera mitad del siglo XX, numerosos investigadores propusieron medidas profilácticas bien de carácter local (ej. cauterización) o bien sistémicas (ej. autovacunas) para prevenir la bacteriemia de origen oral. Se han descrito más de 25 indicaciones de profilaxis antibiótica en base al potencial infeccioso derivado de determinados dispositivos o condiciones médicas.

Como ya hemos señalado, en 1955, poco después de iniciarse la producción masiva de penicilina, la Asociación Americana del Corazón (AHA) formuló las primeras directrices sobre administración de profilaxis antibiótica antes de un procedimiento quirúrgico -incluyendo los odontológicos- para prevenir la EI (American Heart Association, 1955). Desde entonces, numerosos comités de expertos han planteado diferentes pautas de profilaxis, entre las que además de las de la AHA, destacan por su impacto en la comunidad clínica las propuestas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y las de la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC).

Los regímenes de profilaxis para prevenir la EI se han sometido a revisiones periódicas cuya tónica general ha sido restringir progresivamente estas indicaciones, manteniendo exclusivamente las consideradas de “mayor riesgo” de EI de pronóstico adverso (ej. la tasa de mortalidad de la EI por

estreptococo del grupo viridans sobre válvula nativa se estima en un 5%, frente al 20% sobre válvula protésica) (Wilson et al, 2007; Habib et al, 2009b).

Los argumentos que sustentan esta política restrictiva son: por un lado, la incidencia y la mortalidad de la propia EI, que no se han modificado en las últimas décadas; por otra parte, los cambios en la epidemiología de esta enfermedad, que afecta a una población más envejecida y se asocia al incremento en la utilización de técnicas invasivas, con una disminución de casos de etiología estreptocócica y un aumento de los que asientan en corazones estructuralmente normales (Moreillon y Que, 2004).

Entre las indicaciones de la profilaxis antibiótica se incluyen los procedimientos que requieren la manipulación de la región gingival o periapical de los dientes, o la perforación de la mucosa oral; además, se establece que determinadas maniobras, como la infiltración de anestesia local a través de tejidos no infectados, no precisan profilaxis antibiótica (Wilson et al, 2007; Habib et al, 2009). Sin embargo, se ha comprobado que algunos procedimientos cruentos como el despegamiento de colgajos mucoperiósticos y la inserción de implantes dentales en áreas edéntulas, conlleva una prevalencia muy baja de bacteriemias (Piñeiro et al, 2010), mientras que algunas técnicas de anestesia como la intraligamentosa o una manipulación diagnóstica aparentemente inocua como el sondaje periodontal, provocan bacteriemias con mayor frecuencia (Daly et al, 2001).

En las pautas de profilaxis publicadas en 2008 por un comité de expertos australianos, se estableció una nueva categoría de

procedimientos (ej. la colocación de bandas de ortodoncia), que requieren profilaxis antibiótica sólo si se van a realizar múltiples procedimientos dentales en la misma sesión, el procedimiento se prevé prolongado en el tiempo o el paciente tiene enfermedad periodontal (Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group, 2008), lo cual probablemente introduce un nuevo factor de confusión. En consecuencia, probablemente habría que redefinir los procedimientos de riesgo, haciendo hincapié en el área crítica constituida por el surco gingival y las bolsas periodontales.

#### **2.4.2. Detractores de la profilaxis antibiótica**

Probablemente el principal argumento para oponerse a la administración de profilaxis antibiótica, es que hasta la fecha no se dispone de pruebas concluyentes sobre su eficacia para prevenir infecciones focales y concretamente la EI secundaria a procedimientos odontológicos en pacientes considerados “de riesgo” (Glenny et al, 2013).

La amoxicilina continúa siendo el fármaco de elección para prevenir las bacteriemias de origen oral en los pacientes sin antecedentes de alergia a los betalactámicos; en ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que este antibiótico reduce significativamente las bacteriemias provocadas por la manipulación dental, si bien no anula la posibilidad de que éstas se produzcan (Diz Dios et al, 2006). Por el contrario, no existe evidencia científica concluyente, de que otros antibióticos como la clindamicina reduzcan eficazmente la prevalencia de bacteriemias secundarias al tratamiento odontológico, aunque la mayoría de los

estudios realizados con modelos experimentales han confirmado la eficacia de la profilaxis en estadios tardíos del desarrollo de la EI.

Otros argumentos contrarios a la administración de profilaxis son la alergia a los antibióticos beta-lactámicos y el desarrollo de resistencias bacterianas. Se ha sugerido que la administración de profilaxis con amoxicilina conlleva un riesgo elevado de reacciones alérgicas, pero realmente en la literatura se recogen muy pocos casos después de una dosis única; se estima que las reacciones alérgicas severas a la amoxicilina oral ocurren con una frecuencia de 0,9 casos por cada millón de pacientes, y no conocemos ningún trabajo en el que se haya descrito una anafilaxis fatal tras la administración de amoxicilina por vía oral como profilaxis de la EI.

La emergencia de resistencia a los antibióticos constituye un serio problema de salud pública; se ha demostrado que la prescripción de antibióticos podría contribuir al desarrollo, selección y transmisión de resistencia bacteriana, pero solamente después de la administración consecutiva de varias dosis.

Un último inconveniente es el relativo a los costes que la administración de profilaxis implica para el sistema de salud. Se han publicado resultados contradictorios sobre el coste/eficacia de la profilaxis antibiótica para pacientes de riesgo sometidos a tratamiento odontológico, probablemente por diferencias sustanciales en los colectivos en los que se efectuaron las estimaciones sobre el riesgo basal de desarrollar una EI (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008). En algunos países como EE.UU. se ha estimado que la profilaxis constituye un

gasto considerable (Lockhart et al, 2013), pero sus resultados no son extrapolables a otros países en los que su administración a pacientes de alto riesgo sólo representa un porcentaje mínimo del total de antibióticos que prescriben los dentistas.

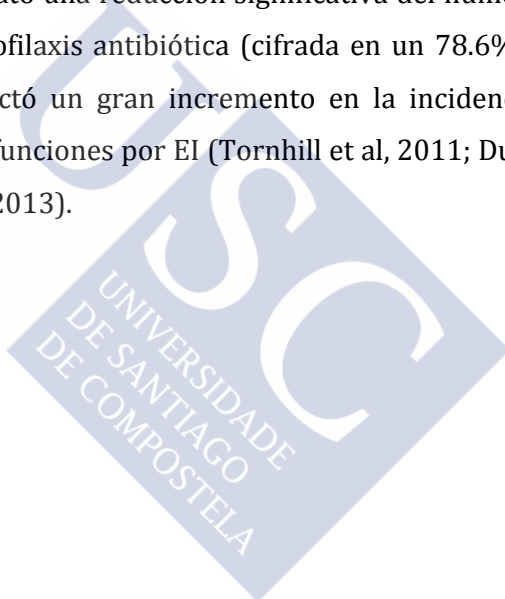
### **2.4.3. La propuesta del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido**

En el contexto de la política restrictiva de la profilaxis antibiótica, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) publicó en 2008 una nueva propuesta que sorprendió a la comunidad científica, al plantear que “la profilaxis antibiótica de la EI no se recomendaba para personas sometidas a tratamiento odontológico” (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008). Esta idea era aplicable incluso a los pacientes de “mayor riesgo”, independientemente del tipo de procedimiento odontológico al que fueran a someterse.

Estos expertos sustentaron su recomendación sobre dos premisas principales: la primera fue la escasa evidencia disponible para determinar si la profilaxis antibiótica reduce la incidencia de EI en los pacientes de riesgo; la segunda, más novedosa, fue que consideran que ‘es biológicamente implausible que un procedimiento odontológico conlleve un mayor riesgo de EI que el cepillado dental rutinario’. En este sentido, se ha confirmado el desarrollo de bacteriemias provocadas por actividades de la vida diaria como la masticación o el cepillado dental, y su prevalencia podría incluso estar subestimada, ya que es presumible que su intensidad difícilmente alcance el umbral de detección de las técnicas convencionales, pero la repercusión clínica de estas

bacteriemias aún se desconoce. En una revisión sistemática reciente, se ha comprobado que la evidencia científica disponible a este respecto es exigua, y que la acumulación de placa bacteriana y el grado de inflamación gingival condicionan la prevalencia de bacteriemias secundarias al cepillado dental, lo que corrobora la importancia de la higiene oral como medida de prevención (Tomás et al, 2012).

Después de la introducción de la propuesta del NICE, en el Reino Unido se constató una reducción significativa del número de prescripciones de profilaxis antibiótica (cifrada en un 78.6%); sin embargo, no se detectó un gran incremento en la incidencia de nuevos casos o de defunciones por EI (Tornhill et al, 2011; Duval et al, 2012; Dayer et al, 2013).





La penicilina G o bencilpenicilina es la fórmula básica que se obtiene del hongo *Penicillium chrysogenum*. Esta penicilina tiene una absorción muy pobre e irregular por vía digestiva, por lo que debe administrarse por vía parenteral. La sal sódica de la penicilina G tiene una farmacocinética desfavorable por vía intramuscular, por lo que se administra en combinación con procaína o benzatina para modular su absorción.

En las primeras pautas de profilaxis de la EI promulgadas por la AHA en 1955, el fármaco de elección fue la penicilina G administrada por vía intramuscular (American Heart Association, 1955). Sin embargo, la AHA reconocía que muchos médicos y dentistas consideraban que la vía oral garantizaba un mayor grado de cumplimiento por parte del paciente, y por ello en sus sucesivas recomendaciones propuso la penicilina V como alternativa oral a la penicilina G.

No obstante, el desarrollo de EI experimental demostraba *in vitro* la ineficacia de algunas pautas de profilaxis antibiótica (Durack y Petersdorf, 1973; Durack et al, 1974; Pelletier et al, 1975):

*“La evaluación experimental de la profilaxis de la endocarditis bacteriana ha sido hasta ahora impracticable, debido a la carencia de un modelo simple y fiable. (...)*

*A pesar de la presencia de altas concentraciones de penicilina en la sangre, la infección no puede prevenirse mediante la inyección de una única dosis de penicilina G. (...) Estas observaciones experimentales sugieren que las recomendaciones actuales de profilaxis con penicilina necesitan replantearse. (...)*

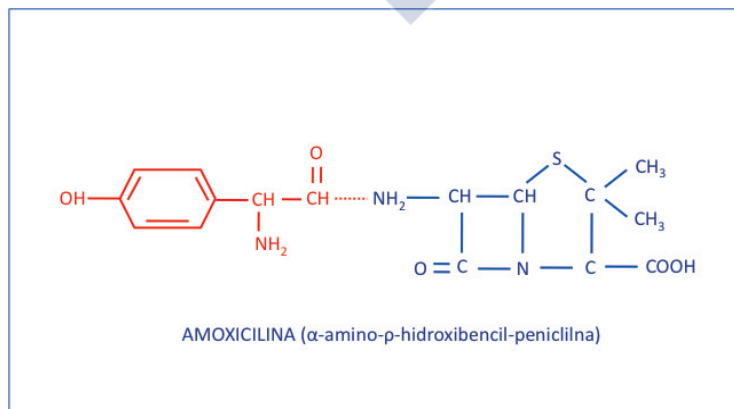
*Debe considerarse el uso rutinario de penicilina asociada con estreptomicina para la profilaxis durante los procedimientos dentales.”*

*Durack y Petersdorff, 1973*

En consecuencia, se recomendó la incorporación de estreptomicina a las pautas parenterales de penicilina, en los pacientes portadores de válvulas protésicas o como refuerzo en aquéllos que ya se encontraban tomando penicilina (Kaplan et al, 1977).

En 1982, la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana incorporó la amoxicilina en el régimen de profilaxis antibiótica de la EI (British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 1982). La amoxicilina (Fig. 3) es una penicilina semisintética que comparte con la penicilina G una intensa actividad frente a los estreptococos, pero además tiene un espectro ampliado frente a los Gram negativos y una excelente absorción por vía oral (Wright y Wilkowse, 1987).

**Figura 3.** Estructura química de la amoxicilina



En estudios experimentales se demostró que la amoxicilina reducía eficazmente la prevalencia de bacteriemias por estreptococos (Glaser et al, 1983; Pujadas et al, 1986). Este hallazgo se constató en numerosos ensayos clínicos, confirmando que la amoxicilina disminuye significativamente la frecuencia de bacteriemias secundarias a la manipulación de los tejidos orales, aunque no consigue su completa erradicación (Tabla 8).

**Tabla 8.** Eficacia de la amoxicilina en la prevención de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos

Autor, año	Número de pacientes*	Régimen profiláctico	Prevalencia de bacteriemias
Shanson et al, 1978	120 adultos	control amoxicilina (2 g)	70% 25%
Roberts y Radford, 1987	94 niños	control amoxicilina (50 mg/kg)	38% 2%
Hall et al, 1993	60 adultos	placebo amoxicilina (3 g)	95% 85%
Vergis et al, 2001	21 adultos	control amoxicilina (3 g)	90% 9%
Lockhart et al, 2004	100 niños	placebo amoxicilina (50 mg/kg)	76% 15%
Diz Dios et al, 2006	221 adultos	control amoxicilina (2 g)	96% 46%
Maharaj et al, 2012	160 adultos	control amoxicilina (2 g)	35% 7,5%
Du Vall et al, 2013	30 adultos	placebo amoxicilina (2 g)	50% 40%

\* Número total de participantes de cada estudio, independientemente de que algunos pudieran recibir otras pautas de profilaxis no reflejadas en la tabla.

La posología de la amoxicilina ha sufrido variaciones en las diferentes pautas publicadas desde 1982, hasta llegar a la dosis única de 2 g administrados por vía oral una hora antes del

procedimiento que se propone en la actualidad (Wilson et al, 2007; Habib et al, 2009).

El porcentaje de hemocultivos positivos post-exodoncia en animales de experimentación que reciben profilaxis antibiótica se reduce entre un 20 y un 40 % con respecto a los controles; sin embargo, la administración de amoxicilina previene eficazmente el desarrollo de EI, lo que permite sugerir que existe algún mecanismo protector de los antibióticos al margen de su capacidad bactericida (Glauser et al, 1983; Malinverni et al, 1988).

Para los pacientes alérgicos a la penicilina, inicialmente se recomendó eritromicina por vía oral en dosis de 250 mg cada 6 horas (American Heart Association, 1960), pero a partir de 1990 ésta se sustituyó por clindamicina, debido a la elevada prevalencia de efectos indeseables gastrointestinales provocados por la eritromicina (Simmons et al, 1990).

## **2.6. La búsqueda de antibióticos alternativos para prevenir las bacteriemias de origen odontogénico**

Como ya hemos comentado, en un amplio estudio epidemiológico realizado en Gran Bretaña con posterioridad a la introducción de la guía NICE, se sugiere que a pesar de no detectar un incremento del número de casos de EI, no se excluye la posibilidad de que un pequeño número de pacientes con “alto riesgo” de sufrir EI -como los portadores de válvulas cardíacas- podrían beneficiarse de la profilaxis antibiótica (Thornhill et al, 2011). Sirva de ejemplo para avalar esta sugerencia, la reciente publicación de un caso de EI en un paciente portador de prótesis valvular aórtica que recibió tratamiento dental y que, siguiendo las recomendaciones del NICE, no había recibido profilaxis antibiótica preoperatoria (López et al 2013). Es decir, que a pesar de la política restrictiva de las recomendaciones de profilaxis previa a manipulaciones odontológicas, parece que todavía existen situaciones que justifican su administración.

*“Parece poco probable que la presencia en la sangre de cualquier agente antimicrobiano pueda prevenir la colonización de las bacterias circulantes en un nicho apropiado, porque la implantación en la vegetación ocurre antes de los 30 minutos de que la bacteria se haya introducido en la circulación, un tiempo insuficiente para que cualquier fármaco haya completado su actividad antibacteriana. Por lo tanto, toda quimioprofilaxis eficaz debe ser capaz de eliminar cualquier bacteria después de que se haya hospedado en la válvula. (...)*

*En consecuencia, la presencia prececedera de cualquier antimicrobiano usado para la profilaxis debe aspirar a conseguir la aniquilación total de todos los microorganismos, porque incluso la eliminación del 99,9% de los microorganismos puede no ser suficiente para prevenir el desarrollo de una endocarditis bacteriana“.*

*Durack y Petersdorf, 1973*

En base a comentarios como éstos, emitidos hace 40 años por Durack y Petersdorf (Durack y Petersdorf, 1973), independientemente de un efecto tardío del antibiótico sobre el tejido colonizado (ej. inhibiendo la replicación bacteriana), cobra una especial importancia minimizar la prevalencia de bacteriemiias secundarias a manipulaciones dentarias y obviamente reducir en lo posible el tamaño del inóculo.

Se ha evaluado la eficacia de numerosos antibióticos para prevenir las bacteriemiias de origen oral, incluyendo eritromicina (Shanson et al, 1985; Sefton et al, 1990; Aitken et al, 1995; Hall et al 1996a), clindamicina (Göker y Güvener, 1992; Aitken et al, 1995; Hall et al, 1996a; Diz Dios et al, 2006), metronidazol (Head et al, 1984), vancomicina (Kaneko et al, 1995), cefalosporinas (Hall et al, 1996b) y quinolonas (Diz Dios et al, 2006); sus resultados son heterogéneos, condicionados por diversos factores como el espectro de acción o el mapa de resistencias, y habitualmente se reservan para los pacientes alérgicos a los  $\beta$ -lactámicos, ya que la amoxicilina continúa siendo el antibiótico de elección.

En general, las bacterias presentes en la cavidad oral, especialmente estreptococos y *Actynomices* spp., son muy sensibles

a la acción bactericida de la amoxicilina; sin embargo, algunas especies de bacilos Gram negativos y anaerobios son parcialmente resistentes (Brescó et al, 2005). El principal mecanismo de resistencia de los microorganismos a la acción de las penicilinas es la producción de  $\beta$ -lactamasas, un grupo de enzimas que tienen capacidad para destruir el anillo  $\beta$ -lactámico de las penicilinas.

En la actualidad, más del 90% de los *Staphylococcus aureus* y el 70 % de los *epidermidis* son resistentes a la penicilina. También las *Enterobacteriaceae* y los *Bacteroides* spp. han desarrollado resistencia a la amoxicilina a través de las  $\beta$ -lactamasas (Marín y Gudiol, 2003).

Los inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas son moléculas con una estructura química similar al anillo penicilánico (Fig. 2), que actúan como un señuelo para las  $\beta$ -lactamasas presentes en el citoplasma bacteriano, a las que se unen irreversiblemente impidiendo su actividad enzimática sobre las penicilinas (Giner Almaraz et al, 1996). Consecuentemente, la combinación de un antibiótico  $\beta$ -lactámico con un inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas, incrementa sustancialmente su espectro bactericida.

El primer inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas que se sintetizó fue el ácido clavulánico (Giner Almaraz et al, 1996), que en España se utiliza asociado a amoxicilina en diferentes concentraciones. El espectro bacteriano ampliado de esta combinación, permite intuir una capacidad bactericida superior a la amoxicilina sola, por su actividad sobre los microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas. La amoxicilina-clavulánico es activa frente a muchas cepas de

*Staphylococcus* spp., que son gérmenes comensales de la piel involucrados en la transmisión nosocomial de infecciones, y que habitualmente forman parte del microbioma oral. Consecuentemente, la profilaxis con esta combinación de antibióticos podría resultar útil en la prevención de las bacteriemias secundarias a manipulaciones orales, aunque hasta la fecha esta potencial aplicación aún no se ha evaluado.







# 3.

## PACIENTES Y MÉTODOS



El diseño de este trabajo de carácter prospectivo fue el de un ensayo clínico ciego, aleatorizado y controlado.

### **3.1. Selección del grupo de estudio**

El grupo de estudio lo constituyeron 200 pacientes, a los que, por razones conductuales (discapacidad intelectual, autismo, parálisis cerebral, hiperactividad, fobia, etc.), se les practicaron exodoncias bajo anestesia general.

Los tratamientos fueron realizadas por un único equipo de odontólogos en la Unidad de Cirugía Ambulatoria (UCA) del Hospital Provincial de Conxo-Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), entre enero de 2011 y enero de 2014.

Para seleccionar a los participantes, se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Peso corporal inferior a 40 kg.
- Haber recibido antibióticos en los 3 meses previos.
- Utilizar antisépticos orales de forma rutinaria.
- Presentar algún tipo de inmunodeficiencia congénita o adquirida, o cualquier otra enfermedad que pudiera facilitar la aparición de infecciones.
- Padecer alguna coagulopatía congénita o consumir fármacos que favorezcan las complicaciones hemorrágicas.

- Alergia o intolerancia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos o al ácido clavulánico.
- Alergia o intolerancia a la clorhexidina.

Los pacientes seleccionados se distribuyeron en 5 grupos mediante un sistema de aleatorización equilibrada:

- Grupo control: 40 pacientes que no recibieron ningún tipo de profilaxis antes de la intervención.
- Grupo amoxicilina (AMX): 40 pacientes que recibieron una pauta profiláctica estandarizada de 2 g de amoxicilina por vía oral entre 1 y 2 horas antes de la intervención, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología (Habib et al, 2009a).
- Grupo clorhexidina (CLX): 40 pacientes en los que, después de efectuar la intubación endotraqueal y el taponamiento de la vía digestiva, se realizó un lavado intraoral de carácter “pasivo” durante 30 segundos con clorhexidina al 0,2% (solución acuosa) previo a cualquier manipulación odontológica.
- Grupo amoxicilina-ácido clavulánico (AMX-CLV): 40 pacientes que recibieron una pauta profiláctica de 1000/200mg de AMX-CLV por vía intravenosa antes de la intervención.
- Grupo amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina (AMX-CLV-CHX): 40 pacientes que recibieron una pauta profiláctica de 1000/200mg de AMX-CLV por vía intravenosa y un lavado intraoral de carácter “pasivo”

durante 30 segundos con clorhexidina al 0,2% (solución acuosa), antes de iniciar la manipulación odontológica.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela. Todos los participantes en el estudio o, en su caso, sus representantes legales, fueron puntualmente informados de los pormenores de esta investigación y cumplieron el preceptivo consentimiento.



### **3.2. Determinación del estado de salud oral**

Después de registrar la edad y el sexo de cada paciente, un único odontólogo realizó una exploración intraoral en la que recogió información acerca de: tipo y número de dientes exodonciados, depósitos de placa (índice de higiene oral de Greene y Vermillion simplificado) (Green y Vermillion, 1964), depósitos de cálculo (índice de cálculo de Ramfjord) (Ramfjord, 1967), presencia de sangrado gingival (índice gingival de Løe y Silness) (Løe y Silness, 1963), profundidad de bolsas periodontales (índice de Ramfjord) (Ramfjord, 1967), grado de movilidad dentaria (índice de movilidad dentaria de Ramfjord) (Ramfjord, 1967), número de caries (incluyendo restos radiculares), existencia de abscesos submucosos, fistulas y focos periapicales detectados clínica y/o radiológicamente. Todos estos índices se detallan en la tabla 9.

La exploración intraoral se realizó varias semanas antes de la sesión de anestesia general. En los pacientes en los que no pudo efectuarse una exploración adecuada por falta de colaboración, ésta se completó el día de la intervención, al finalizar el procedimiento de intubación nasotraqueal.

**Tabla 9.** Índices aplicados para determinar el estado de salud oral

<b>ÍNDICE DE HIGIENE ORAL DE GREENE Y VERMILLION SIMPLIFICADO*</b>	<b>ZONAS DE MEDICIÓN</b> Superficies vestibulares de los dientes 11, 16, 26 y 31; y superficies linguales del 36 y 46 <b>DEFINICIÓN DE LOS VALORES</b> 0= ausencia de restos blandos y tinción 1= depósitos blandos en <1/3 2= depósitos blandos en ≥1/3 y ≤2/3 3= depósitos blandos en >2/3
<b>ÍNDICE DE CÁLCULO DE RAMFJORD**</b>	<b>ZONAS DE MEDICIÓN</b> Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44 <b>DEFINICIÓN DE LOS VALORES</b> 0= ausencia de cálculo 1= cálculo supragingival que se extiende no más de 1 mm sobre el margen gingival libre 2= moderada cantidad de cálculo supragingival o presencia de cálculo subgingival 3= abundante cálculo supragingival y subgingival
<b>ÍNDICE GINGIVAL DE LÖE Y SILNESS*</b>	<b>ZONAS DE MEDICIÓN</b> Superficies vestibulares de los dientes 11, 16, 26 y 31; y superficies linguales del 36 y 46 <b>DEFINICIÓN DE LOS VALORES</b> 0= encía sana 1= encía inflamada con ausencia de sangrado 2= encía inflamada y sangrado al sondaje 3= encía inflamada y sangrado espontáneo
<b>ÍNDICE DE RAMFJORD</b>	<b>ZONAS DE MEDICIÓN</b> Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44 <b>DEFINICIÓN DE LOS VALORES</b> Profundidad de bolsa (mm). Se asigna el valor del peor sextante
<b>ÍNDICE DE MOVILIDAD DENTARIA DE RAMFJORD</b>	<b>ZONAS DE MEDICIÓN</b> Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44 <b>DEFINICIÓN DE LOS VALORES</b> 0= movilidad fisiológica, diente firme 1= ligero aumento de movilidad 2= considerable aumento de movilidad pero sin comprometer su función 3= extrema movilidad y función anómala

En aquellos casos en los que el valor absoluto del grado fue un número decimal se consideró el valor entero superior. \* Se suman las puntuaciones y se divide por el número de superficies dentarias. \*\* Se suman las puntuaciones y se divide por el número de dientes.

### 3.3. Características de la anestesia

El protocolo de anestesia general consistió en la administración como premedicación de midazolam, en la fase de inducción se emplearon propofol, remifentanilo y cisatracurio, y en la de mantenimiento propofol o sevoflurano. En todos los casos, la intubación endotraqueal se efectuó por vía nasal. Todos los procedimientos anestésicos fueron realizados por el mismo anestesista. En los casos en los que se precisó medicación antibiótica, ésta no se administró hasta que se obtuvo la última muestra sanguínea para hemocultivo (1 hora después de la última exodoncia).

Para minimizar el sangrado, a todos los pacientes se les administró anestesia local infiltrativa. El anestésico empleado fue lidocaína con epinefrina (1:100.000) y en ningún caso se utilizaron más de 2 carpules.

### **3.4. Recogida de muestras y análisis microbiológico de los hemocultivos**

Para determinar la prevalencia de bacteriemias en condiciones basales, de cada paciente se recogió una muestra de sangre venosa periférica (10 ml) antes de efectuar ninguna manipulación. Para minimizar el número de muestras y su procesamiento, esta muestra sólo se tomó en 10 participantes de cada grupo (control, AMX, CHX, AMX-CLV, AMX-CLV-CHX) y se completó con los resultados de 30 pacientes de nuestro archivo histórico, a los que se había aplicado en su día el mismo protocolo (Tomás et al, 2007b).

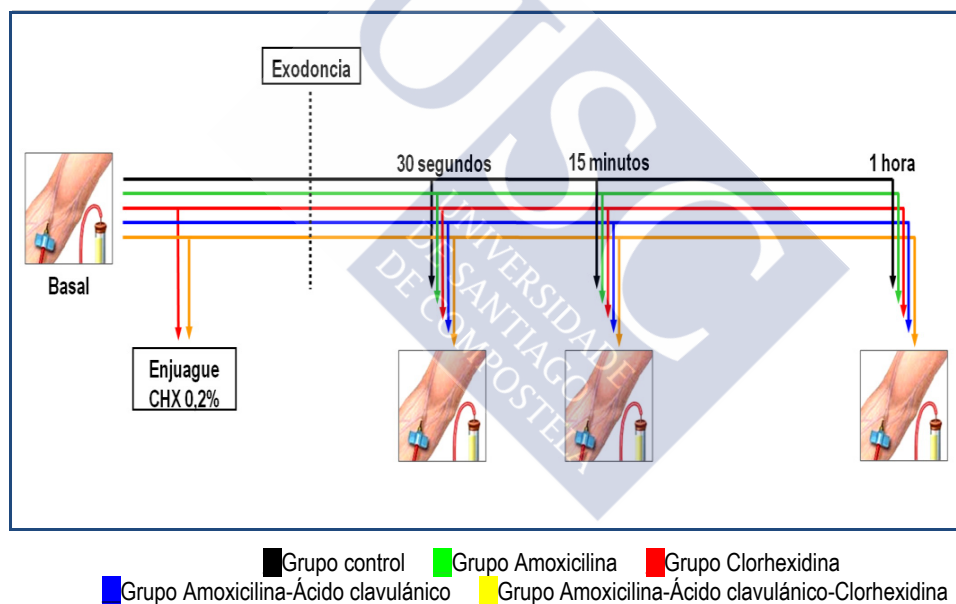
Para determinar la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia, se efectuó una extracción de sangre periférica (10 ml) a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia. Esta maniobra se aplicó en los 40 pacientes de los grupos AMX-CLV y AMX-CLV-CHX; para minimizar el número de muestras y su procesamiento, en los grupos control, AMX y CHX, esta muestra sólo se tomó en 10 participantes, completándose cada grupo con los resultados de 30 pacientes de nuestro archivo histórico, a los que se había aplicado en su día el mismo protocolo (Tomás et al, 2007b; Diz Dios et al, 2006; Tomás et al, 2007a).

Para evaluar la duración de las bacteriemias, se efectuaron nuevas tomas de sangre periférica a los 15 minutos y 1 hora después de haber concluido el acto quirúrgico. Esta maniobra se aplicó en los 40 pacientes de los grupos AMX-CLV y AMX-CLV-CHX; para minimizar el número de muestras y su procesamiento, en los

grupos control, AMX y CHX, esta muestra sólo se tomó en 10 participantes, completándose cada grupo con los resultados de 30 pacientes de nuestro archivo histórico, a los que se había aplicado en su día el mismo protocolo (Tomás et al, 2007b; Diz Dios et al, 2006; Tomás et al, 2007a).

La temporalización de la toma de muestras en todos los grupos de estudio se detalla en la figura 4.

**Figura 4.** Temporalización de la recogida de las muestras sanguíneas para el procesamiento microbiológico



La vía intravenosa se instauró mediante un catéter tipo "angiocath" (nº 18-22) (Becton Dickinson, Sparks, MD, EE.UU.) colocado a nivel de la fosa antecubital o el dorso de la mano, después de desinfectar la zona con alcohol y povidona yodada. La vía se lavó con 3 ml de suero salino después de cada extracción

sanguínea y en cada toma se desecharon los 2 primeros ml. Cada muestra se inoculó en 2 frascos a partes iguales con medios de cultivo aerobio y anaerobio (Bactec Plus, Becton Dickinson) y se transportó inmediatamente al laboratorio. Todo el proceso de manipulación y transporte de las muestras se efectuó aplicando las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Loza Fernández de Bobadilla et al, 2003). Las muestras se procesaron en la Unidad de Investigación del Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI).

Los frascos de hemocultivo en los que se depositaron las muestras de sangre se procesaron en el Bactec 9240 (Becton Dickinson). A cada hemocultivo positivo se le realizó una tinción de Gram. Los hemocultivos positivos inoculados en medio aerobio se subcultivaron en agar sangre y agar chocolate en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5-10%, y en agar MacConKey en aerobiosis. A los hemocultivos positivos inoculados en medio anaerobio se les aplicó el mismo protocolo, incluyendo el subcultivo en agar Schaedler e incubación en atmósfera de anaerobiosis. Las bacterias aisladas se identificaron aplicando la batería de pruebas bioquímicas proporcionada por el sistema Vitek (bioMérieux Inc., Hazelwood, Missouri, EE.UU.) para bacterias Gram-positivas, *Neisseria* spp./*Haemophilus* spp. y bacterias anaerobias estrictas. Aplicando los criterios de Ruoff (Ruoff et al, 1999; Ruoff, 2002), los *Streptococcus viridans* se clasificaron en 5 grupos: *mutans*, *salivarius*, *bovis*, *anginosus* y *mitis*.

### 3.5. Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows (Inc., Chicago, EE.UU.). Las variables cuantitativas se expresaron mediante los índices descriptivos: media, desviación estándar y rango. Para comparar la distribución por sexos, los resultados de los índices de salud oral (excepto el número de caries) y las indicaciones de las exodoncias entre los diferentes grupos de estudio, se utilizó el test Chi-cuadrado. Para comparar las edades de los pacientes, el número de caries y el de exodoncias realizadas entre los diferentes grupos de estudio, se aplicó el análisis de la varianza (test de ANOVA). Para comparar la prevalencia de bacteriemias basales, a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora post-exodoncia, así como el porcentaje de hemocultivos positivos entre los diferentes grupos de estudio, empleamos la prueba exacta de Fisher. Para determinar la influencia en la prevalencia de las bacteriemias post-exodoncia de la edad, el sexo, los índices de salud oral y el número de exodoncias realizadas, se efectuó un análisis uni- y multivariante, aplicando el método de regresión logística binaria. Para estimar el impacto de cada factor de riesgo se calculó el Odds Ratio (OR) y su significación mediante la estimación del Intervalo de Confianza (IC 95%).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de “P” igual o menor a 0,05. Asumiendo que la administración de AMX representa la pauta de profilaxis de referencia, se efectuó una estimación del poder estadístico comparando la prevalencia de

bacteriemia a los 30 segundos post-exodoncia entre un grupo control preliminar (n= 14) y un grupo AMX preliminar (n= 12); la prevalencia de bacteriemia en ambos grupos fue del 93% y del 58% respectivamente, lo que representa un poder estadístico de 0,6 y una estimación del tamaño muestral de 21 participantes.







# 4.

## RESULTADOS



#### 4.1. Características generales de los grupos de estudio y del procedimiento odontológico

De los 200 pacientes que conformaron el grupo de estudio, 108 (52,9%) eran varones y 92 (45,1%) mujeres. La edad media fue de  $24,3 \pm 9,9$  años (rango 18-50 años).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos (test Chi-cuadrado;  $p= 0,623$ ) y edades (test ANOVA;  $p= 0,341$ ) de los pacientes incluidos en los grupos control, amoxicilina (AMX), clorhexidina (CHX), amoxicilina-ácido clavulánico (AMX-CLV) y amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina (AMX-CLV-CHX).

El estado de salud oral de los pacientes que componían los diferentes grupos de estudio se detalla en la tabla 10. El 64,5 % de los pacientes tenían placa supragingival de grados 2-3, en el 51,5 % se detectó cálculo, en el 49 % había sangrado al sondaje o espontáneo, el 44,5 % tenían bolsas patológicas ( $> 4$  mm) y en el 29% había dientes con movilidad. El número medio de caries fue de  $10,0 \pm 6,3$  (rango 0-27). No se detectaron diferencias significativas en ninguna de las variables de salud oral analizadas, entre los grupos control, AMX, CHX, AMX-CLV y AMX-CLV-CHX (test Chi-cuadrado;  $p= 0,237$ ).

La media aritmética de dientes exodonciados por paciente fue de  $5,6 \pm 5,3$  (rango 1-27 dientes); los restos radiculares se contabilizaron como unidades dentarias. Con respecto al motivo de la exodoncia, en 152 pacientes (76 %) fue por caries, en 26 (13 %) por afectación periodontal y en los 22 restantes (11 %) por ambos

motivos. La duración media de las intervenciones fue de  $25,2 \pm 21,6$  minutos. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación al número de exodoncias (test ANOVA= 0,827), la indicación para efectuarlas (test Chi-cuadrado;  $p= 0,643$ ) ni la duración de la intervención (test ANOVA= 0,175), entre los grupos control, AMX, CHX, AMX-CLV y AMX-CLV-CHX.

**Tabla 10.** Distribución de los pacientes de los diferentes grupos de estudio en función de su estado de salud oral

	Control	AMX	CHX	AMX-CLV	AMX-CLV-CHX
<b>Placa supragingival</b>					
Grados 0-1	15	18	18	17	15
Grados 2-3	25	22	22	23	25
<b>Cálculo</b>					
Grados 0-1	12	22	17	21	22
Grados 2-3	28	18	23	19	18
<b>Inflamación gingival</b>					
Grado < 3	18	21	23	22	17
Grado = 3	22	19	17	18	23
<b>Bolsas periodontales</b>					
< 4 mm	21	22	19	24	19
≥ 4 mm	19	18	21	16	21
<b>Movilidad dentaria</b>					
Grado 0	24	27	26	26	25
Grado ≥ 1	16	13	14	14	15
<b>Caries</b>					
≤ 5	14	12	15	13	15
6-10	15	13	13	14	12
> 10	11	15	12	13	13
<b>Abscesos/focos apicales</b>					
Ausencia	21	20	19	18	19
Presencia	19	20	21	22	21

Control= grupo control; AMX= grupo amoxicilina; CHX= grupo clorhexidina; AMX-CLV= grupo amoxicilina-ácido clavulánico; AMX-CLV-CHX= grupo amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina

## 4.2. Prevalencia, duración y etiología de las bacteriemias en el grupo control

En situación basal, 3 pacientes (7,5 %) tenían hemocultivos positivos. En 39 pacientes (97,5 %) se detectaron bacteriemias a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia, en 27 (67,5 %) a los 15 minutos y en 8 (20 %) hasta 1 hora después de finalizar la última exodoncia. En 56 de los 77 hemocultivos positivos se identificó 1 bacteria y en los 21 restantes 2. En la tabla 11 se detallan el género y la especie de los 98 microorganismos aislados en hemocultivos procedentes del grupo control, entre los que predominaron los *Streptococcus* spp. (64,2 %) y los *Staphylococcus* spp. (12,2 %).

En el grupo control no se analizaron los factores que potencialmente podrían condicionar la aparición de bacteriemias a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia, ya que se detectaron hemocultivos positivos en todos los pacientes excepto en 1. En el análisis univariante, a los 15 minutos de concluir el acto quirúrgico, el grado de gingivitis –más concretamente el sangrado espontáneo– y el número de exodoncias, se relacionaron significativamente con el desarrollo de bacteriemias [OR= 2,003 (1,056-3,128) y OR= 1,112 (1,066-1,201), respectivamente]. En el análisis univariante efectuado con los resultados de los hemocultivos obtenidos 1 hora después de la última exodoncia, también se observó que el número total de exodoncias representaba un factor predictivo [OR= 1,079 (1,037-1,229)]. Sin embargo, en el análisis multivariante ninguna de las variables

analizadas condicionó de forma significativa la aparición de bacteriemias ni a los 15 minutos ni 1 hora después de finalizadas las exodoncias.

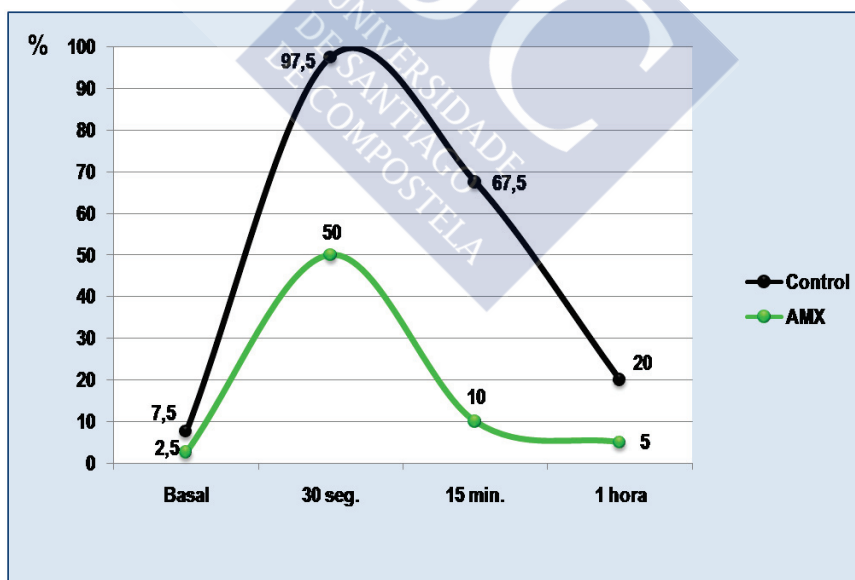
**Tabla 11.** Identificación de los aislamientos bacterianos obtenidos en los hemocultivos positivos del grupo control (n= 98)

Género	Especie	Aislamientos
<i>Streptococcus</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	
	Grupo mitis	31
	Grupo anginosus	16
	Grupo salivarius	6
	Grupo mutans	1
	<i>Streptococcus no viridans</i>	9
<i>Staphylococcus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	4
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
	<i>Staphylococcus capitis</i>	2
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
	<i>Staphylococcus auricularis</i>	1
<i>Neisseria</i>	<i>Neisseria cinerea</i>	5
	<i>Neisseria mucosa</i>	2
<i>Prevotella</i>	<i>Prevotella corporis</i>	4
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>	3
<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
<i>Veillonella</i>	<i>Veillonella parvula</i>	2
<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	2
<i>Aggregatibacter</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1
<i>Gemella</i>	<i>Gemella morbilorum</i>	1
<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	1

### 4.3. Prevalencia, duración y etiología de las bacteriemias en los grupos: amoxicilina, clorhexidina, amoxicilina-ácido clavulánico y amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina

En el grupo AMX, antes de iniciar la manipulación odontológica, se detectó bacteriemia en un único paciente (2,5 %). A los 30 segundos post-exodoncia la prevalencia de bacteriemias fue del 50 % (20 pacientes), reduciéndose hasta el 10 % (4 pacientes) a los 15 minutos post-exodoncia y el 5 % (2 pacientes) en los hemocultivos practicados 1 hora después de finalizar la última exodoncia (Figura 5).

**Figura 5.** Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina



Control= grupo control; AMX= grupo amoxicilina; Basal= muestra sanguínea recogida en condiciones basales; 30 seg.= muestra sanguínea recogida 30 segundos después de la última exodoncia; 15 min.= muestra sanguínea recogida 15 minutos después de la última exodoncia; 1 hora= muestra sanguínea recogida 1 hora después de la última exodoncia.

En la tabla 12 se detallan los géneros y especies de los 28 aislamientos bacterianos procedentes de los hemocultivos positivos del grupo AMX; en este grupo no se registraron hemocultivos polimicrobianos. El género predominante fue el *Streptococcus*, con 10 aislamientos (35,7 %).

**Tabla 12.** Identificación de los aislamientos bacterianos obtenidos en los hemocultivos positivos del grupo amoxicilina (n= 28)

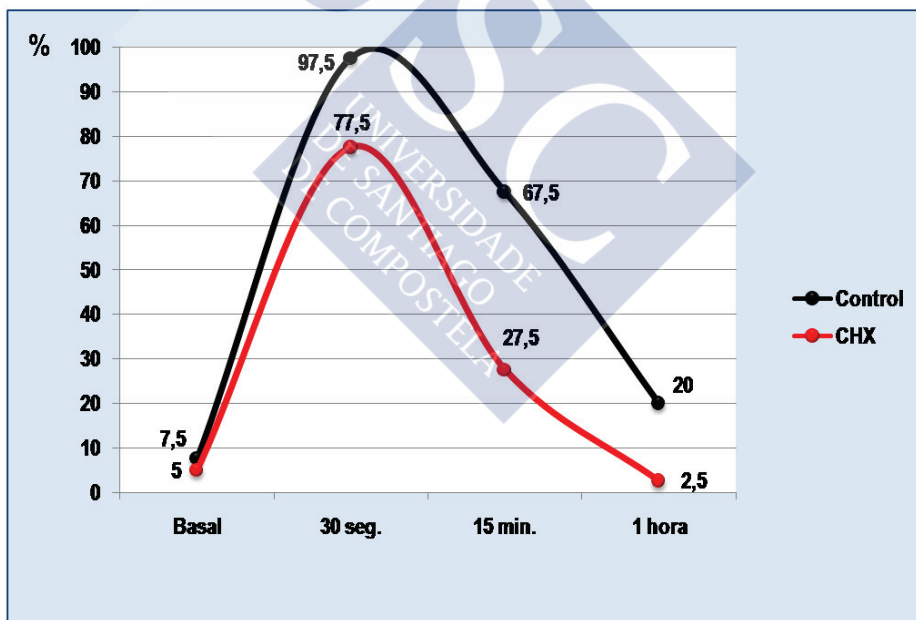
Género	Especie	Aislamientos
<i>Streptococcus</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	
	Grupo mitis	8
	Grupo anginosus	2
<i>Staphylococcus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Neisseria</i>	<i>Neisseria cinerea</i>	2
<i>Prevotella</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	2
	<i>Prevotella corporis</i>	1
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>	3
<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter faecalis</i>	2
<i>Aggregatibacter</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1
<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	1
<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1
<i>Eikenella</i>	<i>Eikenella corrodens</i>	2

Se detectaron hemocultivos positivos en condiciones basales en 2 pacientes (5 %) del grupo CHX. Tras la aplicación de un lavado pasivo con clorhexidina, la prevalencia de bacteriemiás a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia fue del 77,5 % (31

pacientes), a los 15 minutos del 27,5 % (11 pacientes) y 1 hora post-exodoncia del 2,5 % (1 paciente) (Figura 6).

En el grupo CHX hubo un total de 45 hemocultivos positivos, en 33 de ellos se aisló una única especie bacteriana y los 12 restantes fueron polimicrobianos (aunque sólo se identificaron 2 especies en cada hemocultivo). El género predominante fue el *Streptococcus* con 38 aislamientos (66,6 %), seguido del *Staphylococcus* con 6 (10,5 %) y del *Neisseria* con 4 (7 %). Estos resultados se detallan en la Tabla 13.

**Figura 6.** Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con clorhexidina



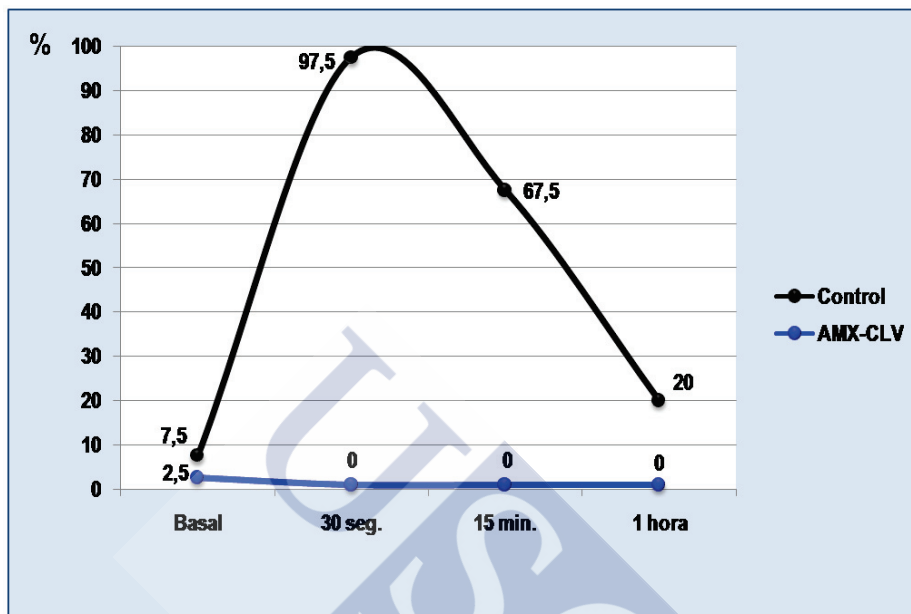
Control= grupo control; CHX= grupo clorhexidina; Basal= muestra sanguínea recogida en condiciones basales; 30 seg.= muestra sanguínea recogida 30 segundos después de la última exodoncia; 15 min.= muestra sanguínea recogida 15 minutos después de la última exodoncia; 1 hora= muestra sanguínea recogida 1 hora después de la última exodoncia.

**Tabla 13.** Identificación de los aislamientos bacterianos obtenidos en los hemocultivos positivos del grupo clorhexidina (n= 57)

Género	Especie	Aislamientos
<i>Streptococcus</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	
	Grupo mitis	21
	Grupo anginosus	11
	Grupo salivarius	2
	<i>Streptococcus no viridans</i>	4
<i>Staphylococcus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	3
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Neisseria</i>	<i>Neisseria cinerea</i>	3
	<i>Neisseria mucosa</i>	1
<i>Veillonella</i>	<i>Veillonella parvula</i>	2
<i>Aggregatibacter</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	2
<i>Gemella</i>	<i>Gemella morbilorum</i>	2
<i>Micrococcus</i>	<i>Micrococcus spp.</i>	1
<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1

En el grupo AMX-CLV sólo se detectó un hemocultivo positivo basal, pero todas las muestras recogidas a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora después de finalizar la última exodoncia resultaron estériles (Figura 7).

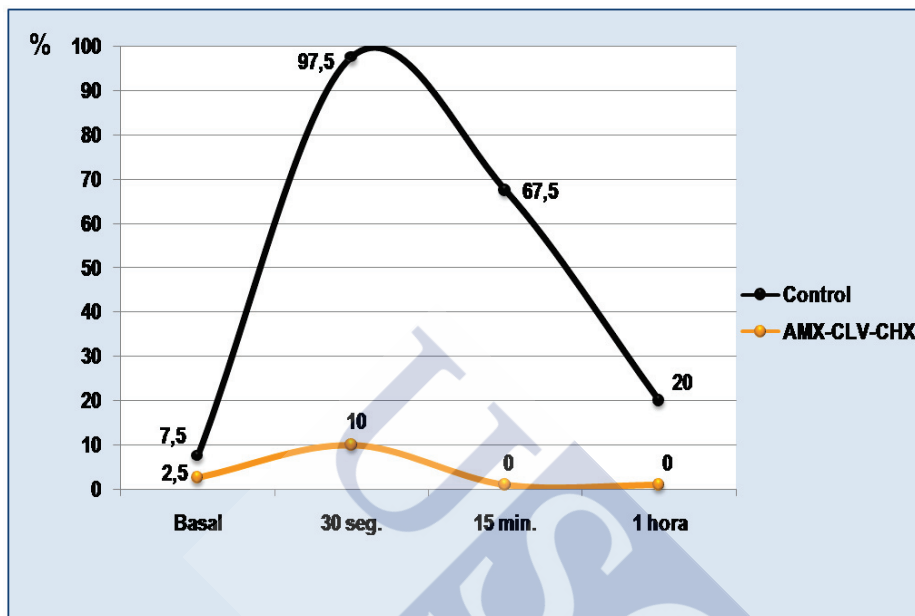
**Figura 7.** Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina-ácido clavulánico



Control= grupo control; AMX-CLV= grupo amoxicilina-ácido clavulánico; Basal= muestra sanguínea recogida en condiciones basales; 30 seg.= muestra sanguínea recogida 30 segundos después de la última exodoncia; 15 min.= muestra sanguínea recogida 15 minutos después de la última exodoncia; 1 hora= muestra sanguínea recogida 1 hora después de la última exodoncia.

En el grupo AMX-CLV-CHX, 1 paciente tenía un hemocultivo basal positivo y 4 (10 %) a los 30 segundos post-exodoncia. Las especies bacterianas aisladas fueron *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Bacillus* spp. y *Clostridium bifermentans*. Todas las muestras recogidas a los 15 minutos y 1 hora después de finalizar las exodoncias fueron negativas (Figura 8).

**Figura 8.** Prevalencia de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina



Control= grupo control; AMX-CLV-CHX= grupo amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina; Basal= muestra sanguínea recogida en condiciones basales; 30 seg.= muestra sanguínea recogida 30 segundos después de la última exodoncia; 15 min.= muestra sanguínea recogida 15 minutos después de la última exodoncia; 1 hora= muestra sanguínea recogida 1 hora después de la última exodoncia.

El estudio comparativo de la prevalencia de bacteriemiias entre los distintos grupos de estudio en los diferentes tiempos de recogida de muestras, se detalla en la tabla 14. En la determinación basal no hubo diferencias significativas entre grupos. A los 30 segundos post-exodoncia, la prevalencia de bacteriemiias disminuyó significativamente en los grupos AMX, AMX-CLV y AMX-CLV-CHX con respecto al grupo control, pero no en el grupo CHX ( $p= 0,070$ ). A los 15 minutos después de finalizar las exodoncias, la prevalencia de bacteriemiias disminuyó significativamente con todos los regímenes antimicrobianos aplicados con respecto al

grupo control. Esta disminución estadísticamente significativamente de la frecuencia de bacteriemias con todos los regímenes profilácticos aplicados también se observó 1 hora después de finalizar las exodoncias. Al comparar la eficacia de los regímenes antibióticos entre sí, resultó particularmente relevante la disminución del número de bacteriemias a los 30 segundos post-exodoncia de la combinación AMX-CLV frente a AMX ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 14.** Prevalencia de bacteriemias en condiciones basales, a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora post-exodoncia, en los pacientes del grupo control y en los que recibieron profilaxis antibiótica o antiséptica

	Basal	30 seg.	15 min.	1 hora
Control vs AMX	0,497	< 0,001	< 0,001	0,044
Control vs CHX	0,599	0,070	< 0,001	0,016
Control vs AMX-CLV	0,284	< 0,001	< 0,001	0,003
Control vs AMX-CLV-CHX	0,308	< 0,001	< 0,001	0,003
AMX vs AMX-CLV	0,500	< 0,001	0,058	0,247
AMX-CLV vs AMX-CLV-CHX	0,753	0,058	1	1

30 seg.= hemocultivo realizado a los 30 segundos post-exodoncia; 15 min.= hemocultivo realizado a los 15 minutos post-exodoncia; hemocultivo realizado 1 hora post-exodoncia; Control= grupo control; AMX= grupo amoxicilina; CHX= grupo clorhexidina; AMX-CLV= grupo amoxicilina-ácido clavulánico; AMX-CLV-CHX= grupo amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina





# 5.

## DISCUSIÓN



### **5.1. Controversias actuales sobre la profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana**

La propuesta del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido -NICE- (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008) ha generado nuevas controversias en la comunidad científica y algunos expertos han criticado su recomendación rebatiendo uno a uno todos sus argumentos, explicando por qué ellos todavía recomiendan administrar profilaxis antibiótica a pacientes de alto riesgo sometidos a procedimientos dentales de alto riesgo (Chambers et al, 2011).

En este sentido, recientemente se ha publicado un caso de endocarditis sobre válvula protésica en un paciente que había recibido tratamiento odontológico 10 días antes sin cobertura antibiótica, aunque previamente en diversas ocasiones se le había administrado profilaxis, antes de la entrada en vigor de la propuesta del NICE en 2008 (López et al, 2013). También en 2013, en la sección de Práctica Clínica de la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*, se discutieron los aspectos más relevantes de la endocarditis infecciosa, a partir de un caso diagnosticado en un varón de 55 años con antecedentes de regurgitación mitral, sometido a un curetaje periodontal en el mes previo; sus autores concluyeron el artículo señalando la importancia de la higiene oral y de una profilaxis antibiótica adecuada para prevenir nuevos episodios de endocarditis infecciosa (Hoen y Du Vall, 2013).

En la actualidad, existe una preocupación comprensible por parte de algunos cardiólogos sobre la eliminación de la profilaxis antibiótica. En general, las principales guías vigentes tanto en Europa (Habib et al, 2009) como en EE.UU. (Wilson et al, 2007) y en Australia (Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group, 2008), siguen proponiendo la administración de profilaxis, aunque restringiendo sus indicaciones.

La propia definición de pacientes y procedimientos “de alto riesgo” exige una primera reflexión. Por ejemplo, la incidencia de endocarditis infecciosa ha aumentado entre los pacientes de mayor edad y los portadores de dispositivos intracardíacos, mientras que los casos asociados a fiebre reumática cada vez son menos frecuentes en países industrializados; pero en las recomendaciones publicadas en Australia, todavía se considera a los aborígenes australianos con cardiopatía reumática un grupo de riesgo especialmente elevado (Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group, 2008). Otras situaciones que no se contemplan en las guías más recientes también deberían reconsiderarse, ya que por ejemplo se ha comprobado que la prevalencia de bacteriemias secundarias a exodoncias es significativamente mayor cuando se realizan bajo anestesia general que cuando se efectúan en la clínica dental utilizando exclusivamente anestesia local (Barbosa et al, 2010).

El argumento del desarrollo frecuente de bacteriemias secundarias a actividades de la vida diaria como cepillarse los dientes no puede analizarse en términos absolutos, sin tener en cuenta variables como la magnitud o la duración de dichas bacteriemias, ya que de lo contrario, estaríamos obligados por

ejemplo a reevaluar el riesgo/beneficio de algunas técnicas de higiene oral en los pacientes de alto riesgo. Para abordar este debate, la cuantificación del inóculo bacteriano puede ser particularmente importante; sin embargo, los métodos disponibles en la actualidad son groseros y se limitan a técnicas semi-cuantitativas como la lisis-centrifugación o la lisis-filtración; los procedimientos más sofisticados de biología molecular como la PCR del ADNr 16S son útiles para identificar no sólo bacterias “fastidiosas”, de crecimiento lento y/o no cultivables, sino también patógenos fáciles de cultivar en medios convencionales, aunque hasta el momento su umbral de detección es alto, por lo que infraestiman las bacteriemias y no son útiles para cuantificar su magnitud. Las bacteriemias de origen oral probablemente se desarrollan como consecuencia de la mayoría de las manipulaciones que se realizan en la clínica dental, por lo cual si se demuestra que la aplicación de un antiséptico antes de iniciar un procedimiento odontológico reduce el tamaño del inóculo de la bacteriemia secundaria, este argumento podría esgrimirse para su administración rutinaria.

Otra cuestión poco debatida es si no existe otro antibiótico o combinación de antibióticos más eficaz que la amoxicilina para prevenir las bacteriemias de origen oral. Se ha sugerido que la etiología de la endocarditis infecciosa ha variado en las últimas décadas, con lo que en la actualidad el género *Staphylococcus* ocupa la primera posición a expensas del *Streptococcus* (Moreillon y Que, 2004), lo cual podría justificar la búsqueda de antibióticos alternativos.

Las pautas de profilaxis antibiótica son importadas y su eficacia podría estar condicionada por factores geográficos como los mapas de sensibilidad antimicrobiana. En este sentido, en las guías australianas (Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group, 2008), para los pacientes con alergia a los antibióticos beta-lactámicos además de la clindamicina se proponen lincomicina, vancomicina o teicoplanina, que son alternativas diferentes a las que plantean la Sociedad Europea de Cardiología (Habib et al, 2009) y la Asociación Americana del Corazón (Wilson et al, 2007). En España, la clindamicina es ineficaz para prevenir las bacteriemias secundarias a exodoncias, mientras que la eficacia de una quinolona como el moxifloxacino es comparable a la de la amoxicilina (Diz Dios et al, 2006).

La prescripción de la profilaxis debería realizarse desde una perspectiva basada en la evidencia y no de forma defensiva para evitar repercusiones médico-legales. Una consecuencia importante de las guías del NICE es que desaparecen los obstáculos éticos y médico-legales que impedían poner en marcha ensayos clínicos controlados para investigar definitivamente la eficacia de la profilaxis antibiótica para prevenir la endocarditis infecciosa de origen oral. Mientras, parece razonable adoptar las recomendaciones que propongan los comités de expertos de cada país, elaboradas preferentemente desde una perspectiva multidisciplinaria; si no existen recomendaciones oficiales nacionales, parece prudente aplicar la versión más actualizada de alguna de las guías principales publicadas sobre el tema.

## 5.2. Bacteriemia basal

La recogida de una muestra de sangre en condiciones basales, previa a cualquier manipulación, es una práctica habitual en la metodología de las investigaciones sobre bacteriemias orales. En el protocolo de profilaxis de endocarditis infecciosa publicado en 2004 por la Sociedad Británica de Cardiología y el Real Colegio de Médicos (British Cardiac Society Clinical Practice Committee and Royal College of Physicians, 2004), se acordó no valorar los estudios sobre bacteriemias de origen oral que no incluyeran en su metodología la realización de una toma sanguínea en condiciones basales. En la literatura, algunos autores no detectaron ningún caso de bacteriemia basal en pacientes que iban a ser sometidos a una manipulación odontológica (Gerber et al, 1980); otros, describieron prevalencias muy bajas, que oscilaron entre 0 y 2 % (Forner et al, 2006; Crasta et al, 2006; Lockhart et al, 2008). En la presente serie la prevalencia de bacteriemias basales fue ligeramente superior, entre 2,5 y 7,5 %, en consonancia con los resultados de otros investigadores (Kinane et al, 2005; Murphy et al, 2006).

En un trabajo sobre prevalencia de bacteriemias consecutivas a la realización de diferentes tratamientos ortodóncicos en niños, Lucas et al (Lucas et al, 2002) detectaron porcentajes elevados de bacteriemias basales que oscilaron entre el 23 y el 36 %; esta inusitada frecuencia de bacteriemias pudo responder a varias condiciones, como el sangrado gingival favorecido por el acúmulo de placa y la dentición mixta.

Otro condicionante que podría justificar la aparición de bacteriemias en las muestras basales es que los participantes practiquen antes de iniciar el estudio actividades que potencialmente inducen bacteriemias, como la masticación (Fine et al, 2006; Forner et al, 2006; Murphy et al, 2006).

Sin embargo, uno de los factores más relevantes para el desarrollo de bacteriemias consecutivas al tratamiento odontológico, es que el procedimiento se realice bajo anestesia general (Barbosa et al, 2010). En este sentido, en los pacientes de la presente serie la muestra basal se recogió una vez finalizada la inducción anestésica y la intubación endotraqueal. Se ha estimado que la prevalencia de bacteriemias secundarias a los procesos de intubación se sitúa en torno al 12 %, independientemente de que se opte por la vía naso- u oro-traqueal (Valdés et al, 2008), aunque algunos autores recomiendan la intubación oro-traqueal, ya que existen diferencias entre ambas vías en cuanto a peculiaridades anatómicas y a la flora predominante (Onçag et al, 2005). Por otra parte, también se ha especulado que el efecto de determinados agentes anestésicos sobre las estructuras vasculares podrían condicionar la prevalencia de las bacteriemias secundarias a procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, en estudios de experimentación animal se comprobó que el propofol inducía una vasodilatación que provocaba un incremento del flujo sanguíneo a nivel de los capilares venosos (Holzmann et al, 1995); otros autores, aplicando una técnica de Doppler transcraneal, demostraron que el sevoflurano también provoca alteraciones en los vasos cerebrales (Molnár et al, 2007).

### 5.3. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo control

La prevalencia de bacteriemias post-exodoncia reflejada en la literatura es muy variable. Tras una única exodoncia se han descrito frecuencias que oscilan entre el 39 y el 100 % (Okabe et al, 1995; Roberts et al, 1997). En la presente serie, en la que se realizó una media superior a 5 exodoncias por paciente, se detectaron hemocultivos positivos en más del 97 % de los participantes a los 30 segundos post-exodoncia. Este porcentaje coincide con el observado en sendos estudios de similares características metodológicas publicados previamente por nuestro grupo (Diz Dios et al, 2006; Barbosa et al, 2010).

Como hemos señalado, uno de los factores más relevantes para el desarrollo de bacteriemias consecutivas al tratamiento odontológico, es que el procedimiento se realice bajo anestesia general; en un estudio comparativo sobre bacteriemias post-exodoncia, la prevalencia de hemocultivos positivos a los 30 segundos fue del 53 % cuando éstas se realizaron con anestesia local, frente al 89% cuando se efectuaron bajo anestesia general (Barbosa et al, 2010). Otros factores potencialmente condicionantes son: el número de exodoncias realizadas, la dificultad quirúrgica y especialmente el estado de salud oral (Tomás et al, 2007b).

Puntualmente, algunos autores asociaron la aparición de bacteriemias post-exodoncia con la duración del acto quirúrgico, la intensidad de la hemorragia secundaria a la manipulación odontológica o el número de dientes extraídos (Okabe et al, 1995).

Por el contrario, se ha sugerido que la exodoncia simple ocasiona bacteriemias incluso con mayor frecuencia que otras manipulaciones como la cirugía del tercer molar (Heimdahl et al, 1990). En la literatura más reciente la prevalencia de bacteriemias asociadas a una exodoncia no complicada es del 30-40 % (Maharaj et al, 2012a,b), mientras que cuando se trata de cordales incluidos es del 40-50% (Tuna et al, 2012; Du Vall et al, 2013). En definitiva, parece confirmarse que la aparición de una bacteriemia no está relacionada con la agresividad del acto quirúrgico (Tomás et al, 2007b) y tampoco se ha demostrado ninguna asociación entre el número de dientes extraídos y la aparición de hemocultivos positivos (Takai et al, 2005).

Algunos autores sugirieron que había un mayor porcentaje de bacteriemias de origen oral en pacientes con gingivitis que en los que no tenían inflamación gingival -tanto en niños como adultos- (Berger et al, 1974; Roberts et al, 1998). Sin embargo, no se ha encontrado una relación significativa entre los índices de placa e inflamación gingival y la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia, ni en niños (Coulter et al, 1990) ni en adultos (Maharaj et al, 2012a). En este sentido, el estado de salud del periodonto tampoco parece influir en la aparición de bacteriemias post-exodoncia (Lockhart, 1996). La presencia de abscesos odontogénicos tampoco parece intervenir en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia (Coulter et al, 1990), pero algunos autores observaron que tras la extracción de dientes que presentaban algún tipo de infección, la prevalencia de bacteriemias era significativamente mayor (Takai et al, 2005); ante esta controversia, en algunos trabajos sobre bacteriemias post-

manipulación oral, la presencia de focos infecciosos constituyó un criterio de exclusión (Maharaj et al, 2012a).

En general, se sostiene que las bacteriemias consecutivas a manipulaciones odontológicas son de carácter transitorio y no suelen persistir más de 15 minutos (Dajani et al, 1997; Maharaj et al, 2012a). Una vez que alcanzan el torrente circulatorio, las bacterias son rápidamente eliminadas por el sistema fagocítico mononuclear. Se ha sugerido que el propofol inhibe significativamente la actividad metabólica oxidativa de los neutrófilos (Heine et al, 2001) y puede llegar a suprimir la funcionalidad de los macrófagos (Chen et al, 2003); en animales de experimentación a los que se administró este agente anestésico, se observó un acúmulo de gérmenes en los pulmones y el bazo, sugiriendo que el propofol podía producir una disfunción del sistema fagocítico mononuclear, aumentando la duración de las bacteriemias consecutivas a manipulaciones dentales (Kelbel et al, 1999). Ésto podría justificar por qué, coincidiendo con nuestros resultados (20 % de bacteriemias 1 hora después del procedimiento), en las series en las que se practicaron exodoncias bajo anestesia general se detectó un importante porcentaje de hemocultivos positivos a los 30 minutos, 45 minutos y hasta 1 hora después de finalizar las exodoncias (Baltch et al, 1982; Lockhart et al, 2004; Tomás et al, 2007b). Sin embargo, esta hipótesis no es compartida por otros investigadores, que incluso han llegado a afirmar que los anestésicos pueden tener un efecto inmunomodulador, atenuando la respuesta inmune adversa secundaria al estrés quirúrgico (Inada et al, 2004).

Coincidiendo con los resultados de estudios previos (Lockhart et al 1996; Diz Dios et al, 2006), los hemocultivos fueron unimicrobianos en más del 70 % de los casos y polimicrobianos en el 27 % restante (aunque sólo se identificaron 2 especies por hemocultivo). Al igual que en otras series, aproximadamente el 80 % de los aislamientos correspondieron a anaerobios facultativos (Lockhart et al 1996; Vergis et al, 2001), especialmente *Streptococcus viridans* (Heimdahl et al, 1990; Takai et al, 2005; Maharaj et al, 2012a), con predominio de los grupos *mitis* y *anginosus* (Diz Dios et al, 2006; Tomás et al, 2007b). El segundo género en orden de prevalencia fue el *Staphylococcus*, con una prevalencia del 12 %, similar a la detectada por otros autores (Roberts et al 1992; Roberts et al, 1998; Tomás et al 2007a); algunos detractores han señalado que una parte de estos aislamientos puede corresponder a contaminaciones de origen cutáneo o ser consecuencia de la intubación endotraqueal, pero se ha demostrado que en los adultos los estafilococos son bacterias habituales de la flora oral (Murdoch et al, 2004).

#### 5.4. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo amoxicilina

Como ya hemos señalado anteriormente, hay numerosos artículos en la literatura que avalan la eficacia de la administración profiláctica de 2 ó 3 gramos de amoxicilina para reducir de forma significativa la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia (Shanson et al, 1978; Roberts y Radford, 1987; Hall et al, 1993; Vergis et al, 2001; Lockhart et al, 2004; Diz Dios et al, 2006; Maharaj et al, 2012b). En términos de probabilidad, se ha estimado que los controles tienen un riesgo 29 veces mayor de desarrollar una bacteriemia post-exodoncia que los pacientes que reciben una profilaxis con amoxicilina (Diz Dios et al, 2006). En la presente serie, la prevalencia de bacteriemia a los 30 segundos post-exodoncia fue del 50% y a los 15 minutos del 10%. En un estudio publicado recientemente en el que se realizó una única exodoncia con anestesia local a 40 pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina, la prevalencia de bacteriemias a los 3 minutos de finalizado el procedimiento fue del 7,5 %, frente al 35 % en el grupo control; a pesar de sus resultados, los autores concluyeron que “la bacteriemia no es eliminada completamente por los antibióticos” (Maharaj et al, 2012b).

El género bacteriano predominante fue el *Streptococcus*, que representó el 35 % de los aislamientos frente al 64 % en el grupo control, aunque algunos autores han señalado que tras la administración de profilaxis antibiótica con amoxicilina, no encontraron *Streptococcus* spp. en los hemocultivos post-exodoncia (Maharaj et al, 2012b).

## 5.5. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo clorhexidina

En la literatura existen pocos trabajos en los que se haya analizado la eficacia de un enjuague de clorhexidina para prevenir las bacteriemias post-exodoncia y sus resultados deben interpretarse con cautela, ya que exhiben diferencias metodológicas considerables, como las referentes al tamaño muestral o a la concentración de la solución de clorhexidina empleada (Jokinen, 1978; MacFarlane et al, 1984; Rahn et al, 1995; Lockhart, 1996; Tomás et al, 2007a; Maharaj et al, 2012b).

Siguiendo un orden cronológico, Jokinen (Jokinen 1978) concluyó que al complementar el aislamiento del campo operatorio con la aplicación de una solución de clorhexidina al 0,5 % en pacientes sometidos a tartrectomías o exodoncias, se reducía significativamente la prevalencia de bacteriemias con relación a la detectada cuando únicamente se realizaba el aislamiento del campo operatorio (34 y 13 %, respectivamente). MacFarlane et al (MacFarlane et al, 1984), también señalaron que la irrigación del surco gingival con clorhexidina, disminuía la frecuencia de bacteriemias post-exodoncia con respecto al grupo control.

Por el contrario, Rahn et al (Rahn et al. 1995), en un grupo de pacientes que iban a someterse a un procedimiento de anestesia intraligamentosa o a la exodoncia de un molar, aplicaron clorhexidina al 0,2 % mediante una jeringuilla en el surco gingival de los dientes involucrados, y no objetivaron una reducción de la prevalencia de bacteriemias post-operatorias con respecto a un grupo control (45 y 52,5 %, respectivamente). Tampoco Lockhart

(Lockhart 1996) observó que un enjuague con clorhexidina al 0,2 % durante 30 segundos y repetido 1 minuto más tarde, redujera el número de bacteriemias post-exodoncia con respecto al detectado en un grupo control. Recientemente, en una serie publicada por Maharaj et al (Maharaj et al, 2012b), la clorhexidina también resultó ineficaz para prevenir las bacteriemias post-exodoncia, registrando hemocultivos positivos en el 40 % de los pacientes frente al 35 % de los controles sin profilaxis.

Aplicando la misma metodología descrita en el presente trabajo, Tomás et al (Tomás et al, 2007a), encontraron una reducción significativa en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia entre los pacientes a los que se efectuó un lavado pasivo de la cavidad oral con clorhexidina al 0,2% al finalizar la maniobra de intubación endotraqueal y un grupo control, aunque en términos absolutos la reducción fue del 96 al 79 %. Este resultado es muy similar al obtenido en la presente serie, con un 97,5 y un 77,5 %, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (presumiblemente por las limitaciones del tamaño muestral, calculado en base a la respuesta a la administración de amoxicilina).

En consecuencia, el empleo complementario de antisépticos como profilaxis de la endocarditis bacteriana secundaria a procedimientos odontológicos ha generado cierta controversia. La Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana preconizó la administración de un enjuague de 1 minuto de duración con 10 ml de clorhexidina al 0,2% (Gould et al, 2006), mientras que la Asociación Americana del Corazón en sus últimas recomendaciones no incluyó su utilización (Wilson et al, 2007). En 2008, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (National

Institute for Health and Clinical Excellence, 2008), argumentando que la evidencia disponible no era concluyente, no recomendó los enjuagues con clorhexidina como profilaxis contra la endocarditis infecciosa para pacientes de alto riesgo sometidos a procedimientos odontológicos.

En la presente serie, el porcentaje de bacteriemias en los pacientes en los que se efectuó el lavado con clorhexidina fue del 27,5 y del 2,5 % a los 15 minutos y 1 hora post-exodoncia respectivamente, frente al 67,5 y 20 % de sus correspondientes controles. Esta reducción significativa de la duración de las bacteriemias corrobora los resultados de estudios previos (Tomás et al, 2007a). Este hallazgo probablemente expresa una importante reducción del tamaño del inóculo bacteriano por acción directa del antiséptico sobre la flora de la cavidad oral (Segreti, 1999).

En este trabajo, el género predominante en los hemocultivos post-exodoncia tras el lavado con clorhexidina fue el *Streptococcus*, en particular de la especie *S. viridans*, coincidiendo este hallazgo con los de publicaciones previas (Maharaj et al, 2012b) y con los del grupo control. El porcentaje de aislamientos polibacterianos fue del 36,3 % frente al 26,9 % detectado en el grupo control, aunque en ningún caso se identificaron más de 2 especies en el mismo hemocultivo. Según Parahitiyawa et al (Parahitiyawa et al, 2009), esta escasa diversidad bacteriana probablemente se deba a la presencia de factores de virulencia que favorecen la entrada de determinadas bacterias en el torrente circulatorio, al rápido aclaramiento bacteriano por el sistema fagocítico mononuclear y/o a las limitaciones para identificar ciertos patógenos aplicando métodos microbiológicos convencionales.

## 5.6. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo amoxicilina-ácido clavulánico

El ácido clavulánico fue el primer inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas descrito en la literatura con eficacia clínica demostrada (Rolinson, 1994). Su amplio espectro antibacteriano incluye bacterias Gram negativas, Gram positivas y anaerobias (Thorburn et al, 1996). Las características farmacocinéticas del ácido clavulánico favorecen su combinación con otros antibióticos como amoxicilina y ticarcilina (Ball et al, 1997). Se ha demostrado que el ácido clavulánico potencia la actividad de la amoxicilina contra microorganismos no-productores de  $\beta$ -lactamasas y acrecienta la respuesta defensiva del huésped, estimulando la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad bactericida intracelular de los neutrófilos (Cuffini et al, 1996; Finlay et al, 2003).

Se ha sugerido que la actividad antimicrobiana de las penicilinas contra algunas bacterias responsables de infecciones odontogénicas ha disminuido por la emergencia de bacterias resistentes, especialmente *Streptococcus* del grupo *viridans* y anaerobios estrictos Gram negativos como *Porphyromona*, *Prevotella* y *Fusobacterium* spp. (Mandell, 1999). En un estudio realizado en Japón en el que se analizó la susceptibilidad antibiótica de 800 aislamientos de patógenos anaerobios procedentes de infecciones dentoalveolares, sus autores concluyeron que la amoxicilina todavía constituía un agente de primera línea, pero que la sensibilidad reducida de algunas especies como *Prevotella* spp. obligaba a plantear alternativas

terapéuticas como amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina o metronidazol (Kuriyama et al, 2007). En consecuencia, se ha recomendado la administración de amoxicilina-ácido clavulánico para prevenir infecciones locales en procedimientos de cirugía oral, cuando la profilaxis está indicada en base a las características del procedimiento (ej: ostectomía significativa) o del paciente (ej: alteraciones metabólicas o del sistema inmune) (Sancho-Puchades et al, 2009).

El análisis de sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* y de *Streptococcus* del grupo *viridans* procedentes de muestras de frotis cutáneos y de saliva de 30 pacientes con alto riesgo de endocarditis, demostró que el 53,3 % de los aislamientos de *Staphylococcus* y el 16,7 % de los de *Streptococcus* eran resistentes a la amoxicilina, mientras que frente a amoxicilina-ácido clavulánico los porcentajes fueron del 13,3 % y del 6,7 % respectivamente (Gropo et al, 2005). También se ha señalado que la combinación amoxicilina-ácido clavulánico es muy eficaz frente a los géneros bacterianos más prevalentes en los hemocultivos post-exodoncia, como son *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Neisseria* (Finlay et al, 2003).

Recientemente, se publicó un caso de un varón de 20 años con una cardiopatía congénita severa sometido a diversas intervenciones de cirugía cardíaca reparadora, que desarrolló una endocarditis por *Cardiobacterium hominis*, presumiblemente como consecuencia de una tartrectomía profunda, a pesar de haber recibido profilaxis con 2 gramos de amoxicilina. Sus autores concluyeron que la combinación amoxicilina-ácido clavulánico

podría representar una opción mejor que la amoxicilina sola para evitar la aparición de endocarditis por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas, como las del grupo HACEK responsables de este caso (Fazili et al, 2013). Para proporcionar una cobertura óptima, incluyendo los *Staphylococcus aureus*, también se ha sugerido administrar profilácticamente amoxicilina-ácido clavulánico a los pacientes con alto riesgo de endocarditis que van a someterse a una tonsilectomía (Klug et al, 2012). Empíricamente, en base a las bacterias implicadas en las bacteriemias de origen oral y a su perfil de sensibilidad antimicrobiana, se ha planteado administrar profilácticamente amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 2000/125 mg a pacientes sometidos a procedimientos dentales o de cirugía oral (Maestre Vera y Gómez-Lus, 2007). Sin embargo, hasta la fecha, ningún comité de expertos prestigioso ha recomendado el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico para prevenir bacteriemias secundarias a manipulaciones dentales en pacientes de riesgo. En este sentido, en un documento de consenso en el que participaron representantes de las principales Sociedades Científicas de Odontología españolas, se abogó por la profilaxis con amoxicilina-ácido clavulánico en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía oral y maxilofacial, pero paradójicamente para prevenir la endocarditis infecciosa suscribieron la administración de amoxicilina siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (Gutiérrez et al, 2006).

Algunos autores han recomendado la combinación de amoxicilina-ácido clavulánico para prevenir otras infecciones a

distancia secundarias a bacteriemias de origen odontológico, como los abscesos cerebrales en pacientes con malformaciones arterio-venosas pulmonares y telangiectasia hemorrágica hereditaria (Shovlin et al, 2008), o las infecciones tardías de prótesis articulares fundamentalmente ocasionadas por *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp. (Podbielski et al, 2009).

Se ha señalado taxativamente que “la profilaxis antibiótica no elimina la bacteriemia consecutiva a procedimientos dentales aunque algunos estudios muestran que reduce la frecuencia de detección de bacteriemias post-procedimiento” (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008). Por el contrario, los resultados del presente ensayo clínico reflejan que en pacientes sometidos a exodoncias bajo anestesia general, la administración profiláctica de una dosis de 1000/200 mg de amoxicilina-ácido clavulánico por vía intravenosa evita la aparición de bacteriemias postquirúrgicas.

Los principios de la profilaxis antibiótica establecen que la concentración tisular del fármaco debe ser elevada durante el acto quirúrgico (Peterson, 1990), por lo que la vía intravenosa representa la modalidad ideal para administrar un antibiótico antes de iniciar la manipulación (Sancho-Puchades et al, 2009), aunque en la práctica odontológica los fármacos habitualmente se prescriben por vía oral y una vez finalizado el procedimiento.

No hemos encontrado en la literatura referencias a la eficacia comparativa de distintas dosis de amoxicilina-ácido clavulánico en términos de profilaxis. La dosis empleada en el presente trabajo implica una concentración baja de amoxicilina

(1000 mg) y una proporción importante de ácido clavulánico (1:5). Su eficacia microbiológica parece confirmar que el ácido clavulánico potencia la actividad antibacteriana de la amoxicilina (Smith et al, 1998), que la actividad inhibitoria del ácido clavulánico es concentración-dependiente (Finlay et al, 2003) y que la concentración de esta combinación antibiótica en el fluido gingival puede ser superior a la sérica (Tenenbaum et al, 1997).



### **5.7. Bacteriemia post-exodoncia en el grupo amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina**

En el 10 % de los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina-ácido clavulánico-clorhexidina, se detectaron hemocultivos positivos a los 30 segundos post-exodoncia, aunque alguno de ellos pudo deberse a una contaminación (ej: *Clostridium bifermentans*) por lo que probablemente la prevalencia real fue incluso inferior.

Se ha llegado a sugerir que la práctica de enjuagues orales podría favorecer el paso de bacterias de la cavidad oral al torrente circulatorio (Brown et al, 1998); aunque este argumento que fue esgrimido por la Sociedad Americana del Corazón para desaconsejar la aplicación de antisépticos mediante irrigadores gingivales (Dajani et al, 1997), no se ha demostrado definitivamente.

En el presente trabajo la complementación de la profilaxis antibiótica con un lavado oral con clorhexidina obviamente no mejoró los resultados obtenidos exclusivamente con la combinación antibiótica; aunque en términos de prevención de bacteriemia post-exodoncia no parece justificada la aplicación del antiséptico previa a la manipulación, se ha demostrado su eficacia para reducir las complicaciones infecciosas post-operatorias locales (Hita-Iglesias et al, 2008).

## 5.8. Limitaciones del estudio

Este trabajo no está exento de algunas limitaciones que deben tenerse en consideración a la hora de interpretar los resultados y de su extrapolación:

- Los participantes son todos adultos y se ha sugerido que la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia puede estar condicionada por la edad (Lockhart et al, 2004), que además es un factor determinante de la farmacocinética del antibiótico.
- La modalidad anestésica y en concreto la anestesia general, favorece la aparición de bacteriemias post-exodoncia y prolonga su duración (Barbosa et al, 2010).
- El estado de salud oral de algunos de los participantes en este trabajo no alcanzó los niveles mínimos recomendables y su influencia en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia es una cuestión todavía hoy sujeta a controversia (Lockhart et al, 1996),
- A todos los pacientes de la presente serie se les efectuaron exodoncias, aunque la prevalencia y probablemente las especies bacterianas predominantes en las bacteriemias secundarias a tratamientos odontológicos están condicionadas por la naturaleza del procedimiento (Diz Dios et al, 2011).
- No se conoce la influencia de la dosis y la vía de administración de la combinación antibiótica sobre su actividad antibacteriana.

- El hecho de que no se detecten hemocultivos positivos post-exodoncia tras la administración profiláctica de amoxicilina-ácido clavulánico no permite garantizar con rotundidad que no se generen bacteriemias por bacterias no cultivables en los medios utilizados y/o cuyo inóculo esté por debajo del umbral de detección del sistema Bactec®.





# 6.

## CONCLUSIONES



- La prevalencia de bacteriemias post-exodoncia es particularmente elevada cuando este procedimiento se efectúa bajo anestesia general, en un porcentaje considerable de pacientes persiste al menos hasta 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico y el género bacteriano predominante en los hemocultivos positivos es el *Streptococcus*.
- Se confirma que la administración profiláctica de amoxicilina reduce significativamente la prevalencia y la duración de las bacteriemias post-exodoncia.
- La quimioprofilaxis con amoxicilina-ácido clavulánico demostró una efectividad del 100 % para prevenir las bacteriemias post-exodoncia, superando de forma significativa la del régimen profiláctico clásico con amoxicilina. Cuando esta combinación de antibióticos se complementa con un lavado intraoral con clorhexidina antes de iniciar la manipulación odontológica, no se obtiene ninguna ventaja en términos de prevención de bacteriemias post-exodoncia.





# 7.

## BIBLIOGRAFÍA



- Abrahamson L. Subacute bacterial endocarditis following removal of septic foci. *Br Med J* 1931; 4: 2: 8-9.
- Aitken C, Cannell H, Sefton AM et al. Comparative efficacy of oral doses of clindamycin and erythromycin in the prevention of bacteraemia. *Br Dent J* 1995; 178: 418-422.
- Alonso-Valle H, Fariñas-Álvarez C, Bernal-Marco JM et al. Cambios en el perfil de la endocarditis sobre válvula protésica en un hospital de tercer nivel: 1986-2005. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 28-35.
- American Heart Association. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955; 11: 317-320.
- American Heart Association. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1960; 21:151-155.
- American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *JADA* 1972; 85: 1377-1379.
- Anderson KO, Masur FT 3rd. Psychological preparation for invasive medical and dental procedures. *J Behav Med* 1983; 6: 1-40.
- Angrist A, Marquiss J. The changing morphologic picture of endocarditis since the advent of chemotherapy and antibiotic agents. *Am J Pathol* 1954; 30: 39-63.
- Angrist AA, Oka M. Pathogenesis of bacterial endocarditis. *JAMA* 1963; 183: 249-252.
- Anguita M, Torres F, Castillo JC, Vallés F. Etiopathogenesis of infective endocarditis: predisposing heart diseases and causal microorganisms. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 Suppl 2: 11-15.
- Anónimo. G. Domagk. *Br Med J* 1964; 1:1189.
- Anónimo. Rheumatic fever and streptococcal infection. *Br Med J* 1967; 2: 717-718.
- Bagheri Nejad S, Allegranzi B, Syed SB, Ellis B, Pittet D. Health-care-associated infection in Africa: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 757-765.
- Ball P, Geddes A, Rolinson GN. Amoxycillin clavulanate: an assessment after 15 years of clinical application. *J Chemother* 1997; 9: 167-198.

- Baltch AL, Pressman HL, Hammer MC, Sutphen NC, Smith RP, Shayegani M. Bacteremia following dental extractions in patients with and without penicillin prophylaxis. *Am J Med Sci* 1982; 283: 129-140.
- Barbosa M, Carmona IT, Amaral B et al. General anesthesia increases the risk of bacteremia following dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 706-712.
- Barnes CG, Hurley R. Antibiotic cover for dental extractions. *Br Med J* 1963; 2: 1205.
- Batchelor FR, Doyle FP, Nayler JH, Rolinson GN. Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentations. *Nature* 1959; 183: 257-258.
- Benito N, Miró JM, De Lazzari E et al, ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150: 586-594.
- Berger SA, Weitzman S, Edberg SC, Casey JI. Bacteremia after the use of an oral irrigation device. *Ann Intern Med* 1974; 80: 510-511.
- Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 233-234.
- Billings F. Focal infection: The Lane Medical Lectures, New York: D. Appleton and Company, 1916.
- Blumer G. Subacute bacterial endocarditis. *Medicine* 1923; 2: 105-170.
- Bodey GP, Nance J. Amoxicillin: in vitro and pharmacological studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 1: 358-362.
- Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One* 2013; 8: e60033.
- Brescó Salinas M, Costa Riu N, Beryni Aytés L, Gay Escoda C. Susceptibilidad antibiótica de las bacterias causantes de infecciones odontógenas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E70-75.
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy. The antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Lancet* 1982; 2: 1323-1326.
- Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177-207.

- Brown AR, Papasian CJ, Shultz P, Theisen FC, Shultz RE. Bacteremia and intraoral suture removal: can an antimicrobial rinse help?. *JADA* 1998; 129: 1455-1461.
- Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161-168.
- Burke JP. Infection Control- A problem for patient safety. *N Eng J Med* 2003; 348: 651-656.
- Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-94.
- Calvo A. Ehrlich y el concepto de "bala mágica". *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 90-92.
- Carmichael AJ, Flanagan PG, Holt PJ, Duerden BI. The occurrence of bacteraemia with skin surgery. *Br J Dermatol* 1996; 134: 120-122.
- Casabé JH. Endocarditis Infecciosa. Una enfermedad cambiante. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2008; 68: 164-174.
- Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M et al. Changing epidemiology of native valve infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 594-859.
- Chain E, Florey HW, Gardner AD et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet* 1940; 236: 226-228.
- Chambers JB, Shanson D, Hall R, Pepper J, Venn G, McGurk M. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE. *J R Soc Med* 2011; 104: 138-140.
- Chen RM, Wu CH, Chang HC et al. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. *Anesthesiology* 2003; 98: 1178-1185.
- Chung A, Kudlick EM, Gregory JE, Royal GC, Reindorf CA. Toothbrushing and transient bacteremia in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986; 90: 181-186.
- Cobe HM. Transitory bacteremia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1954; 7: 609-615.
- Coburn AF, Pauli RH. Studies on the relationship of streptococcus hemolyticus to the rheumatic process: I. Observations on the ecology of hemolytic streptococcus in relation to the epidemiology of rheumatic fever. *J Exp Med* 1932a; 56: 609-632.

- Coburn AF, Pauli RH. Studies on the relationship of streptococcus hemolyticus to the rheumatic process: III. Observations on the immunological responses of rheumatic subjects to hemolytic streptococcus. *J Exp Med* 1932b; 56: 651-676.
- Cohen J. Hospital Gangrene. The scourge of surgeons in the past. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 638-640.
- Corrales-Fernández MJ, Gea-Velázquez de Castro MT, Limón-Ramírez R, Miralles-Bueno JJ, Requena-Puche J, Aranaz-Andrés JM. Factors that contribute to health care associated infections: how to prevent them. *Rev Calid Asist* 2011; 26: 367-375.
- Coulter WA, Coffey A, Saunders IDF, Emmerson AM. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990; 69: 1691-1695.
- Coykendall AL. Classification and identification of the viridans streptococci. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 315-328.
- Crasta K, Daly CG, Mitchell D, Curtis B, Stewart D, Heitz-Mayfield LJA. Bacteraemia due to dental flossing. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 323-332.
- Cuffini AM, De Renzi G, Tullio V et al. Potentiation of human polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and intracellular bactericidal activity by amoxicillin/clavulanate. *Drugs Exp Clin Res* 1996; 22: 9-15.
- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-1801.
- Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001; 72: 210-214.
- Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, Sandoe JA, Thornhill MH. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians' attitudes. *QJM* 2013; 106: 237-243.
- Diz Dios P, Tomás Carmona I, Limeres Posse J, Medina Henríquez J, Fernández Feijoo J, Álvarez Fernández M. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2996-3002.
- Diz Dios P, Tomás Carmona I, Limeres Posse J. Bacteriemiias producidas por intervenciones odontológicas (cap. 13). En: *Patología Periodontal y Cardiovascular*. Coordinadores: De Teresa E, Noguero Rodríguez B. Editorial: Panamericana S.A., Madrid, 2011.

- Doern CD, Burnham CA. It's not easy being green: the viridans Group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3829-3835.
- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 167-193.
- Dringlison R. *A Dictionary of Medical Science*. Philadelphia, PA: Henry C. Lea; 1874: 506.
- Du Vall NB, Fisher TD, Hensley D, Hancock RH, Vandewalle KS. The comparative efficacy of 0.12% chlorhexidine and amoxicillin to reduce the incidence and magnitude of bacteremia during third molar extractions: a prospective, blind, randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115: 752-763.
- Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-49.
- Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974; 53: 829-833.
- Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis I. Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest* 1973; 52: 592-598.
- Duval X, Delahaye F, Alla F et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1968-1976.
- Elbey MA, Akdag S, Kalkan ME et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013. doi: 10.5152/akd.2013.172.
- Elliott SD. Bacteraemia and Oral Sepsis (Section of Odontology). *Proc R Soc Med* 1939; 32: 747-754.
- Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 613-630.
- Farmer ED. Serological subdivisions among the Lancefield group H streptococci. *J Gen Microbiol* 1954; 11: 131-138.
- Farmer ED. Streptococci of the mouth and their relationship to subacute bacterial endocarditis. *Proc R Soc Med* 1953; 46: 201-208.

- Fazili T, Endy T, Javaid W, Amin M. *Cardiobacterium Hominis* endocarditis of bioprosthetic pulmonic valve: Case report and review of literature. *J Clin Case Rep* 2013; 3: 286.
- Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 728-733.
- Fiehn NE, Gutschik E, Larsen T, Bangsberg JM. Identity of Streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1399-1401.
- Fine DH, Furgang D, McKiernan M et al. An investigation of the effect of an essential oil mouthrinse on induced bacteraemia: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 840-847.
- Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 18-23.
- Fitzsimmons K, Bamber AI, Smalley HB. Infective endocarditis: changing aetiology of disease. *Br J Biomed Sci* 2010; 67: 35-41.
- Fleming A. On the bacterial action of cultures of a penicillium with special referente to their use in the isolation of B Influenzae. *Br J Exp Pathol* 1929; 10: 226-236.
- Fornier L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401-407.
- Friedlander AH. Presence of staphylococci in mouth and presence of streptococci in late infections of knee and hip joint prostheses: antibiotic prophylaxis, a conundrum. *Spec Care Dentist* 2009; 29: 226-228.
- Garrison PK, Friedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med* 1970; 42: 394-410.
- Giner Almaraz G, Canós Cabedo M, Rodilla Calvelo F, Ferrer Gómez C. Valoración de los inhibidores de las betalactamasas. *Farm Hosp* 1996; 20: 225-235.
- Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983; 147: 568-575.
- Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD003813.

- Göker K, Güvener O. Antibacterial effects of ofloxacin, clindamycin and sulfamicrosilin on surgical removal of impacted third molars. *J Marmara Univ Dent Fac* 1992; 1: 237-249.
- Gould FK, Elliot TS, Foweraker J et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1035-1042.
- Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *JADA* 1964; 68: 7-13.
- Grosso FC, Castro FM, Pacheco AB et al. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and oral streptococci strains from high-risk endocarditis patients. *Gen Dent* 2005; 53: 410-413.
- Gross L, Fried BM. The role played by rheumatic fever in the implantation of bacterial endocarditis. *Am J Pathol* 1937; 13: 769-798.
- Gutiérrez JL, Bagán JV, Bascones A et al. Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E188-205.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *European Heart J* 2009b; 30: 2369-2413.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guía de Práctica Clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión de 2009). *Rev Esp Cardiol* 2009a; 62:1465 e1-e54.
- Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996b; 15: 646-649.
- Hayward GW. Infective endocarditis: a changing disease. II. *Br Med J* 1973; 2: 764-766.
- Head TW, Bentley KC, Millar EP, De Vries JA. A comparative study of the effectiveness of metronidazole and penicillin V in eliminating anaerobes from postextraction bacteremias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 152-155.
- Heimdahl A, Hall G, Hedberg M et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205-2209.

- Heine J, Jaeger K, Weingaertner N, Scheinichen D, Marz G, Piepenbrock S. Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 213-220.
- Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Flores-Ruiz R, Magallanes-Abad N, Basallote-González M, Gutiérrez-Perez JL. Effectiveness of chlorhexidine gel versus chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 441-445.
- Hoehn B, Duval X. Epidemiology of infective endocarditis. *Rev Prat* 2012; 62: 511-514.
- Hoehn B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1425-1433.
- Holzmann A, Schmidt H, Gebhardt MM, Martin E. Propofol induced alterations in the microcirculation of hamster striated muscle. *BJA* 1995; 75: 452-456.
- Horder T. Lumeleian Lectures on Endocarditis I. *Br Med J* 1926a; 1(3405): 603-607.
- Horder T. Lumeleian Lectures on Endocarditis II. *Br Med J* 1926b; 1(3406): 641-645.
- Horder T. Lumeleian Lectures on Endocarditis III. *Br Med J* 1926c; 1(3408): 733-738.
- Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004; 59: 954-959.
- Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group. Prevention of Endocarditis 2008 update from Therapeutic Guidelines: Antibiotic Version 13, and Therapeutic Guidelines: Oral and Dental Version 1. Melbourne, 2008. Therapeutic Guidelines Limited.
- Jokinen MA. Prevention of postextraction bacteremia by local prophylaxis. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 450-452.
- Kaneko A, Sasaki J, Yamazaki J, Kobayashi I. Intravenous administration of vancomycin is ineffective against bacteremia following tooth extraction. *Tokai J Exp Clin Med* 1995; 20: 65-66.
- Kaplan EL, Anthony BF, Bisno A et al. AHA Committee Report. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 1977; 56: 139A-143A.
- Kelbel I, Koch T, Weber A, Schiefer HG, van Ackern K, Neuhofer H. Alterations of bacterial clearance induced by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 71-76.

- Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 708-713.
- Klug TE, Henriksen JJ, Rusan M, Fursted K, Ovesen T. Bacteremia during quinsy and elective tonsillectomy: an evaluation of antibiotic prophylaxis recommendations for patients undergoing tonsillectomy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 298-302.
- Knirsch W, Haas NA, Uhlemann F, Dietz K, Lange PE. Clinical course and complications of infective endocarditis in patients growing up with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 101: 285-291.
- Krause RM. Koch's postulates and the search for the AIDS agent. *Public Health Rep* 1984; 99: 291-299.
- Kreth J, Merritt J, Qi F. Bacterial and host interactions of oral streptococci. *DNA Cell Biol* 2009; 28: 397-403.
- Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 285-288.
- Lalani T, Federspiel JJ, Boucher HW et al. Associations between the genotypes of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates and clinical characteristics and outcomes of bacteremic patients. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2890-2896.
- Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 57: 571-595.
- Lister J. On a new method of treating compound fracture, abscess, etc., with observations on the conditions of suppuration. *Lancet* 1867; 90: 95-96.
- Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, López-Ríos F, Castalbón-Fernández FJ, Chimeno-García J. Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 493-500.
- Lockhart PB, Blizzard J, Maslow AL, Brennan MT, Sasser H, Carew J. Drug cost implications for antibiotic prophylaxis for dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115: 345-353.
- Lockhart PB, Blomgren J, Diz P et al. Antibiotic prophylaxis for dental procedures to prevent distant site infection. EAOM diagnostic and therapeutic protocols approved 15th dec 2011.

- Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004; 109: 2878-2884.
- Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; 117: 3118-3125.
- Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteraemia. *JADA* 2009; 140:1238-1244.
- Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions. A double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med* 1996; 156: 513-520.
- Löe H, Silness J. Periodontal diseases in pregnancy: prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-535.
- Lopez R, Flavell S, Thomas C. A not very NICE case of endocarditis. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 29; 2013. pii: bcr2012007918.
- López-Dupla M, Hernández S, Olona M et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in individuals of the general population managed at a teaching hospital without cardiac surgery facilities. Study of 120 cases. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1131-1139.
- Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez M. Procedimientos en Microbiología Clínica 3: Hemocultivos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: España, 2003.
- Lucas VS, Omar J, Vieira A, Roberts GJ. The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic treatment procedures. *Eur J Orthod* 2002; 24: 293-301.
- MacFarlane TW, Ferguson MM, Mulgrew CJ. Post-extraction bacteraemia: role of antiseptics and antibiotics. *Br Dent J* 1984; 156: 179-181.
- Maestre Vera JR, Gómez-Lus Centelles ML. Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E44-52.
- Maharaj B, Coovadia Y, Vayej AC. An investigation of the frequency of bacteraemia following dental extraction, tooth brushing and chewing. *Cardiovasc J Afr* 2012a; 23: 340-344.
- Maharaj B, Coovadia Y, Vayej AC. A comparative study of amoxicillin, clindamycin and chlorhexidine in the prevention of post-extraction bacteraemia. *Cardiovasc J Afr* 2012b; 23: 491-494.

- Malinverni R, Overholser D, Bille J, Glauser MP. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation* 1988; 77: 182-187.
- Mandell LA. Antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 589-598.
- Marín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 42-55.
- Martínez-Marcos FJ, Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM et al. Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 571-579.
- Martins TB, Hoffman JL, Augustine NH et al. Comprehensive analysis of antibody responses to streptococcal and tissue antigens in patients with acute rheumatic fever. *Int Immunol* 2008; 20: 445-452.
- Massaro D, Katz S. Subacute bacterial endocarditis due to *Streptococcus viridans* in an edentulous man. *N Engl J Med* 1960; 263: 911.
- Mizen L, Woodnutt G. A critique of animal pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 273-278.
- Molnár C, Settakis G, Sárkány P, Kálmán S, Szabó S, Fülesdi B. Effect of sevoflurane on cerebral blood flow and cerebrovascular resistance at surgical level of anaesthesia: a transcranial Doppler study. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 179-184.
- Montgomery LC. A review of the recent literature on Subacute Bacterial Endocarditis. *Can Med Assoc J* 1924; 14: 631-635.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-149.
- Murdoch FE, Sammons RL, Chapple ILC. Isolation and characterization of subgingival staphylococci from periodontitis patients and controls. *Oral Dis* 2004; 10: 155-162.
- Murphy AM, Daly CG, Mitchell DH, Stewart D, Curtis BH. Chewing fails to induce oral bacteraemia in patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 730-736.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis. Antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures 2008. <http://www.nice.org.uk/CG064>.

- Nemoto H, Nakano K, Nomura R, Ooshima T. Molecular characterization of *Streptococcus mutans* strains isolated from the heart valve of an infective endocarditis patient. *J Med Microbiol* 2008; 57: 891-895.
- Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. *Streptococcus* adherence and colonization. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009; 73: 407-450.
- Noureddine M, de la Torre J, Ivanova R et al. Left-sided endocarditis due to gram-negative bacilli: epidemiology and clinical characteristics. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 276-281.
- Okabe K, Nakagawa K, Yamamoto E. Factors affecting the occurrence of bacteremia associated with tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24: 239-242.
- Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis with special reference to subacute endocarditis. *Lancet* 1935; 226: 869-887.
- Onçag O, Cokmez B, Aydemir S, Balcioglu T. Investigation of bacteremia following nasotracheal intubation. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 194-198.
- Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J* 1885; 1: 467-470.
- Panijel J, Cayeux P. Streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) arthritis and cardiopathies experimentally produced in mice. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1965; 261: 607-610.
- Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 46-64.
- Patrick JH, Smelt GJ. Surgical progress-100 years ago. An assessment of Listerism at St Thomas's Hospital, London. *Ann R Coll Surg Engl* 1977; 59: 456-462.
- Pelletier LL Jr, Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. IV. Further observations on prophylaxis. *J Clin Invest* 1975; 56: 319-330.
- Peterson LJ. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 617-620.
- Piñeiro A, Tomás I, Blanco J, Álvarez M, Seoane J, Diz P. Bacteraemia following dental implants' placement. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21: 913-918.

- Podbielski A, Pahncke D, Mittelmeier W. Antibiotic prophylaxis for patients with joint prosthesis undergoing dental treatment - a topic for discussion. *Z Orthop Unfall* 2009; 147: 350-355.
- Predari SC. Estafilococos coagulasa negativos: el enemigo silente. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39: 1-3.
- Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 879-885.
- Puerto Alonso JL, Asencio Méndez C, Gómez Rodríguez F. *Streptococcus bovis*: un patógeno emergente. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 349-351.
- Pujadas R, Escrivá E, Jané J, Fernández F, Fava P, Garau J. Comparative capacity of orally administered amoxicillin and parenterally administered penicillin-streptomycin to protect rabbits against experimentally induced streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 909-912.
- Rahn R, Schneider S, Diehl O, Schäfer V, Shah PM. Preventing post-treatment bacteremia: comparing topical povidone-iodine and chlorhexidine. *JADA* 1995; 126: 1145-1148.
- Ramfjord SP. The periodontal disease index (PDI). *J Periodontol* 1967; 38: 602-610.
- Raoult D, Casalta JP, Richet H et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5238-5242.
- Revilla A, San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Fernández-Avilés F. Perfil actual en las endocarditis por estafilococo coagulasa negativo en válvulas nativas izquierdas. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 749-752.
- Roberts G, Watts R, Longhurst P, Gardner P. Bacteremia of dental origin and antimicrobial sensitivity following oral surgical procedures in children. *Pediatr Dent* 1998; 20: 28-36.
- Roberts GJ, Holzel HS, Sury MRJ, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 24-27.
- Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963; 27: 18-28.
- Rodgers GM, Greenberg CS, Shuman MA. Characterization of the effects of cultured vascular cells on the activation of blood coagulation. *Blood* 1983; 61: 1155-1162.
- Rolinson GN. A review of the microbiology of amoxicillin/clavulanate over the 15 year period 1978-1993. *J Chemother* 1994; 6: 283-318.

- Rosenow EC. Result of experimental studies on focal infection and elective localization. *Med Clin North Am* 1921; 5: 573-592.
- Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edition. American Society for Microbiology: Washington, D.C., 1999; pp. 283-295.
- Ruoff KL. Miscellaneous catalase-negative, Gram-positive cocci: emerging opportunists. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1129-1133.
- Sampaio RO, Fae KC, Demarchi LM et al. Rheumatic heart disease: 15 years of clinical and immunological follow-up. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 1007-1017.
- Sancho-Puchades M, Herráez-Vilas JM, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Antibiotic prophylaxis to prevent local infection in Oral Surgery: use or abuse?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: E28-33.
- Scheld WM, Valone JA, Sande MA. Bacterial adherence in the pathogenesis of endocarditis. Interaction of bacterial dextran platelets, and fibrin. *J Clin Invest* 1978; 61: 1394-1404.
- Schleifer KH, Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 1984; 34: 31-34.
- Sedgley CM, Lennan SL, Clewell DB. Prevalence, phenotype and genotype of oral enterococci. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 95-101.
- Sefton AM, Maskell JP, Kerawala C et al. Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteraemia following dental extraction. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 975-984.
- Segreti J. Is antibiotic prophylaxis necessary for preventing prosthetic device infection?. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 871-877.
- Shanson DC, Akash S, Harris M, Tadayon M. Erythromycin stearate, 1.5 g, for the oral prophylaxis of streptococcal bacteraemia in patients undergoing dental extraction: efficacy and tolerance. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 83-90.
- Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J* 2008; 205: 531-533.

- Simmons NA, Cawson RA, Eykyn SJ et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: recommendations from the endocarditis working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (editorial). *Lancet* 1990; 13: 88-89.
- Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J Med Microbiol* 2001; 50: 940-946.
- Smith GM, Slocombe B, Abbott KH, Mizen LV. Activity of amoxicillin-clavulanate against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental respiratory infection model in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 813-817.
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Endocarditis Infecciosa. Comisión de Diagnóstico y Evaluación. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70 (Suppl. 5): 8-19. <http://www.sac.org.ar/files/files/edcars5-2.pdf>
- Takai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 292-298.
- Tenenbaum JF, Gallion C, Dahan M. Amoxicillin and clavulanate concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 804-807.
- Thayer WS. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1926; 22: 1-185.
- Thompson J, Meddens MJM, Thörig L, van Furth R. The role of bacterial adherence in the pathogenesis of infective endocarditis. *Infection* 1982; 10: 196-198.
- Thorburn CE, Molesworth SJ, Sutherland R et al. Postantibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of amoxicillin plus clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2796-2801.
- Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011; 342: d2392.
- Tomás I, Álvarez M, Limeres J et al. A chlorhexidine mouthwash reduces the risk of post-extraction bacteraemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007a; 28: 577-582.
- Tomás I, Álvarez M, Limeres J, Potel C, Medina J, Diz P. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. *Oral Dis* 2007b; 13: 56-62.

- Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 213-228.
- Tuna A, Delilbasi C, Arslan A, Gurol Y, Tazegun Tekkanat Z. Do antibacterial mouthrinses affect bacteraemia in third molar surgery? A pilot study. *Aust Dent J* 2012; 57: 435-439.
- Valdés C, Tomás I, Álvarez M, Limeres J, Medina J, Diz P. The incidence of bacteraemia associated with tracheal intubation. *Anaesthesia* 2008; 63: 588-592.
- Vergis EN, Demas PN, Vaccarello SJ, Yu VL. Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 162-165.
- Vogelman S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial-pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988; 158: 831-847.
- VonGlahn WC, Pappenheimer AM. Relationship between rheumatic and subacute bacterial endocarditis. *Arch Int Med* 1935; 55: 173-185.
- Wang Z, Shen Y, Haapasalo M. Effectiveness of endodontic disinfecting solutions against young and old *Enterococcus faecalis* biofilms in dentin canals. *J Endod* 2012; 38: 1376-1379.
- Wells S. Surgery, past present and future and excessive mortality after surgical operations: two addresses to the British Medical Association: 1864 & 1877. Churchill Eds. London, 1877.
- <http://archive.org/details/surgerypastpres00wellgoog>
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754.
- Woods R. Antibiotic treatment of pyogenic infections of dental origin. *Aust Dent J* 1968; 13: 151-153.
- World Health Assembly Resolution WHA55.18 and related documents. 2002. [http://www.who.int/patientsafety/about/wha\\_resolution/en/index.html](http://www.who.int/patientsafety/about/wha_resolution/en/index.html)
- Wrench GT. Lord Lister, his life and work. Eds. F.A. Stokes Publishers, New York, 1913.
- Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 806-820.