



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

**PREVALENCIA, DURACIÓN Y ETIOLOGÍA DE LAS
BACTERIEMIAS SECUNDARIAS A LA PRÁCTICA DE
EXODONCIAS. EFICACIA DE LA PROFILAXIS
ANTIBIÓTICA Y ANTISÉPTICA**

Inmaculada Tomás Carmona
Santiago de Compostela, 2005

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

El **Dr. Maximiliano Álvarez Fernández**, de la Unidad de Investigación del Servicio de Microbiología del Hospital Xeral-Cíes de Vigo

HACEN CONSTAR:

Como Directores de la Tesis Doctoral que lleva por título **“PREVALENCIA, DURACIÓN Y ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS SECUNDARIAS A LA PRÁCTICA DE EXODONCIAS. EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ANTISÉPTICA”**, realizada por la Licenciada en Odontología, Doña Inmaculada Tomás Carmona, que cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el oportuno Tribunal para optar al Grado de Doctor en Odontología.

Dr. P. Diz Dios

Dr. M. Álvarez Fernández

Dña. I. Tomás Carmona

Santiago de Compostela, abril de 2005

“Frappet fort et frapper vite, because it is my opinion to allow the therapeutic treatment to come into action as early as possible... It is necessary to do one`s utmost to destroy the whole of the parasite all at once by means of drugs, as owing to their great power of adaption, a single germ surviving may perhaps be the cause of the infection breaking out afresh”

Paul Ehrlich, Lancet, 1913

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas e instituciones cuya participación ha sido imprescindible para la elaboración de este trabajo:

- Los Directores de la Tesis, Dr. Pedro Diz y Dr. Maximiliano Álvarez
- Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Provincial de Conxo (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela)
 - Dr. Juan Medina
 - Dra. Concepción Valdés
 - Dr. Félix Otero
 - Dr. Juan Quevedo
- Servicio de Microbiología del Hospital Xeral-Cíes de Vigo
 - Dña. Concepción López-Meléndez
 - Dña. Elena Saavedra
- Servicio de Microbiología del Hospital Juan Canalejo de La Coruña
 - Dra. Rosa Villanueva
 - Dr. Germán Bou
 - Dra. Maria del Mar Tomás
- CHM Laboratorios en Santiago de Compostela
 - D. Arturo Carrasco
 - Dña. Soledad Carrasco
- Empresa Farmacéutica Pzifer Consumer Healthcare
- Unidad de Bioestadística de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela
 - Dr. José Luis Otero
- Unidad de Odontología Integrada en Pacientes Especiales de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela
 - Dr. Javier F. Feijoo
 - Dr. Jacobo Limeres

ABREVIACIONES

- AHA= American Heart Association (Sociedad Americana de Cardiología)
- AMX= Amoxicilina
- BDA= British Dental Association (Sociedad Británica de Odontología)
- BSAC= British Society of Antimicrobial Chemotherapy (Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana)
- BSC= British Society of Cardiology (Sociedad Británica de Cardiología)
- CLX= Clorhexidina
- CM= Clindamicina
- CMB= Concentración Mínima Bactericida
- CMI= Concentración Mínima Inhibitoria
- DI_{90} = Dosis Infecciosa 90%
- EB= Endocarditis Bacteriana
- ESC= European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)
- IC 95%= Intervalo de Confianza del 95%
- NCCLS= National Committee for Clinical Laboratory Standard (Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico)
- OR= Odds Ratio
- RCP= Royal College of Physicians (Real Colegio de Médicos)
- SEC= Sociedad Española de Cardiología
- UFC/ml= Unidades Formadoras de Colonias por mililitro
- UI= Unidades Internacionales

ÍNDICE

Página

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INFECCIÓN FOCAL: RECUERDO HISTÓRICO

- 1.1.1. GÉNESIS Y APOGEO DE LA "TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL" 1
- 1.1.2. DECADENCIA DE LA "TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL" 9
- 1.1.3. RESURGIMIENTO DE LA "TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL":
ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN ORAL.....13

1.2. ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN ORAL

- 1.2.1. PREVALENCIA22
- 1.2.2. CARDIOPATÍAS "DE RIESGO"25
- 1.2.3. ETIOLOGÍA26
- 1.2.4. PATOGENIA32

1.3. BACTERIEMIAS DE ORIGEN ORAL

- 1.3.1. PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS "DE RIESGO"35
- 1.3.2. EXPOSICIÓN ACUMULADA48
- 1.3.3. EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA
 - Prevención de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos.....50
 - Farmacocinética y farmacodinamia de la profilaxis antibiótica57
 - Sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en hemocultivos post-manipulación dental62
 - Prevención de endocarditis bacteriana en modelos de experimentación animal66
- 1.3.4. EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTISÉPTICA.....72

1.4. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS PROTOCOLOS DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS

- 1.4.1. PACIENTES SUSCEPTIBLES80
- 1.4.2. PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS "DE RIESGO"85
- 1.4.3. TÉCNICA ANESTÉSICA89
- 1.4.4. ANTIBIÓTICOS DE ELECCIÓN, DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN90
- 1.4.5. ANTISÉPTICOS 100
- 1.4.6. SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES 101

1.5. PROTOCOLOS DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS RECOMENDADOS EN ESPAÑA

- 1.5.1. UN SONDEO DE OPINIÓN ENTRE MÉDICOS, ODONTÓLOGOS Y PACIENTES 103
- 1.5.2. PROTOCOLO RECOMENDADO POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA 105

1.6. CONTROVERSIAS SOBRE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN ORAL

- 1.6.1. RIESGO DE DESARROLLAR UNA ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS..... 106
- 1.6.2. EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA PREVENCIÓN

DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS.....	109
1.6.3. COSTE-BENEFICIO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	112
1.6.4. RIESGO-BENEFICIO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	114
1.6.5. REPERCUSIONES LEGALES.....	117
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	118
3. PACIENTES Y MÉTODOS	
3.1. SELECCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO.....	120
3.2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE SALUD ORAL	121
3.3. RECOGIDA DE MUESTRAS PARA HEMOCULTIVO	122
3.4. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LOS HEMOCULTIVOS	123
3.5. SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS.....	125
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	128
4. RESULTADOS	
4.1. CARACTERÍSTICAS DEL COLECTIVO DE ESTUDIO	129
4.2. PREVALENCIA Y DURACIÓN DE LAS BACTERIEMIAS	131
4.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE BACTERIEMIAS	134
4.4. ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS	143
4.5. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS BACTERIAS AISLADAS EN HEMOCULTIVOS POST-EXODONCIA.....	152
5. DISCUSIÓN	
5.1. VOLUMEN DE LAS MUESTRAS Y PROCESAMIENTO MICROBIOLÓGICO DE LOS HEMOCULTIVOS	162
5.2. PREVALENCIA, DURACIÓN E INTENSIDAD DE LAS BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA	165
5.3. EFECTO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ANTISÉPTICA SOBRE LA PREVALENCIA, DURACIÓN E INTENSIDAD DE LAS BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA	171
5.4. FACTORES PRESUMIBLEMENTE RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA	179
5.5. MICROORGANISMOS RESPONSABLES DE LAS BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA	186
5.6. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS AISLADAS DE HEMOCULTIVOS POST-EXODONCIA.....	191
5.7. POSIBLES MECANISMOS DE ACTUACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ANTISÉPTICA	198
6. CONCLUSIONES	206
7. BIBLIOGRAFÍA.....	207
8. ANEXO.....	230

Introducción

1.1. INFECCIÓN FOCAL: RECUERDO HISTÓRICO

1.1.1. GÉNESIS Y APOGEO DE LA “TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL”

La primera alusión histórica a la infección focal de origen oral se atribuye a Hipócrates, que afirmó *“haber curado a un enfermo de artritis después de aconsejarle la extracción de un diente”*¹.

A principios del siglo XIX, un médico norteamericano, Benjamín Rush, escribió el primer manifiesto sobre la infección focal: *“Me satisface enormemente incorporar a los hallazgos médicos obtenidos por otros compañeros, mi apreciación sobre la relación entre la extracción de dientes enfermos y la curación de enfermedades generales”*¹.

A finales de 1870, varios investigadores especularon sobre la implicación de determinados microorganismos en la etiopatogénesis de algunas enfermedades, hipótesis que posteriormente se conocería como la “Teoría de la infección bacteriana” que motivaría apasionados debates en los foros científicos europeos².

En 1880, coincidiendo con la denominada “época dorada” de la Microbiología, en algunos países como Alemania se publicaron los primeros estudios sobre la presencia de microorganismos en el tejido inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide². En Estados Unidos sin embargo, la “Teoría de la infección bacteriana” fue ignorada durante años, hasta que Robert Koch con su descubrimiento sobre la etiología de la tuberculosis, convenció a los científicos americanos de la veracidad de sus fundamentos².

El médico y odontólogo Willoughby Dayton Miller³, escribió en 1890 un libro sobre las enfermedades que podían originarse por microorganismos procedentes de la cavidad oral, estableciendo las bases de lo que posteriormente se conocería como “Teoría de la infección focal”. Un año más tarde, en un artículo publicado en la revista *Dental Cosmos*, Miller⁴ utilizó por primera vez la expresión “foco de infección”. Este autor⁴ se caracterizó por adoptar una actitud cauta frente a la infección focal, ya que aconsejaba no sólo la exodoncia, sino también el tratamiento de los conductos radiculares con el fin de eliminar los focos infecciosos; asimismo, destacó por la enorme importancia que atribuía a la desinfección del instrumental como medida preventiva para evitar la propagación de infecciones⁵.

En el año 1900, en la reunión anual de la Sociedad Británica de Odontología (BDA), su Presidente reconoció por primera vez las importantes repercusiones de la salud oral sobre la salud general, dirigiendo una llamada de atención a las autoridades sanitarias. Según sus propias palabras: *“La boca humana es una perfecta incubadora a la que la constante presencia de calor y humedad convierten en un auténtico jardín de infancia para los gérmenes”*⁶.

Ese mismo año, el patólogo inglés William Hunter publicó en el *British Medical Journal* el trabajo titulado *“Oral Sepsis as a Cause of Disease”*⁷; contraviniendo la postura adoptada previamente por Miller⁵, Hunter⁷ sugería en este artículo que no sólo la existencia de un estado de salud oral pobre favorecía la aparición de numerosas enfermedades sistémicas, sino también la presencia de tratamientos odontológicos conservadores.

En los albores del siglo XX, los médicos exhibían una actitud indiferente frente a las enfermedades de la cavidad oral, lo que propició que un destacado miembro de la Sociedad Británica de Escuelas de Odontología (una Sociedad creada en 1889 con el fin de promover las Escuelas de Odontología y los servicios públicos odontológicos) escribiera un texto en el que se lamentaba profundamente de la ausencia de contenidos sobre patología oral en los programas de formación médica, ratificando que: *“Las enfermedades dentales interfieren en la nutrición, provocan el envenenamiento del sistema, y generalmente disminuyen la vitalidad del cuerpo (...), preparando el terreno para el desarrollo de otros trastornos”*⁸.

Fue en 1911, a partir de una conferencia impartida por Hunter a los estudiantes de Medicina de la Universidad de Montreal, cuando la profesión médica comenzó a adquirir un conocimiento más amplio sobre los principios de la “Teoría de la infección focal”; algunas de las declaraciones que realizó en el transcurso de aquella conferencia fueron: *“Los tratamientos odontológicos conservadores y protésicos no simbolizan más que una masa de sepsis o una trampa de oro de sepsis, responsables de los peores casos de anemia, gastritis, colitis, fiebres oscuras, disturbios mentales, infecciones reumáticas y enfermedades renales”*^{9,10}. Hunter¹¹ resumió los fundamentos de la “Teoría de la infección focal” en 8 principios:

1- La infección juega un papel importante, en ocasiones el principal, en el desarrollo de una amplia variedad de alteraciones sistémicas como anemia, gastritis, colitis, fiebre, púrpura, depresión mental, reumatismo crónico, enfermedades renales, iritis y cataratas.

2- *La sepsis oral representa la causa más común de infección focal.*

3- *Entre las condiciones orales causantes de sepsis se encuentran la gingivitis y la enfermedad periodontal destructiva, los dientes necróticos, los restos radiculares, los abscesos y granulomas apicales, y los dientes impactados.*

4- *Las razones por las que un diente puede ser motivo de sepsis se deben a sus características estructurales y funcionales, y a su relación con los elementos óseos circundantes.*

5- *La magnitud y la severidad de los efectos sistémicos ocasionados por un estado determinado de sepsis oral dependerán del carácter y la virulencia de la infección, así como del grado de resistencia de la persona.*

6- *Los microorganismos orales más implicados en las infecciones focales son los Streptococcus spp., especialmente los pertenecientes a 3 grupos: hemolíticos, viridans y "grupo indiferente de características variables".*

7- *Estas bacterias ejercen acciones específicas y selectivas sobre diferentes tejidos por la liberación de toxinas o bien a través de un bajo grado de "sub-infección" capaz de inducir efectos sistémicos después de largos periodos de tiempo.*

8- *La relación causal entre foco séptico y alteración sistémica resultante se demuestra con la remoción del foco y la consiguiente mejoría en el estado de salud general.*

Poco después, en Gran Bretaña, reputados profesionales de la Medicina como G. Newman –Director principal del Consejo de Educación– y W. H. Dolamore –Decano del Hospital Dental Real– se declararon seguidores de las propuestas de Hunter^{12,13}; en varias intervenciones públicas, ambos personajes recalcaron los efectos nocivos que la sepsis oral ocasionaba sobre la salud general. Asimismo, la "Teoría de la infección focal" encontró el apoyo incondicional de prestigiosas Sociedades Británicas como el Colegio de Médicos, el Consejo General de Sociedades Científicas, la Asociación Británica de Medicina y el Comité de Seguridad Nacional; éste último organismo fue el responsable del siguiente manifiesto: *"El Estado no puede permitir que la salud de los trabajadores de la nación esté continuamente socavada por desatender la salud dental. Hay que tomar las medidas necesarias para reconocer a la Odontología como uno de los pilares más importantes, cuando no el principal, en la prevención de enfermedades generales (...). La profesión dental debería ser considerada elemento clave de la Medicina preventiva y como tal, cubierta y asistida por el Estado"*¹⁴. Amparándose en estas premisas, el Consejo Británico de Sanidad recomendó por primera vez la creación de Centros de Salud dispuestos a prestar atención odontológica, argumentando que: *"Está suficientemente demostrado que las enfermedades dentales y la sepsis oral producen efectos nocivos sobre la salud general. En consecuencia, el tratamiento odontológico debe ir íntimamente ligado al tratamiento médico"*¹⁵.

Las ideas de Hunter generaron una gran polémica en torno a la "Teoría de la infección focal", ya que sus coetáneos americanos participaban activamente en el desarrollo de la odontología restauradora y de la terapia endodóncica, lo que suscitó cierta rivalidad entre Gran Bretaña y Estados Unidos¹⁶. La condena de Hunter a la corriente restauradora de la "Odontología americana", dejó sumergida a la profesión dental británica en los contenidos de su teoría hasta después de la Segunda Guerra Mundial, lo que propició una sociedad repleta de edéntulos¹⁶.

En Norteamérica, un personaje clave en la difusión de la "Teoría de la infección focal" fue el profesor Frank Billings, que llegaría a ser Presidente de la Asociación Americana de Medicina. En 1898, Billings publicó 2 artículos sobre salud pública en los que establecía cierto paralelismo entre el estado de salubridad de una ciudad y la higiene personal^{17,18}. Este investigador observó que la incidencia de cólera y de otras enfermedades contagiosas había descendido notablemente en la ciudad de Viena coincidiendo con la reestructuración del abastecimiento de aguas (se habían sustituido las aguas residuales contaminadas procedentes del río Danubio por las de los cauces primitivos de los Alpes). Según Billings¹⁷: *"Muchas de las infecciones y enfermedades contagiosas que nos afectan se pueden prevenir, ya que éstas se asocian a la presencia de suciedad y no existirían si conseguimos alcanzar un perfecto estado de limpieza"*. Con respecto a la higiene personal, manifestó: *"Seguramente, la mayoría de las enfermedades que observamos en nuestros consultorios son originadas por un estado de higiene corporal deficiente. Este estado es el responsable de producir inflamación de las mucosas y de la piel, lo que favorece que las bacterias accedan y desarrollen infecciones sobre los tejidos debilitados"*¹⁸. Estas afirmaciones se consideraron bastantes razonables en aquella época, en la que enfermedades como el cólera, el tifus o la poliomielitis prevalecían con carácter endémico y en ocasiones causaban grandes epidemias.

Las primeras especulaciones sobre el posible origen oral de la Endocarditis Bacteriana (EB) fueron realizadas por Thomas J. Horder¹⁹ en 1909. Ese mismo año, Billings²⁰ demostró, tras analizar una serie de 12 EB, que en 4 casos había antecedentes de tonsilitis o abscesos dentales, y que en los hemocultivos de estos pacientes se habían identificado *Streptococcus* spp., insinuando la existencia de una posible asociación entre foco de infección, hemocultivos positivos y enfermedad cardíaca. En 1912, en un artículo en cuyo título figuraba por primera vez el término "infección focal", Billings²¹ puntualizó que los principios de la "Teoría de la infección focal" permitían explicar el origen de numerosas enfermedades sistémicas agudas; pero además, sugirió la posible implicación de

focos infecciosos de carácter crónico en el origen de enfermedades sistémicas crónicas. Según sus propias palabras: *"No cabe duda de que determinados procesos degenerativos que ocurren en pacientes que han superado el meridiano de su vida son producidos por intoxicaciones procedentes de infecciones crónicas presentes en distintas localizaciones"*²¹. De hecho, en este mismo trabajo, se documentó la mejoría clínica observada en 16 pacientes diagnosticados de artritis o nefritis, después de erradicar las infecciones crónicas presentes en otras zonas del organismo²¹.

Edward C. Rosenow fue un ferviente pupilo de Billings en la Facultad de Medicina de Chicago en la que trabajó como microbiólogo durante unos años, hasta que se incorporó a la prestigiosa Clínica Mayo, donde dirigió diversos estudios de experimentación animal que serían fundamentales para el desarrollo de la "Teoría de la infección focal". Estos experimentos consistieron esencialmente en inocular a los animales por vía intravenosa microorganismos aislados en colecciones purulentas localizadas en dientes, amígdalas y articulaciones²². Se observó, que las bacterias inoculadas provocaban patología en los animales en las mismas localizaciones donde habían sido aisladas en los humanos, lo que permitió a Rosenow sugerir que los microorganismos presentaban cierta afinidad patógena por determinadas estructuras del cuerpo; esta propuesta constituiría el fundamento de la "Teoría de la localización electiva"²².

Desde mediados del siglo XIX, algunos investigadores²³ habían barajado la posibilidad de que todas las bacterias con forma redonda o alargada representaban diferentes estadios de una misma bacteria, especialmente asociada a la presencia de fluidos pútridos y heridas sépticas, por lo que la denominaron "Cocobacteria séptica". A pesar de la oposición de otros científicos como Robert Koch y Ferdinand Cohn, el concepto de "bacteria pleomórfica" se difundió ampliamente entre la comunidad científica americana²⁴. Es evidente que este principio microbiológico resultó de gran utilidad a Rosenow²⁵ para elaborar la "Teoría de la transmutación bacteriana", que sostenía que los microorganismos podían alterar sus características genotípicas, de forma que los *Streptococcus viridans* podían "transmutarse" a *Streptococcus pneumoniae*. Este fenómeno sucedía especialmente cuando los microorganismos eran sometidos a variaciones en las concentraciones de oxígeno o a diferentes temperaturas. Para Rosenow y Billings²⁶, la "Teoría de la transmutación bacteriana" explicaba porqué se aislaban en un mismo paciente diferentes bacterias estreptocócicas en los focos infecciosos orales y en lesiones artríticas. Sin embargo, la importancia clínica de esta hipótesis radicó en que, según su

autor²⁵, la “transmutación” se desarrollaba en un foco de infección localizado en los dientes o en las amígdalas.

Rosenow²⁷ también intentó clasificar los *Streptococcus* spp. en base a determinadas características físicas como la velocidad de movimiento en campos eléctricos, ya que demostró que los *Streptococcus* spp. “artritogénicos” se movían a mayor velocidad (10,6 µm/min) que aquéllos capaces de producir otras enfermedades, como por ejemplo encefalitis (8,0 µm/min).

Algunos de los principales descubrimientos de Rosenow contribuyeron a que en 1916 Billings²⁸ proporcionara la descripción más completa publicada hasta entonces sobre la “Teoría de la infección focal”. A partir de ese momento, los fundamentos de esta teoría se emplearon para explicar la etiopatogenia de diversas enfermedades que se clasificaron en:

1- Alteraciones locales como linfadenitis y patologías del tracto respiratorio superior (tonsilitis, laringitis y faringitis).

2- Alteraciones secundarias por paso de material infeccioso a través de conductos naturales, tales como alteraciones intestinales (gastritis séptica, enteritis, colitis y úlcera gástrica), pancreatitis, cirrosis portal e infecciones de las vías biliares.

3- Alteraciones secundarias por paso de bacterias al interior de los tejidos o por la absorción de sus toxinas, tales como anemia perniciosa, anemia séptica, clorosis, malnutrición generalizada, irregularidad cardiaca, neuritis tóxica, neurastenia, reumatismo y artritis infecciosa. En este apartado también se incluyeron las “deformidades de debilidad” como los pies planos, escoliosis y los hombros redondos.

4- Alteraciones secundarias por infección bacteriana en una o varias zonas del tracto orogastrointestinal, tales como endocarditis infecciosa, septicemia, piemia y septicemia subaguda.

Numerosos médicos de reconocido prestigio como Mayo²⁹ y Cecil³⁰, al igual que Hunter, Billings y Rosenow, se convirtieron en fervientes defensores de la “Teoría de la infección focal” y de la resolución quirúrgica de los focos infecciosos. Se popularizó la práctica de efectuar exodoncias y amigdalectomías como única alternativa posible para la curación de muchas enfermedades. Se extrajeron tantos millones de dientes y amígdalas, que a este periodo se le llegó a denominar “orgía de la extracción”³¹. Se recomendaba exodonciar los dientes sin vitalidad pulpar y los sometidos a tratamiento endodónico¹⁶. Incluso hubo profesionales que practicaron la exodoncia de dientes sanos con un falso argumento terapéutico o preventivo; a esta actitud se le denominó “edentulismo terapéutico”¹⁶. En 1918, el odontólogo Josef Novitzky³¹ escribió un artículo desautorizando a los colegas que realizaban tratamientos endodónicos, acusándolos de “casi criminales”;

en este contexto se llegó a sugerir que los odontólogos que efectuaran tratamientos de prótesis fija merecían recibir de castigo “seis meses de trabajos forzados”³².

En Gran Bretaña, la “Teoría de la infección focal” constituyó un sólido argumento para combatir el intrusismo profesional. En palabras del Presidente de la BDA: *“Debemos mantener la pureza en el registro de odontólogos”*. Se defendió que la práctica ilegal ejercía efectos adversos en la incorporación de profesionales cualificados, ya que: *“Dudas en ejercer una profesión que ofrece tan poca protección contra la acción de los charlatanes”*³³ y además, suponía un importante obstáculo en la lucha contra la sepsis oral. En este sentido, un dirigente regional de la BDA pronosticó que: *“Nuestras escuelas de Odontología y hospitales pronto se volverán inservibles si no se prohíbe la actividad no cualificada. El ejercicio de una profesión que está íntimamente vinculada a la salud física de la nación podría estar en manos de charlatanes”*³⁴. Por lo tanto, el control del intrusismo en Odontología no perseguía intereses personales, sino que representaba la responsabilidad de preservar la salud de toda la comunidad: *“¿No están nuestros hospitales llenos de pacientes con enfermedades ocasionadas en gran parte, y en muchas ocasiones exclusivamente, por las condiciones sépticas de sus bocas y dientes?. ¿Vamos a dejar a estos enfermos en manos de personas no cualificadas y sin formación?(...). El sentido común y el patriotismo exigen que el tratamiento de los problemas dentales de nuestros pacientes sea el mejor que la ciencia pueda proporcionarles”*³⁵. Como consecuencia, el “Comité Departamental Odontológico” se pronunció a favor de los profesionales, asegurando que solamente los odontólogos cualificados tratarían los problemas dentales y exigiendo una acción legislativa inmediata para prohibir el ejercicio ilegal de la profesión dental.

En 1919, Lillie y Lyons³⁶ aconsejaron efectuar tonsilectomías a todos los pacientes con artritis, asegurando que esta práctica producía una acusada mejoría hasta en un 80% de los casos. En un artículo publicado en el *Journal of Dental Research*, Cotton³⁷ declaró que la realización de amigdalectomías conllevaba la curación o al menos favorecía la evolución de algunas enfermedades mentales. En aquella época se practicaron más de 200.000 tonsilectomías anuales en Inglaterra y País de Gales con la particularidad de que, en palabras de Reimann y Havens³⁸: *“En muchos de estos casos las consideraciones económicas jugaron un papel importante, ya que las intervenciones quirúrgicas fueron tres veces más comunes en las clases sociales más adineradas”*. Este fenómeno también se observó en otros países como Estados Unidos, donde la prevalencia de amigdalectomías en los estamentos sociales más altos duplicó a la observada en los más bajos³⁸.

En los años 20, se publicaron numerosos estudios acerca de la elevada prevalencia de focos infecciosos de predominio orofaríngeo en pacientes con artritis crónica, llegando a superar en algunos casos el 70%³⁹. Asimismo, en 1926 Thayer⁴⁰ afirmó que la EB producida por *Streptococcus viridans* era de etiología oral y estaba estrechamente asociada a gingivitis o abscesos odontogénicos. Otros autores como Lewis y Grant⁴¹ incluso especularon que la EB se originaba por la invasión de microorganismos comensales de la cavidad oral responsables de bacteriemias “casi fisiológicas”.

1.1.2. DECADENCIA DE LA “TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL”

La evolución de la “Teoría de la infección focal” fue diferente en Europa que en América, donde los fundamentos promulgados por Hunter y la práctica del “edentulismo terapéutico” fueron cuestionados con relativa rapidez por la comunidad científica. En Gran Bretaña sin embargo, la Comisión Dental, cuya responsabilidad era financiar la investigación en Odontología, instó a proseguir estudiando los principios de la “Teoría de la infección focal”⁴². Además, se continuó promocionando la circulación de folletos y carteles informativos que enfatizaban los “efectos venenosos” asociados a los dientes enfermos⁴³.

Como resultado de esta masiva práctica quirúrgica, empezaron a surgir los primeros detractores de la “Teoría de la infección focal”. En 1914, *The Evening News* advierte a sus lectores contra aquéllos que recomiendan el “barrido limpio” (en clara alusión a la práctica de exodoncias) y lanzan el eslogan “conserva tus dientes”¹⁶. Widdowson³² se posicionó en contra de la “Teoría de la infección focal” argumentando: “*Las profesiones médica y odontológica están sufriendo una oleada de histeria, los dientes están siendo extraídos despiadada e innecesariamente*”. En Norteamérica, un contemporáneo declaró: “*Si esta moda de la extracción violenta continúa, tendremos una sociedad repleta de individuos sin intestinos, glándulas, ni dientes; y la verdad, no tengo la seguridad de no conseguir, gracias a esta falsa psicología y cirugía, una raza sin juicio*”⁴⁴.

En 1920, Edmun Kells⁴⁵, el inventor de la radiografía dental, adoptó una posición completamente opuesta a la que hasta el momento prevalecía en la comunidad científica. Este autor⁴⁵, definió la exodoncia indiscriminada con finalidad curativa o meramente preventiva de infecciones focales como “el crimen del siglo” y alentó a los odontólogos a oponerse a trabajar bajo las directrices de médicos partidarios de la “Teoría de la infección focal”.

Hasta entonces, se había considerado que un diente era un foco de infección cuando se demostraba la implicación de agentes bacterianos y/o se detectaba un área periapical radiolúcida en el examen radiológico. Sin embargo, algunos autores verificaron que se podían aislar bacterias en dientes sanos y que paradójicamente había pulpas necróticas sin evidencia microscópica de infección, lo que obligó a plantear la existencia de una flora bacteriana comensal intraoral³⁸. En este sentido, Broderick⁴⁶ sugirió que los *Streptococcus viridans* además de poseer capacidad patogénica, también podían actuar como saprofitos, ya que colonizaban la cavidad oral de los recién nacidos en las primeras

horas de vida. Por otra parte, algunos investigadores³⁸ comprobaron que las áreas de radiolucidez periapical no siempre tenían su origen en procesos infecciosos, e incluso se demostró que era imposible determinar el significado patológico de una lesión radiolúcida solamente en base a los hallazgos radiográficos. Sharp (referido por Reimann y Havens³⁸) constató que, transcurrido cierto tiempo tras un tratamiento de conductos radiculares, se podía conseguir la resolución espontánea de la lesión periapical y la obliteración de áreas de rarefacción.

En 1928, Holman⁴⁷ censuró abiertamente las teorías promulgadas por Rosenow, al descubrir sesgos metodológicos, numerosas incongruencias en los resultados y una enorme dificultad para extrapolar a los humanos los hallazgos obtenidos en animales.

Durante la década de los años 30, también varió la perspectiva de la "Teoría de la infección focal" en relación a la inducción de procesos artríticos. Tras estudiar una serie de pacientes con artritis crónica, Keefer⁴⁸ planteó la duda de que una infección focal fuese el origen de la enfermedad articular. En 1938, Cecil (inicialmente partidario de la "Teoría de la infección focal") y Angevine⁴⁹, afirmaron: *"La Teoría de la infección focal representa un claro ejemplo de una hipótesis científica admitida que corre el peligro de convertirse, por la acción de defensores entusiastas, en un hecho aceptado"*. Estos autores⁴⁹ analizaron retrospectivamente 200 historias clínicas de artritis reumatoide y comprobaron que, aunque en el 70% de los casos no existían evidencias de focos infecciosos extra-articulares, al 72% de los pacientes se les habían extirpado las amígdalas y/o practicado exodoncias; prospectivamente, demostraron que estas prácticas quirúrgicas no aportaban ningún beneficio a la enfermedad articular y que en algunos casos, incluso desencadenaban una exacerbación de los episodios artríticos. Estos investigadores⁴⁹ intentaron además reproducir los experimentos de Rosenow, pero fueron incapaces de provocar artritis en animales inoculándoles bacterias procedentes de pacientes con artritis reumatoide. En base a estos hallazgos, Cecil y Angevine⁴⁹ concluyeron: *"Ha llegado el momento de efectuar una completa reevaluación de la Teoría de la infección focal"*.

Posteriormente, surgieron otros detractores como Vaizey y Clark-Kennedy⁵⁰, que observaron que la mayoría de las víctimas del "edentulismo terapéutico" desarrollaban igualmente cuadros artríticos y además presentaban con mayor frecuencia trastornos digestivos. Frankel (referido por Reimann y Havens³⁸) comparó entonces a sujetos con "bocas sanas" y con "bocas enfermas", y comprobó que no existían diferencias en la prevalencia de enfermedades sistémicas entre ambos grupos. Otros autores como Leiter y

Leviner (referido por Reimann y Havens³⁸) se mostraron reticentes a aceptar que la presencia de infecciones dentales podía favorecer el desarrollo de cuadros de nefritis o de enfermedad cardíaca reumática.

Algunos clínicos coincidieron al observar que el número de episodios de fiebre reumática en pacientes pediátricos no sólo no se reducía tras efectuar tonsilectomías, sino que esta práctica quirúrgica incrementaba la susceptibilidad en los niños a desarrollar esta enfermedad³⁸. Archer (referido por Reimann y Havens³⁸) demostró que los pacientes sometidos a amigdalectomías eran más propensos a desarrollar infecciones respiratorias que los que no habían sido intervenidos.

Por otra parte, comenzó a especularse sobre el posible riesgo de desarrollar una infección sistémica como consecuencia de una exodoncia o una amigdalectomía. En 1935, Okell y Elliott⁵¹ fueron los primeros investigadores que detectaron hemocultivos positivos en pacientes sometidos a exodoncias; posteriormente también se demostró la existencia de bacteriemias post-tonsilectomía³⁸. Otro aspecto que se valoró en detrimento de la “Teoría de la infección focal” fue la tasa de mortalidad durante las intervenciones quirúrgicas, asociada fundamentalmente a las complicaciones anestésicas³⁸. Entre los años 1931 y 1935, en Inglaterra fallecieron 513 pacientes al someterse a una tonsilectomía, estimándose que anualmente se producían 85 muertes de menores de 15 años, asociadas a esta actividad quirúrgica³⁸.

Finalmente, en 1940, Reimann y Havens³⁸ tras un riguroso trabajo de revisión, realizaron una enérgica crítica a la “Teoría de la infección focal” argumentando que: *“Algunos ideales contrarios a la razón encuentran aceptación entre gente racional simplemente porque han sido universalmente proclamados”*. Estos autores³⁸ concluyeron su trabajo enumerando las razones por las que la “Teoría de la infección focal” no podía ser aceptada por la comunidad científica; algunas de las más importantes eran la falta de identificación de los agentes infecciosos implicados, la aparición de enfermedades asociadas a focos infecciosos en pacientes sometidos a exodoncias o tonsilectomía y, por el contrario, la constatación de que los pacientes que conservaban sus dientes y/o amígdalas no empeoraban con respecto a aquéllos en los que se practicaba la extracción terapéutica.

Sin embargo, mientras en Norteamérica muchos conceptos relativos a la infección focal habían sido rotundamente rechazados, en Gran Bretaña las organizaciones profesionales que representaban a los odontólogos seguían elaborando informes oficiales

en los que se continuaba defendiendo que los dientes enfermos eran la causa principal de muchas enfermedades sistémicas, argumentando que se trataba de un hecho universalmente aceptado⁵².

En líneas generales, para algunos autores la enorme trascendencia que rodeó en sus inicios a la "Teoría de la infección focal" se debió fundamentalmente a su coincidencia en el tiempo con importantes descubrimientos médicos, convirtiéndose en una interpretación extremista de una hipótesis científicamente correcta⁵³. Por otra parte, es indudable que en aquella época, la "Teoría de la infección focal" significó una alternativa elegante que ofrecía una solución rápida y sencilla, e incluso hasta lucrativa, a problemas para los que la Medicina aún no tenía respuestas⁵³. En una excelente revisión histórica publicada en 1982, Dussault y Sheiham¹⁶ señalaron que el enorme impacto que la "Teoría de la infección focal" tuvo en Gran Bretaña, fue consecuencia de un movimiento propulsado por los propios odontólogos para convencer a la sociedad y al estado, de la necesidad de: controlar la formación de los profesionales de la Odontología, la puesta en marcha de servicios odontológicos públicos y la elaboración de legislación específica para regular y proteger la profesión dental.

No obstante, hoy se admite que el entusiasmo de los promotores de la "Teoría de la infección focal" y de sus fieles seguidores influyó positivamente en el avance de las ciencias odontológicas en numerosos aspectos, como el reconocimiento de la importancia de la higiene oral, la promoción de una mejor formación de los profesionales en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades orales, el perfeccionamiento técnico en odontología restauradora e incluso el desarrollo de especialidades como la periodoncia y la cirugía oral.

1.1.3. RESURGIMIENTO DE LA “TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL”: ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN ORAL

En los años 30, tuvo lugar el renacimiento de la “Teoría de la infección focal”, con la aparición en la literatura científica de numerosos casos clínicos de EB de etiología oral⁵⁴⁻⁵⁶. Un ejemplo representativo fue el descrito por Bernstein⁵⁴ en la revista *Annals of Internal Medicine*: “Jules B. de 25 años de edad, estudiante de derecho, acudió a mi consulta aquejado de episodios diarios de fiebre, sudoración nocturna y debilidad. En la infancia padeció de fiebre reumática que, según el paciente, le derivó en alguna lesión valvular, aunque nunca le ocasionó molestias o incapacidad. Los síntomas actuales aparecieron el 20 de Diciembre de 1930; este día le efectuaron la exodoncia de un molar abscesificado bajo anestesia local. Después de la extracción dentaria el paciente comenzó a sangrar bastante, por lo que el dentista decidió realizarle el empaquetamiento del alveolo. Sin embargo, el sangrado persistió durante 3 días. Al quinto día de la exodoncia el paciente tuvo fiebre, sin ningún otro síntoma asociado. Dada la persistencia del cuadro febril, el 5 de Enero de 1931 el paciente acudió al médico, que efectuó un examen dental, procediendo al curetaje del alveolo que permaneció abierto para facilitar el posible drenaje. A pesar de este tratamiento, el paciente continuó con fiebre que oscilaba entre 99 y 100 °F. Visitó a varios médicos, y todos ellos coincidieron en el diagnóstico final de cuadro gripal. El 15 de Enero de 1931, 26 días después de la exodoncia, examiné por primera vez al paciente (...). Los antecedentes de fiebre reumática junto a la evidencia clínica de enfermedad valvular con afectación de las válvulas aórtica y mitral me permitieron establecer el diagnóstico de EB subaguda. Los hemocultivos obtenidos del paciente fueron positivos a *Streptococcus viridans* (...). La mañana del 19 de Mayo a las 2:10 a.m. el paciente falleció (...). La duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas fue de aproximadamente 6 meses⁵⁴.”

Entre 1940 y 1950, varios estudios epidemiológicos revelaron que la práctica de exodoncias representaba una causa importante de EB^{57,58}. Uno de estos trabajos fue el publicado por Northrop y Crowley⁵⁷, que analizaron retrospectivamente 138 EB diagnosticadas en el Hospital Universitario de Michigan durante un periodo de 17 años; la edad media de los pacientes fue de 29 años, el 58% tenían antecedentes de patología cardíaca (especialmente fiebre reumática) y casi al 20% les habían practicado exodoncias⁵⁷. En Boston, Kelson y White⁵⁸ en una serie de 250 EB subagudas, también encontraron varios casos con antecedentes de extracciones dentarias; basándose en su propia experiencia

profesional, estos autores⁵⁸ estimaron que 1 de cada 4 EB se asociaban a la realización de exodoncias.

Posteriormente, se describieron los primeros casos de EB relacionados con la práctica de otros procedimientos odontológicos^{59,61}. En 1946, Favour et al⁵⁹ describieron un caso de EB asociado a "limpieza y obturación de dientes" y otro a "infección de un diente obturado". En autopsias de fallecidos por enfermedad reumática y EB, se comprobó que previamente al desarrollo de la infección algunos pacientes se habían sometido a "extensos tratamientos odontológicos" de desvitalización y obturación de numerosos dientes⁶⁰. Lichtman y Master⁶¹, en una serie de 19 EB subagudas, encontraron 5 casos relacionados con manipulaciones odontológicas no quirúrgicas. Por consiguiente, algunos autores⁶² afirmaron que: *"Entre las causas más comunes de EB no sólo se encuentra la práctica de exodoncias, sino también otros procedimientos odontológicos no cruentos como una simple tartrectomía"*.

Favour et al⁵⁹ describieron 6 EB subagudas presumiblemente de origen oral sin historia de manipulación dental previa, pero en todos los casos el paciente exhibía un estado de salud oral pobre con la presencia de "dientes infectados", "infecciones de encías" y "sepsis dental generalizada". Palmer y Kempf⁶⁰, y Hopkins⁶³ también describieron episodios de EB relacionados con "sepsis oral de naturaleza piorreica".

En este sentido, autores de reconocido prestigio como Bender y Pressman⁶⁴ insinuaron incluso que la prevalencia de EB de etiología oral podía ser superior a la estimada hasta el momento, ya que en la mayoría de los estudios ésta se calculaba analizando historias clínicas hospitalarias en las que frecuentemente no figuraban los antecedentes odontológicos.

En 1935, Okell y Elliott⁵¹ fueron los primeros investigadores que evaluaron la aparición de bacteriemias en un grupo de 138 pacientes sometidos a exodoncias bajo anestesia general, encontrando un 61% de hemocultivos positivos a los 5 minutos de finalizar la manipulación dental; la mayoría de los microorganismos aislados en los hemocultivos eran *Streptococcus viridans* con características similares a las observadas en especies estreptocócicas aisladas en la cavidad oral⁵¹. Un año más tarde, Burket y Burn⁶⁵ inocularon *Serratia marcescens* pigmentada en el surco gingival de 90 pacientes antes de efectuarles una exodoncia, aislando esta bacteria en el 20% de los hemocultivos post-

exodoncia; estos resultados confirmaron que los microorganismos de la cavidad oral podían acceder al torrente sanguíneo después de efectuar una exodoncia⁶⁵.

Desde mediados de los años 30 hasta la década de los 50, se publicaron numerosos estudios sobre prevalencia de bacteriemias post-exodoncia, cuyos resultados oscilaron entre 2 y 83%^{57,60,63,64,66-69} (Tabla 1). Corroborando los hallazgos previos obtenidos por Okell y Elliott⁵¹, algunos autores^{67,69} demostraron que esta prevalencia estaba condicionada de forma significativa por la magnitud de la cirugía (exodoncia simple *versus* exodoncias múltiples).

Tabla 1. Principales estudios sobre prevalencia de bacteriemias post-exodoncia publicados entre los años 1935 y 1950^{57,60,63,64,66-69}.

AUTOR ^{ref.} , AÑO	MAGNITUD DE LA CIRUGÍA	Nº DE CASOS	% DE BACTERIEMIAS
Palmer y Kempf ⁶⁰ , 1939	1 ó 2 exodoncias	82	17%
Hopkins ⁶³ , 1939	1 ó 2 exodoncias	108	17%
Northrop y Crowley ⁵⁷ , 1943	1 ó 2 exodoncias	97	16%
Bender y Pressman ⁶⁴ , 1945	exodoncias múltiples	30	83%
Glaser et al ⁶⁶ , 1948	1 exodoncia	16	62%
	exodoncias múltiples	24	71%
Lazansky et al ⁶⁷ , 1949	1 exodoncia	56	2%
	exodoncias múltiples	92	17%
Rhoads et al ⁶⁸ , 1950	1 exodoncia	40	30%
	exodoncias múltiples	28	50%
Robinson et al ⁶⁹ , 1950	1-3 exodoncias	49	31%
	4-6 exodoncias	37	41%
	7-10 exodoncias	15	73%

En 1939, Elliott⁷⁰ observó que la movilización de un diente utilizando un fórceps (sin llegar a exodonciarlo) ocasionaba bacteriemias de naturaleza estreptocócica en un elevado porcentaje de casos. A partir de ese momento, algunos autores⁷¹⁻⁷³ estudiaron el porcentaje de bacteriemias asociadas a la realización de otras manipulaciones dentales y secundarias a actividades cotidianas como cepillarse los dientes o comer. Uno de los primeros fue Cobe⁷¹, que en 1954 demostró en una serie de más de 300 pacientes que el 40% desarrollaban bacteriemias después de una tartrectomía y el 24% al cepillarse los dientes; este autor⁷¹ también comprobó que masticar un caramelo duro provocaba bacteriemias en el 17% de los pacientes, mientras que tras mascar un chicle no se detectaba ningún hemocultivo positivo.

En 1932, Richards⁷² realizó un curioso experimento que consistió en demostrar si el "masaje de un foco de infección" (localizado en articulaciones, amígdalas, encías, próstata o forúnculos) provocaba el paso de bacterias al torrente sanguíneo; en el caso de las encías, se seleccionaron pacientes con gingivitis o presencia de focos periapicales confirmados mediante estudio radiológico; a 17 sujetos se les masajearon las encías y se les "movilizaron" los dientes durante 10 minutos, confirmándose en 3 de ellos (18%) una bacteriemia post-masaje⁷². Okell y Elliott⁵¹ fueron los primeros autores que afirmaron que la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia estaba condicionada por el estado de salud oral, ya que detectaron hemocultivos positivos en el 75% de los pacientes con "sepsis oral" frente al 34% de los que tenían "bocas sanas"; asimismo, estos investigadores⁵¹ justificaron el desarrollo de EB de etiología oral no relacionadas con una manipulación dental previa, al corroborar la existencia de bacteriemias por *Streptococcus viridans* en condiciones basales en el 11% de los pacientes con enfermedad periodontal.

Murray y Moosnick⁷³ publicaron en 1940 un interesante estudio, que consistió en comprobar la aparición de hemocultivos positivos en pacientes con infecciones orales (caries activa y/o enfermedad periodontal) después de masticar parafina durante 30 minutos; los resultados revelaron que 185 de los 336 participantes en este experimento (55%), tenían *Streptococcus* spp. en sus hemocultivos⁷³.

En relación a la duración de las bacteriemias post-exodoncia, Northrop y Crowley⁵⁷ observaron en 1943 que si bien la bacteriemia era detectable inmediatamente después de finalizar la exodoncia en el 13% de los pacientes, solamente en 1 caso los hemocultivos seguían siendo positivos después de 10 minutos, hallazgo que atribuyeron a una posible contaminación. En 1954, Cobe⁷¹ investigó por primera vez la duración de las bacteriemias en animales de experimentación, inyectando $2,5 \times 10^6$ UFC/ml de diferentes microorganismos a 50 conejos, y comprobó que solamente en 1 caso los hemocultivos persistían positivos transcurridos 10 minutos desde la inoculación. Sin embargo, Taran⁷⁴ encontró en una serie de 400 pacientes, que el 49% presentaban bacteriemias post-exodoncia, destacando la presencia de 4 niños con hemocultivos positivos a los 30 minutos de haber finalizado la manipulación, que posteriormente desarrollaron una EB. Más tarde, otros autores^{69,75} confirmaron que la duración de las bacteriemias post-exodoncia oscilaba entre 10 y 30 minutos.

En 1945, Beeson et al⁷⁶ estudiaron la intensidad de la bacteriemia en pacientes con EB, detectando hasta 700 UFC/ml en algunos hemocultivos. McEntegart y Porterfield⁷⁷

demonstraron la presencia de menos de 10 UFC/ml en más del 60% de los hemocultivos positivos de pacientes sometidos a exodoncias.

A comienzos de los años 30, se empezó a contemplar la necesidad de adoptar medidas profilácticas en pacientes con enfermedad cardíaca valvular, ante la práctica de determinadas manipulaciones odontológicas. Entre los pioneros de esta idea destacan Brown⁵⁵ y Abrahamson⁷⁸, que recomendaron como medida de profilaxis el empleo de vacunas autógenas. En 1938, Feldman y Trace⁷⁹ sugirieron que debía efectuarse el cepillado y el curetaje supragingival de los dientes antes de su manipulación para disminuir la contaminación del campo operatorio, realizar sólo 1 ó 2 exodoncias por sesión, y finalmente proceder al curetaje e irrigación de las bolsas periodontales con antisépticos. Un año más tarde, Elliott⁷⁰ propuso como medida profiláctica la cauterización de la encía perialveolar una vez efectuada la exodoncia (extendiéndose en profundidad a todo el surco o bolsa periodontal); con esta técnica no sólo se esterilizaba el surco gingival, sino que también se inducía el sellado de los capilares gingivales evitando el paso de microorganismos al torrente sanguíneo⁷⁰. También se aconsejó que la práctica de exodoncias se realizara bajo anestesia local con vasoconstrictor mediante la técnica infiltrativa, ya que algunos autores^{65,79} habían comprobado que este tipo de anestésico y esta forma de aplicación actuaban como una barrera, evitando la invasión vascular del inóculo bacteriano. Fish y Maclean⁸⁰ sugirieron que los espacios interdenciales se rellenaran con algodones impregnados en una pasta de óxido de zinc y aceite de clavo que debían renovarse cada pocos días; ante una exodoncia, estos autores⁸⁰ aconsejaron la administración previa de una dosis de "prontosil" (azosulfamida) junto a la cauterización de la encía. Sin embargo, enseguida Bender y Pressman⁶⁴ se mostraron contrarios al empleo de la cauterización para prevenir las bacteriemias post-exodoncia, argumentando que en todas las series publicadas aplicando esta técnica los dientes extraídos eran unirradiculares y nunca se exodonciaban más de 2 dientes en la misma sesión; además, según estos autores⁶⁴, la cauterización en dientes multirradiculares dañaba los tejidos periodontales adyacentes.

Pronto se elaborarían las primeras pautas de profilaxis antibiótica de EB asociada a manipulaciones odontológicas en pacientes con cardiopatías valvulares, basadas en la utilización de diferentes sulfonamidas⁸¹. En 1939, Long y Bliss⁸² publicaron el libro titulado "Uso clínico de la sulfanilamida, sulfapiridina y compuestos asociados", en el que se aconsejaba la administración profiláctica de sulfanilamida a los pacientes con enfermedad cardíaca reumática ante la práctica de exodoncias. En 1941, Kolmer y Tuft⁸³

confeccionaron las directrices profilácticas más completas publicadas hasta el momento; estos autores⁸³ se mostraban contrarios a la "exodoncia masiva", aconsejando no extraer más de 2 dientes en la misma sesión; también recomendaban el uso de una vacuna autógena de naturaleza estreptocócica obtenida del cultivo del área apical del primer diente extraído, que debía aplicarse antes de la siguiente exodoncia; con respecto a la profilaxis antibiótica, estos investigadores⁸³ elaboraron un régimen basado en el empleo de 15 granos de sulfapiridina cada 6 horas el día de la cirugía, comenzando 2 días antes de la manipulación y continuando durante 2 ó 3 días después; asimismo, secundaron el protocolo de administración prolongada de sulfonamidas –promulgado previamente por Thomas et al⁸⁴– para pacientes con fiebre reumática aguda, que consistía en la aplicación de 10 granos de sulfanilamida 2 veces al día durante un periodo de tiempo que abarcaba desde Noviembre a Junio⁸³. En 1941, Spink⁸⁵ señaló que la sulfanilamida debía aplicarse entre 8 y 12 horas antes del tratamiento odontológico para conseguir una concentración sérica de 7 mg/100 ml en el momento de la manipulación. Un año más tarde, Budnitz et al⁸⁶ propusieron un protocolo profiláctico que consistía en una primera dosis de un 1 g de sulfapiridina seguida de 0,5 g cada 4 horas durante 6-7 días, efectuando la exodoncia en el tercer o cuarto día.

En 1943, Northrop y Crowley⁵⁷ fueron los primeros autores que evaluaron el efecto de un antibiótico, el sulfatiazol, en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia; el grupo de estudio lo constituyeron 73 pacientes que recibieron 1 g de sulfatiazol cada 4 horas comenzando a las 4 de la tarde del día anterior al tratamiento odontológico y finalizando a las 12 del mediodía del día siguiente (1 a 2 horas antes de la exodoncia); se recogieron muestras sanguíneas para efectuar los correspondientes hemocultivos: en condiciones basales, a los 10 segundos y 10 minutos después de la manipulación; todos los hemocultivos basales y los recogidos a los 10 minutos post-exodoncia fueron negativos tanto en los controles como en los individuos sometidos a profilaxis antibiótica; sin embargo, 10 segundos después de la exodoncia el 13% de los controles tenían bacteriemias detectables *versus* el 4% de los que recibieron antibioterapia (con unos niveles sanguíneos de sulfatiazol de al menos 3 mg/100 ml). Por lo tanto, estos autores⁵⁷ concluyeron que una concentración sérica de 4-5 mg/100 ml de sulfatiazol era eficaz para prevenir las bacteriemias post-exodoncia. Un año más tarde, Northrop y Crowley⁸⁷ publicaron en el *Journal of Oral Surgery* otro estudio basado en la administración de una única dosis de 5 g de sulfatiazol 3 horas antes de la manipulación odontológica, observando una reducción en el porcentaje de bacteriemias post-exodoncia del 16 al 4%. Hopkins⁶³ y Budnitz et al⁸⁶ administraron sulfanilamida y sulfapiridina respectivamente a pacientes "de riesgo" de EB

antes de una exodoncia; en ambas series todos los hemocultivos post-exodoncia resultaron negativos^{63,86}. En 1945, Bender y Pressman⁶⁴ en un trabajo sobre prevalencia de bacteriemias post-exodoncia, establecieron aleatoriamente 3 grupos de estudio: "grupo control", "grupo sulfanilamida" (se les administraban 4 dosis de 1,35 g de este fármaco el día previo y 2 g 4 horas antes de la manipulación) y "grupo cauterización" (se les practicaba una cauterización post-exodoncia del perímetro de encía libre, extendiéndose a toda la profundidad de la bolsa); los niveles séricos medios de sulfanilamida fueron 7,5 mg/100 ml; a diferencia de los resultados aportados previamente por otros autores⁶³, en esta serie la administración de sulfanilamida no disminuyó la prevalencia de bacteriemias inmediatas post-exodoncia (83% en el "grupo control" *versus* 77% en el "grupo sulfanilamida"), aunque sí se detectó reducción del número de hemocultivos positivos a los 10 minutos de finalizar la manipulación (33% en el "grupo control" *versus* 13% en el "grupo sulfanilamida") y del número de especies bacterianas aisladas; estos autores⁶⁴ señalaron que los buenos resultados reflejados previamente en la literatura podían atribuirse en algunos estudios a la ausencia de ácido para-aminobenzoico en los medios de cultivo para neutralizar las sulfonamidas y fundamentaron sus hallazgos principalmente en la acción bacteriostática ejercida por este grupo de antibióticos.

En 1948, Hirsh et al⁸⁸ fueron los primeros autores que investigaron el efecto de la penicilina sobre la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia; el grupo de estudio lo constituyeron 65 controles y 65 pacientes que recibieron 600.000 UI de penicilina por vía intramuscular 3 a 4 horas antes de la exodoncia; se realizaron extracciones sanguíneas inmediatamente después de finalizar la cirugía, y a los 10 y 30 minutos; aunque el porcentaje global de bacteriemias no descendió significativamente (46% en los controles *versus* 37% en los que recibieron penicilina), cuando se evaluaron sólo las provocadas por especies estreptocócicas la prevalencia de hemocultivos positivos disminuyó notablemente en los pacientes que recibieron profilaxis con respecto a los controles (15 y 34% respectivamente), constatándose que la penicilina era eficaz para reducir la prevalencia de bacteriemias de naturaleza estreptocócica, aunque no las provocadas por otros microorganismos. Estos autores⁸⁸ especularon sobre 2 posibles mecanismos de actuación de la penicilina en la prevención de bacteriemias secundarias a exodoncias: el primero, consistía en que la penicilina presente en la sangre destruía a los microorganismos que accedían al torrente circulatorio, y el segundo, en que el antibiótico podía inhibir el crecimiento bacteriano en la cavidad oral, reduciendo así el tamaño del inóculo antes de la invasión vascular. En otro estudio sobre eficacia de la penicilina en la prevención de bacteriemias post-exodoncia publicado ese mismo año, Glaser et al⁶⁶ administraron 50.000

UI de penicilina por vía intramuscular cada 2 horas durante las 24 horas previas a la exodoncia, aplicando la última inyección aproximadamente 20 minutos antes de la manipulación, y determinaron la sensibilidad a penicilina de los microorganismos aislados en los hemocultivos de los pacientes que recibieron la antibioterapia; en este estudio, la profilaxis con penicilina redujo significativamente la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia (en un 25%) y el número de bacterias aisladas; en el grupo control se detectó un predominio de *Streptococcus* alfa-hemolíticos con respecto al grupo al que se administró penicilina (81 *versus* 29%), en el que se identificaron fundamentalmente *Streptococcus* no hemolíticos; sin embargo, ninguno de los microorganismos aislados en los individuos que recibieron profilaxis presentaron resistencia a la penicilina, confirmándose que ésta no era la causa de la aparición de la bacteriemia. Dos aportaciones muy interesantes derivadas de este estudio fueron, que la profilaxis con penicilina fue más eficaz en los pacientes con enfermedad periodontal y cuando se efectuaba una única exodoncia. Finalmente, estos autores⁶⁶ describieron un tercer *modus operandi* de la penicilina en la prevención de EB, la inhibición del crecimiento bacteriano después de la implantación de los microorganismos en el endocardio y antes de que la afectación resultante se detectara clínicamente. Rhoads y Schram⁸⁹ evaluaron la eficacia de la penicilina y una nueva sulfonamida, la 3,4-dimetil-5-sulfanilamida-isoxazol (Gantrosan) para prevenir las bacteriemias post-exodoncia; basándose en sus óptimos resultados, estos autores⁸⁹ señalaron con contundencia la necesidad de administrar antibioterapia previa a la realización de exodoncias en pacientes con enfermedad valvular cardíaca.

El libro de cirugía oral de Thoma⁹⁰ publicado en 1948, fue el primero en el que apareció la indicación de profilaxis antibiótica previa a procedimientos quirúrgicos orales en pacientes con afecciones cardíacas, aunque sin especificar ningún régimen en concreto. En la primera edición del texto clásico de cirugía oral de Archer⁹¹ publicada en 1952, se describía un complejo régimen profiláctico basado en la administración de una inyección de penicilina procaína el día anterior a la cirugía oral y una de penicilina cristalina 30 minutos antes del procedimiento, para continuar posteriormente con una inyección de penicilina procaína 1 vez al día durante 3 días y una de bicilina coincidiendo con la última de penicilina procaína. En otro texto de cirugía oral publicado por Mead⁹² en 1954, apareció una pauta de profilaxis antibiótica muy parecida, aunque limitada a 3 dosis de penicilina: una el día previo, otra 20-30 minutos antes de la manipulación y la última el día después de la intervención.

En 1955, la Asociación Americana de Cardiología (AHA), que en aquella época estaba constituida exclusivamente por 7 médicos, elaboró el primer régimen profiláctico de EB ante tratamientos odontológicos⁹³. Este protocolo se recomendaba a pacientes con enfermedad cardíaca congénita o reumática, que iban a ser sometidos a exodoncias u otras manipulaciones dentales que interesaran a los tejidos gingivales. Estos expertos señalaron que el fundamento de la profilaxis residía en disponer de concentraciones elevadas de antibiótico en el momento de la manipulación, así como en mantener el fármaco en el torrente sanguíneo durante varios días con el fin de eliminar las bacterias que se hubiesen alojado en las válvulas cardíacas durante el episodio bacteriémico. El régimen de elección se basaba en la administración por vía intramuscular, 30 minutos antes del procedimiento odontológico, de una dosis de 600.000 UI de penicilina acuosa y 600.000 UI de penicilina procaína disuelta en aceite con un 2% de monoestearato de aluminio; como alternativa (aunque menos deseable), se propuso la administración oral de 250.000 a 500.000 UI de penicilina 30 minutos antes de cada comida y antes de irse a la cama, comenzando 24 horas antes del tratamiento odontológico y continuando durante los 5 días siguientes; inmediatamente antes de la manipulación, se administraría una dosis adicional de 250.000 UI de penicilina. Para los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina, la AHA⁹³ aconsejó el empleo de otros antibióticos como oxitetraciclina, clortetraciclina o eritromicina durante 5 días, comenzando su administración el día anterior al tratamiento odontológico.

1.2. ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN ORAL

1.2.1. PREVALENCIA

En numerosas series retrospectivas publicadas en las últimas décadas, el origen oral ha constituido una de las principales fuentes etiológicas de EB⁹⁴⁻⁹⁶. Shinebourne et al⁹⁵ en 1969 analizaron las características clínicas de una serie de EB diagnosticadas en Gran Bretaña durante un periodo de 10 años (desde 1956 hasta 1965), encontrando que el 34% de los pacientes (25 de 93) tenían antecedentes de tratamiento odontológico reciente, aunque no aportaron más información sobre este hallazgo. En 1981, Thornton y Alves⁹⁶ en una serie de 139 EB ingresadas en el Hospital Universitario de Alabama, observaron que el 16% eran de origen oral; la manipulación odontológica más frecuentemente implicada eran las exodoncias, aunque también había casos relacionados con obturaciones y tartrectomías; en 2 pacientes, la endocarditis se asoció a la presencia de focos crónicos intraorales y a enfermedad periodontal; el 60% de los enfermos con afectación cardiaca (8 de 13) no habían recibido ningún tipo de cobertura profiláctica antes de la manipulación⁹⁶.

Resulta difícil precisar la incidencia de EB, ya que en la mayoría de las series publicadas los casos se recopilaron de forma retrospectiva y los criterios de inclusión utilizados no fueron uniformes. En la actualidad, se estima que la incidencia de EB oscila entre 1-5 casos/100.000 habitantes/año⁹⁷⁻¹⁰³, cifras que parecen haberse incrementado en los últimos años en determinados colectivos como los adictos a drogas por vía parenteral, que en algunas series constituyen la mitad de los casos¹⁰⁴. En la mayoría de los estudios retrospectivos publicados en la década de los 90, la cavidad oral se identificó como la puerta de entrada del agente causal en el 14-20% de los pacientes con EB¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Como ejemplo, comentaremos la serie publicada en 1996 por Sandre y Shafran¹⁰⁶, quienes después de analizar 135 EB diagnosticadas en el Hospital Universitario de Alberta durante un periodo de 9 años, demostraron que el 16 y el 15% de las infecciones cardiacas sobre válvula nativa y artificial respectivamente eran consecuencia de una infección odontogénica o una manipulación dental en las semanas previas al desarrollo de la enfermedad. Por el contrario, en Dinamarca, Nissen et al¹⁰⁹ y Benn et al¹¹⁰ en 2 series de 132 y 109 EB respectivamente, no detectaron ningún paciente que hubiese recibido tratamiento odontológico durante las 4 semanas previas al inicio de la sintomatología. Estos autores^{109,110} sugirieron que la ausencia de procedimientos odontológicos o infecciones orales en sus series, probablemente se debía a los elevados índices de higiene

bucodental y/o a la gran importancia atribuida a la profilaxis antibiótica de EB en Dinamarca.

La prevalencia de EB de posible origen oral que reflejan las series más recientes es similar a la de otras más antiguas, e incluso en algunas continúa representando la principal fuente etiológica de esta patología infecciosa¹¹¹⁻¹¹³. Como ejemplo, el trabajo de Nakatani et al¹¹¹ publicado en 2003, que en una encuesta nacional realizada en todo el territorio japonés, recabaron información sobre 848 casos de EB procedentes de 277 hospitales, diagnosticados entre 2000 y 2001; en esta amplia serie, más de la mitad de los pacientes desarrollaron una EB de "origen desconocido" (sin la presencia de una condición extracardiaca preexistente, ni antecedentes de manipulación invasiva), mientras que el origen oral fue el más frecuente, considerándose responsable del 18% de las infecciones cardiacas¹¹¹. En otros estudios recientes como el de Krcmery et al¹¹² realizado en la República Eslovaca y el de Loupa et al¹¹³ en Grecia, se han descrito prevalencias similares.

En España, en 1985, Romero-Vivas et al¹¹⁴ después de analizar retrospectivamente 100 EB diagnosticadas en el Centro Ramón y Cajal durante un periodo de 5 años, observaron que el antecedente más frecuente –después de la cirugía cardiaca– eran las exodoncias, registrándose esta práctica en el 10% de los casos. En 2000, Castillo et al¹¹⁵ estudiaron prospectivamente 138 EB en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral tratados en el Hospital Reina Sofía de Córdoba desde 1987 hasta 1997; se identificó la puerta de entrada en el 38% de los casos, siendo el origen oral el más frecuente (9%), seguido del genitourinario y del gastrointestinal¹¹⁵. En el último Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica celebrado en 2004, González et al¹¹⁶ presentaron los resultados de un estudio prospectivo realizado desde 1996 a 2002 en 5 hospitales de referencia para cirugía cardiaca, sobre las principales causas implicadas en el desarrollo de EB; en consonancia con los autores anteriores^{114,115}, los antecedentes más frecuentes fueron: la cirugía cardiaca previa (12%) y las manipulaciones odontológicas (10%)¹¹⁶.

Recientemente, nuestro grupo de investigación evaluó retrospectivamente las historias clínicas de 101 pacientes diagnosticados de EB en 3 hospitales de la Comunidad Autónoma Gallega entre los años 1997 y 1999, determinando la prevalencia de EB de origen oral¹¹⁷. Aplicando los criterios diagnósticos de Duke¹¹⁸, 87 EB se consideraron definitivas (84,5%); el 14% de las EB (12 casos) fueron de etiología oral: 6 casos se asociaron a prácticas odontológicas realizadas en los 3 meses previos a la aparición de la EB y los 6

restantes a infecciones intraorales; los procedimientos odontológicos implicados fueron exodoncias (3 casos), curetaje radicular (1 caso), tartrectomía (1 caso) y obturaciones (1 caso); las infecciones intraorales implicadas fueron abscesos odontogénicos (2 casos), pulpitis (2 casos), absceso periodontal (1 caso) y caries múltiples (1 caso)¹¹⁷.

En la actualidad, la incidencia de EB en niños es relativamente baja, estimándose en 0,3 casos/100.000 habitantes/año^{119,120}, mientras que en personas de edad avanzada se han descrito índices elevados de hasta 20 casos/100.000 habitantes/año¹⁰². Con respecto a la prevalencia de EB de origen oral detectada en poblaciones pediátricas, Droz et al¹²¹ en una serie de 43 niños con edades comprendidas entre 3 y 18 años, encontraron que de 36 EB (posibles o definitivas según los criterios de von Reyn), 11 (30%) eran de origen oral; el análisis de estos casos reveló que la práctica de manipulaciones dentales sin profilaxis antibiótica había constituido la situación más frecuente, aunque también algunas EB se asociaron a la presencia de un estado de salud oral pobre¹²¹.

Con respecto a la prevalencia de EB de origen oral detectada en poblaciones geriátricas, Terpenning et al¹²² en una serie de 53 adultos con más de 60 años demostraron que los procedimientos vasculares invasivos (17%) y las manipulaciones odontológicas (13%) representaban las causas más frecuentes en el desarrollo de la infección cardiaca. Sin embargo, Selton-Suty et al¹²³ en un estudio prospectivo de 114 pacientes con EB diagnosticadas entre 1990 y 1993, observaron que el porcentaje de EB de origen oral en los mayores de 70 años era inferior que entre los menores de esta edad (14 *versus* 31%). En concordancia con estos resultados, en nuestra serie la proporción de EB de etiología oral también descendió considerablemente en los pacientes con más de 60 años con respecto a los menores de esta edad¹²⁴; en nuestro entorno, este hallazgo podría fundamentarse en el hecho de que más de la mitad de los ancianos españoles son edéntulos¹²⁵, con lo que se minimiza el riesgo de desarrollar infecciones intraorales y la necesidad de tratamiento odontológico.

1.2.2. CARDIOPATÍAS “DE RIESGO”

Se ha demostrado que la presencia de alteraciones cardíacas predisponentes constituye el principal factor de riesgo de EB^{126,127}. La práctica desaparición de la fiebre reumática en los países desarrollados ha supuesto que actualmente menos del 20% de las EB estén relacionadas con la cardiopatía reumática¹⁰², aunque en algunos países subdesarrollados aún es la principal valvulopatía subyacente^{128,129}. Sin embargo, entre el 34¹³⁰ y el 57%¹⁰⁹ de los casos analizados en series retrospectivas correspondieron a pacientes que no presentaban previamente ninguna enfermedad cardíaca conocida. Además, Hoen et al¹³¹ demostraron recientemente que el porcentaje de EB diagnosticadas en sujetos sin cardiopatía previa se estaba incrementado. Esta situación también parece confirmarse en las EB de etiología oral, ya que en nuestra serie el 33% de los pacientes en los que se sugirió que la cavidad oral había constituido la puerta de entrada del agente causal, no tenían antecedentes de afectación cardíaca¹¹⁷.

En los niños se ha demostrado que el principal factor predisponente son las cardiopatías congénitas, especialmente la Tetralogía de Fallot y los defectos del septo interventricular^{119,120}. No obstante, Droz et al¹²¹ demostraron que el 30% de las EB de origen oral se desarrollaban en niños sin cardiopatía previa. En la población de edad avanzada, la presencia de prótesis intracardiacas supone uno de los principales factores predisponentes de EB¹²³. Nakatani et al¹¹¹ encontraron que cerca del 3% de las EB (21 de 848 casos) se desarrollaban en pacientes portadores de marcapasos, mientras que Loupa et al¹¹³ elevó este porcentaje hasta el 10%. En nuestra serie, hubo un episodio de EB de origen oral en un paciente mayor de 60 años y portador de un marcapasos¹²⁴. Los cambios morfológicos cardíacos asociados al envejecimiento y el elevado número de pacientes mayores portadores de marcapasos, pueden facilitar el desarrollo de lesiones endocárdicas y el anidamiento de determinados microorganismos¹³².

1.2.3. ETIOLOGÍA

En los años 70 y 80, la prevalencia de hemocultivos negativos en los pacientes con EB giraba en torno al 30%^{133,134}, probablemente como consecuencia de la administración previa de antibióticos¹³⁴ o de la presencia de microorganismos difíciles de identificar con técnicas de cultivo convencionales¹³⁵. En los trabajos más recientes, esta prevalencia ha descendido notablemente, hasta alcanzar valores inferiores al 10%¹³¹. En nuestra serie de EB de origen oral, sólo hubo 2 casos (16,6%) en los que el estudio microbiológico fue negativo¹¹⁷.

- *Streptococcus spp.*

A pesar de que en los últimos años se ha detectado una reducción en su prevalencia, los *Streptococcus spp.*, especialmente los *viridans*, continúan siendo las bacterias con mayor frecuencia implicadas en el desarrollo de EB sobre válvulas nativas^{111,131}, que en la mayoría de los casos son de evolución subaguda⁹⁶. Aunque los *Streptococcus viridans* pueden habitar en otros ecosistemas, algunos autores¹³¹ los denominan "estreptococos orales", por ser la cavidad oral su principal nicho ecológico. En la serie de EB de origen oral descrita por Thornton y Alves⁹⁶ en 1981, se identificaron *Streptococcus viridans* en el 75% de los casos con hemocultivos positivos; este hallazgo concuerda con los de nuestro estudio, en el que se aislaron *Streptococcus viridans* en 7 de las 10 EB de origen oral con hemocultivos positivos¹¹⁷.

Se han identificado diversos factores de virulencia en *Streptococcus spp.* que están implicados en la etiopatogenia de la infección cardíaca¹³⁶⁻¹³⁹: el ácido lipoteicoico, una de las principales estructuras de la superficie bacteriana que participa en las fases iniciales de la adhesión, y otros compuestos como los polisacáridos y los glucanos sintetizados por la propia bacteria. En 1984, Meddens et al¹³⁸ comprobaron que los *Streptococcus sanguis* productores de glucanos eran más eficaces en la inducción experimental de EB que otros aislamientos no isogénicos. Crawford y Russell¹³⁹ también observaron que las especies estreptocócicas productoras de glucanos se adherían mejor a coágulos de fibrina y plaquetas que aquéllas no productoras. Dall y Herndon¹⁴⁰ comprobaron en conejos, que la cantidad de glicocáliz producido por los *Streptococcus viridans* era directamente proporcional al tamaño de la vegetación cardíaca inducida y a la resistencia de las bacterias frente a la penicilina. Por el contrario, Larsen et al¹⁴¹ demostraron que la producción de glucanos por "estreptococos orales" identificados en casos de EB era similar

a la de los aislados en muestras orales de pacientes con periodontitis y sin infección cardiaca, lo que permitió a estos autores sugerir que la síntesis de glucanos no era un factor de virulencia crucial en la patogenia de la EB. Según Banas y Vickerman¹⁴², la variabilidad en los resultados obtenidos en diferentes especies estreptocócicas podría ser consecuencia de las diferencias metodológicas aplicadas.

Varias investigaciones realizadas *in vitro* han revelado que los *Streptococcus sanguis* promueven la agregación plaquetaria¹⁴³, ocasionando un acúmulo de plaquetas y fibrina en las lesiones estructurales de las válvulas cardiacas¹⁴⁴, y se ha demostrado en animales de experimentación que esta característica está directamente implicada en el desarrollo de la EB¹⁴⁵. Además, Herzberg y Meyer¹⁴⁶ comprobaron en 1996, que los conejos a los que inoculaban *Streptococcus* spp. promotores de la agregación plaquetaria presentaban alteraciones en el electrocardiograma, en la frecuencia cardiaca, en la presión sanguínea y en la contractilidad del miocardio, con la aparición de zonas de isquemia; consecuentemente, estos autores¹⁴⁶ sugirieron que los aislamientos que inducen la agregación plaquetaria no sólo están implicados en la etiopatogenia de la EB, sino también en la de otras enfermedades cardiovasculares como trombosis coronaria e infarto de miocardio.

Se han identificado diversas adhesinas producidas por *Streptococcus* spp. que parecen contribuir a la colonización bacteriana de lesiones vegetativas cardiacas. Varios estudios han puesto de manifiesto que la FimA (proteína presente en la superficie de los *Streptococcus parasanguis*) representa un importante factor de virulencia en el desarrollo de la EB^{147,148}. Viscount et al¹⁴⁷ demostraron *in vitro* una correlación inversa entre niveles séricos elevados de anticuerpos anti-FimA y la adherencia de *Streptococcus parasanguis* FW213 a matrices de plaquetas y fibrina; estos autores¹⁴⁷ también observaron que las ratas inmunizadas con FimA y con lesiones valvulares inducidas experimentalmente, eran menos susceptibles a desarrollar EB después de la inoculación intravenosa de *Streptococcus parasanguis* FW213 que las ratas controles. Recientemente, Kitten et al¹⁴⁹ demostraron que la vacuna con FimA evitaba la aparición de EB en ratas infectadas previamente con diferentes especies estreptocócicas (*Streptococcus mutans*, *mitis* y *salivarius*) que expresan proteínas con características similares a la FimA.

Se ha señalado que la adhesión de los *Streptococcus* spp. a la fibronectina y al fibrinógeno también podría jugar un papel primordial en la patogenia de la EB. Willcox y Knox¹⁵⁰ evaluaron la adhesión a la fibronectina de 30 *Streptococcus* del grupo *anginosus* y

demonstraron que los precedentes de abscesos presentaban mayor capacidad de adhesión que los de otros orígenes, lo que constató la posible asociación entre adhesión a fibronectina y desarrollo de EB. En este sentido, también se han identificado proteínas en la superficie bacteriana –como la P1 del *Streptococcus mutans*– directamente implicadas en la adhesión al fibrinógeno y en la actividad anti-fagocitaria¹⁵¹.

Por otra parte, hay estudios que han confirmado la capacidad de los *Streptococcus* spp. para adherirse directamente a la superficie de las células endoteliales del tejido cardiaco. Schollin y Danielsson¹⁵² observaron que los aislamientos de *Streptococcus anginosus*, *mitis* y *sanguis* identificados en pacientes con EB, se adherían más eficazmente a las células del endotelio cardiaco de ratas que los obtenidos de frotis faríngeos de individuos sanos. Se ha sugerido también que esta interacción entre la célula endotelial y la bacteria induciría cambios fenotípicos en ambas estructuras celulares¹⁵³.

- ***Staphylococcus* spp.**

En los últimos 10 años, la presencia de *Staphylococcus* spp. se ha incrementado en la mayoría de las series retrospectivas de EB, llegando a identificarse en algunos trabajos en casi el 50% de los casos, en su mayoría portadores de válvulas artificiales^{104,154,155}. Asimismo, estos microorganismos también son responsables de más del 70% de las EB en los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral^{156,157}. En concreto, *epidermidis* y *aureus* son las especies estafilocócicas más frecuentemente implicadas en la patogenia de la infección cardiaca¹³¹.

Aunque estas especies se consideran microorganismos comensales de la piel o patógenos nosocomiales, algunos autores¹⁵⁸⁻¹⁶¹ las han aislado en la cavidad oral de pacientes con periodontitis del adulto y en relación a determinados desórdenes sistémicos asociados a xerostomía (como la artritis reumatoide); también se han identificado estafilococos en la cavidad oral de niños sanos¹⁶² y con enfermedades hematológicas¹⁶³. Recientemente, Murdoch et al¹⁶⁴ demostraron que más de la mitad de los sujetos sin afectación periodontal tenían *Staphylococcus* spp. en su cavidad oral (frente al 71% de los pacientes con periodontitis), confirmando el predominio de las especies *epidermidis* y *aureus*. Además, Suzuki et al¹⁶⁵ observaron que clones de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes colonizaban la cavidad oral de niños sanos persistiendo durante años, lo que les permitió cuestionar el presumible carácter transitorio de la colonización por *Staphylococcus* spp. de la cavidad oral. Por consiguiente, estos microorganismos también

pueden ser responsables de EB de origen oral. En nuestra serie, se detectó 1 caso de EB por *Staphylococcus aureus*, presumiblemente relacionado con la presencia de enfermedad periodontal¹¹⁷.

Respecto a su etiopatogenia, los *Staphylococcus epidermidis* y los *aureus* son bacterias capaces de colonizar la superficie de materiales sintéticos, como las prótesis valvulares y los marcapasos, promoviendo el desarrollo de un complejo biofilm¹⁶⁶. Desde el punto de vista teórico, la formación de este biofilm implicaría una fase inicial de adhesión del agente infeccioso, seguida de una intensa proliferación con la aparición de múltiples acúmulos bacterianos embebidos en una matriz extracelular¹⁶⁶. Por otra parte, el *Staphylococcus aureus* es un microorganismo con una especial virulencia ya que tiene capacidad de adherirse a receptores específicos del endotelio de válvulas cardíacas sanas^{167,168}. Se han identificado proteínas en la superficie bacteriana de especies estafilocócicas, como la SPP1 y la SPP2, directamente implicadas en las fases iniciales de la adhesión bacteriana¹⁶⁹. Recientemente, se ha descubierto la proteína Bap, que participa en la formación estructural del biofilm por *Staphylococcus aureus*¹⁷⁰. Además de las proteínas, los polisacáridos y las adhesinas de la cápsula también participan en la adherencia de especies estafilocócicas. Shiro et al¹⁷¹ comprobaron en modelos experimentales de EB en conejos, que los mutantes bacterianos Tn917 carentes de polisacáridos y adhesinas tenían un comportamiento menos virulento.

Tanto los *Staphylococcus epidermidis* como los *aureus* expresan receptores específicos de superficie que interactúan con factores del hospedador. Herrmann et al¹⁷² demostraron que los aislamientos clínicos de estafilococos presentaban mayor adherencia a biomateriales en presencia de fibronectina. En este sentido, se ha comprobado que los ácidos teicoicos están implicados en la adherencia de *Staphylococcus epidermidis* a la fibronectina¹⁷³.

Para potenciar su capacidad invasiva, los *Staphylococcus epidermidis* y los *aureus* han desarrollado múltiples mecanismos que incluyen la producción de: proteínas extracelulares, enzimas, hemolisinas y lisinas con propiedades superantigénicas, así como de proteasas, que ejercen un papel en la inactivación proteolítica de los mecanismos de defensa del hospedador (anticuerpos y proteínas microbicidas plaquetarias) y en la destrucción de proteínas tisulares¹⁶⁶.

- **Grupo HACEK**

En las series retrospectivas publicadas en los años 70 y 80, se registraron pocos casos de EB producidas por bacterias Gram-negativas anaerobias facultativas, principalmente del grupo HACEK (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraaphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), debido a la dificultad en el cultivo y aislamiento de estos microorganismos^{174,175}. En la actualidad, se sabe que este tipo de bacterias Gram-negativas son de crecimiento lento, por lo que requieren periodos de incubación prolongados, medios enriquecidos e incubación en atmósfera con CO₂¹⁷⁶. Por otra parte, la incorporación de técnicas de biología molecular ha permitido la identificación de estas bacterias en casos de EB, incluso cuando el tamaño del inóculo es muy reducido¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Actualmente, las bacterias del grupo HACEK se consideran responsables del 3-5% de las EB^{176,180}, siendo el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* el más implicado. Paturel et al¹⁷⁶ en 2004 realizaron una minuciosa revisión de 102 EB producidas por *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (3 casos aportados por los autores y 99 descritos en la literatura), comprobando que la cavidad oral se había identificado como la puerta de entrada del microorganismo en el 60% de los episodios. En nuestra serie de EB de origen oral, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* fue el agente infeccioso responsable de 2 EB secundarias a manipulaciones odontológicas¹¹⁷.

- **Anaerobios estrictos**

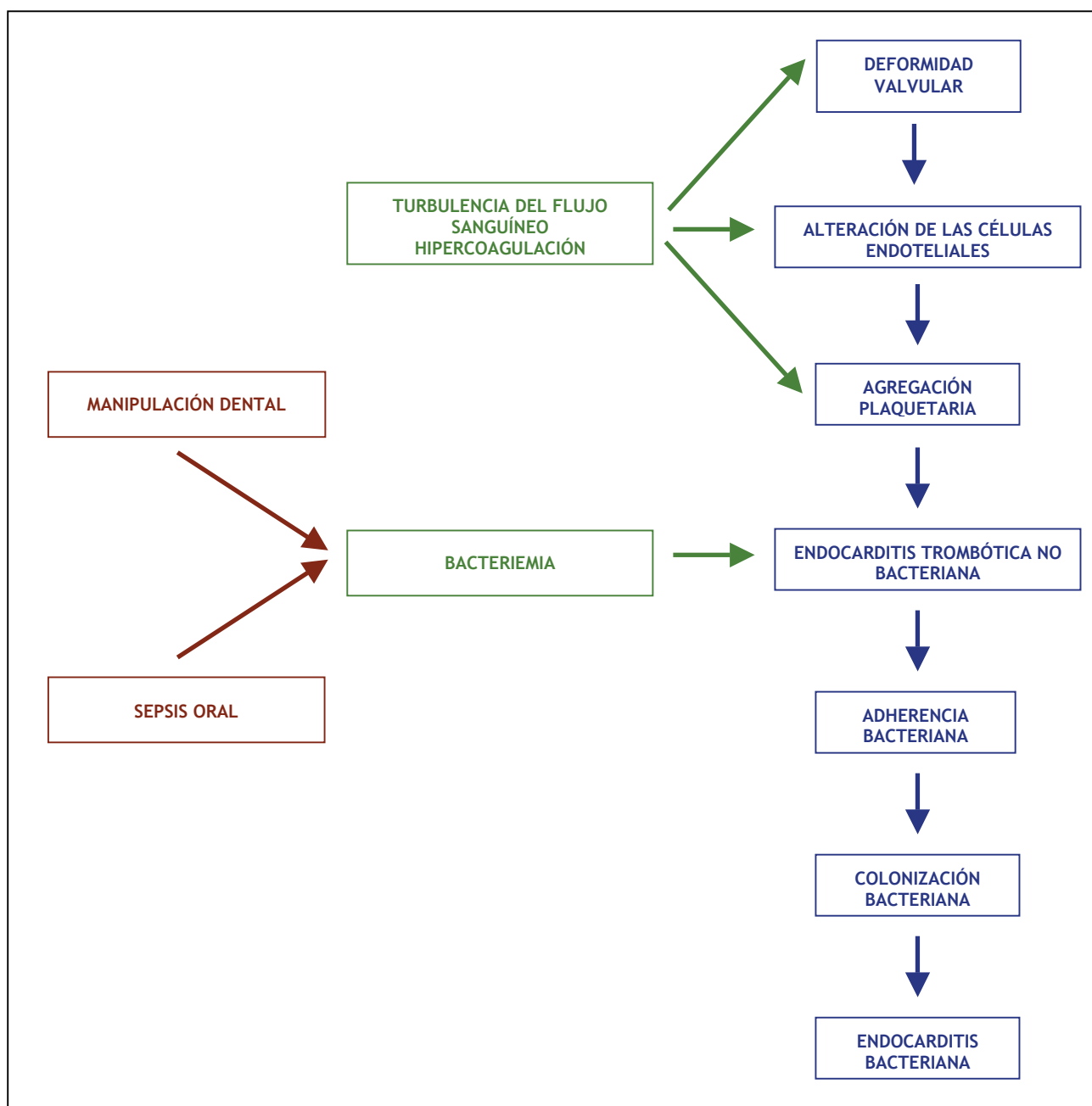
En las 3 últimas décadas, las bacterias anaerobias estrictas se consideran los agentes etiológicos responsables del 2-16% de las EB¹⁸¹. Para algunos de estos microorganismos, principalmente los pertenecientes a los géneros *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. y *Peptostreptococcus* spp., la cavidad oral constituye uno de sus principales nichos ecológicos¹⁸¹. En 2001, Bisharat et al¹⁸² analizaron 51 casos de EB producidos por bacterias Gram-negativas anaerobias estrictas, y encontraron que la cavidad oral estaba implicada en casi el 40% de aquéllos en los que se había identificado la puerta de entrada, aislándose especialmente *Bacteroides* spp. y *Fusobacterium* spp..

En 1995, Fiehn et al¹⁸³ fueron los primeros autores que aplicando técnicas de biología molecular demostraron el origen oral de una EB, al comprobar que los *Streptococcus viridans* detectados en los hemocultivos de 2 pacientes con esta infección cardíaca eran las mismas cepas que las identificadas en muestras de placa bacteriana y saliva.

1.2.4. PATOGENIA

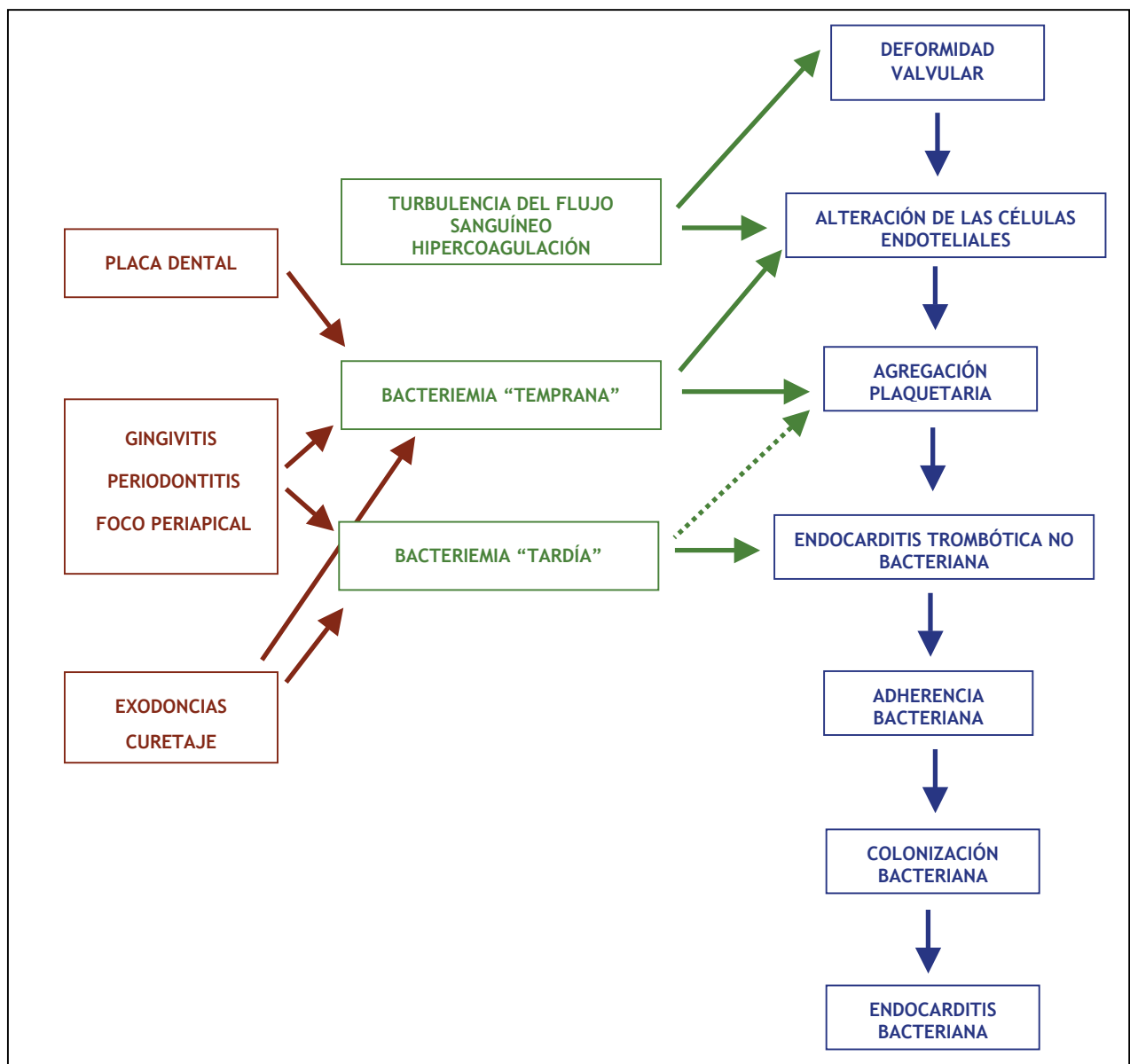
El modelo clásico que explica el desarrollo de una EB de etiología oral sostiene que el asentamiento bacteriano tiene lugar en zonas dañadas del endotelio valvular, donde existen acúmulos de fibrina y depósitos plaquetarios que constituyen la denominada endocarditis trombótica no bacteriana. Esta vegetación incipiente es estéril hasta que se produce la invasión de los gérmenes orales, con la consiguiente aparición de una EB¹⁸⁴ (Figura 1).

Figura 1. Modelo clásico de desarrollo de la endocarditis bacteriana de origen oral¹⁸⁴.



Varios autores han demostrado que las bacteriemias de origen oral pueden desempeñar un papel importante en la aparición de lesiones arterioscleróticas^{185,186}. Basándose en estos fundamentos, Drangsholt¹⁸⁴ sugirió que las bacteriemias de origen oral en vez de inducir directamente el desarrollo de una EB, podían promover el engrosamiento inicial de las válvulas cardíacas, haciéndolas más susceptibles a la adherencia y posterior colonización bacteriana; en consecuencia, este autor¹⁸⁴ propuso un nuevo modelo de patogénesis de la EB de origen oral, en el que varios episodios bacteriémicos iniciales alterarían las superficies endoteliales de las válvulas cardíacas durante un periodo prolongado, hasta que una última bacteriemia de días o semanas de duración promovería la adherencia y la colonización bacterianas de la válvula afectada, desembocando en la infección cardíaca establecida (Figura 2).

Figura 2. Nuevo modelo de desarrollo de la endocarditis bacteriana de origen oral¹⁸⁴.



Por consiguiente, este modelo define la EB de origen oral como una enfermedad crónica –en vez de un proceso infeccioso agudo– con un amplio periodo de latencia y diversos estadios bien definidos. Sin embargo, este modelo está poco avalado por la literatura científica, ya que son escasos los estudios efectuados en animales de experimentación, en los que se investiga el efecto a largo plazo de las bacteriemias de origen oral de baja intensidad sobre la superficie endotelial de las válvulas cardíacas¹⁸⁴.

1.3. BACTERIEMIAS DE ORIGEN ORAL

1.3.1. PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS “DE RIESGO”

Ya han transcurrido 4 décadas desde que los primeros investigadores se plantearon estudiar la prevalencia de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos de diferente naturaleza. Entre ellos, cabe destacar al grupo de Bender¹⁸⁷, que en 1963 demostraron que la práctica de exodoncias múltiples ocasionaba el mayor porcentaje de hemocultivos positivos post-manipulación en la toma inmediata y a los 10 minutos de finalizar el acto quirúrgico (93 y 49%), seguida de la gingivectomía (83 y 25%), la exodoncia simple (51 y 24%), el curetaje supragingival (30 y 5%) y la instrumentación del conducto radicular excediendo los límites del ápice (31 y 0%); sin embargo, la instrumentación limitada al conducto no provocó ningún hemocultivo positivo. Consecuentemente, estos autores¹⁸⁷ concluyeron que la aparición y duración de la bacteriemia (durante al menos los primeros 10 minutos) estaba estrechamente condicionada por la magnitud del trauma tisular derivado del procedimiento.

Casi 30 años después, Heimdahl et al¹⁸⁸ evaluaron la prevalencia y la intensidad de las bacteriemias secundarias a diferentes tratamientos odontológicos aplicando la técnica lisis-filtración; contraviniendo los hallazgos obtenidos previamente por Bender et al¹⁸⁷, una exodoncia simple provocó mayor frecuencia de hemocultivos positivos (100%) que la cirugía de cordales –total o parcialmente impactados– (55%) o la tonsilectomía bilateral (55%), constatando que no existía ninguna correlación con la magnitud del trauma asociado a la manipulación; la prevalencia de bacteriemias secundarias al curetaje subgingival también fue elevada (70%), corroborando que la frecuencia más baja era la detectada después de tratamientos endodóncicos (20%); sin embargo, es interesante subrayar que no se detectaron grandes variaciones en la intensidad de la bacteriemia en base al tipo de procedimiento realizado, oscilando entre 1,34 UFC/ml en la cirugía de cordales y 0,54 UFC/ml en las maniobras endodóncicas; se detectó un elevado porcentaje de bacteriemias no sólo producidas por *Streptococcus viridans*, sino también por otras bacterias anaerobias facultativas o estrictas¹⁸⁸.

Uno de los aspectos más controvertidos en el estudio de las bacteriemias secundarias a procedimientos dentales es la influencia del sangrado. En 1999, Roberts¹⁸⁹ analizó la prevalencia de bacteriemias secundarias a diferentes manipulaciones dentogingivales, en base a la presencia o ausencia de sangrado visible derivado del

procedimiento; los resultados obtenidos revelaron que este hallazgo no condicionaba de forma significativa la aparición de bacteriemia, incluso en los procedimientos ineludiblemente asociados a sangrado; por ejemplo, después de un curetaje "con sangrado" el porcentaje de hemocultivos positivos era de un 43 *versus* un 38% después de un curetaje "sin sangrado"; consecuentemente, este autor¹⁸⁹ concluyó que la aparición de sangrado no representaba un factor predictivo en el desarrollo de bacteriemias de origen oral; sin embargo, es interesante comentar que en esta serie, el número de microorganismos aislados en los hemocultivos positivos post-manipulación cruenta fue significativamente superior al detectado después de manipulaciones incruentas¹⁸⁹.

Según Roberts¹⁸⁹, la invasión del torrente circulatorio por el inóculo bacteriano probablemente sería consecuencia del establecimiento de una presión negativa que provocaría un efecto "de aspiración" de las bacterias hacia el interior de los vasos sanguíneos; esta presión formaría parte de un ciclo intermitente de presiones positivas y negativas originadas durante cualquier manipulación dentogingival, con la excepción de las técnicas anestésicas locales (que inducirían solamente altas presiones positivas en el momento de la inyección); asociadas a estos cambios de presión se producirían alteraciones microscópicas de los capilares gingivales que facilitarían el acceso de las bacterias¹⁸⁹.

Paradójicamente, otros autores como Guntheroth¹⁹⁰ o Pallasch¹⁹¹, sugirieron que los vasos sanguíneos están sometidos a un gradiente de presión positiva –debido a la presión atmosférica– que alejaría a las bacterias de la entrada de los capilares, permaneciendo el drenaje linfático como el único canal de acceso al torrente circulatorio; asumiendo esta teoría, los tratamientos cruentos serían menos relevantes en el desarrollo de bacteriemias que la realización de actividades cotidianas como la propia masticación, donde la contracción muscular generalmente incrementa el flujo linfático^{190,191}.

A continuación profundizaremos en el análisis de la prevalencia, intensidad y etiología de las bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas, describiendo los estudios más relevantes en base a la naturaleza de la manipulación realizada (de más a menos cruenta).

- **Cirugía oral**

Desde la década de los 60 hasta nuestros días, se han publicado numerosas series sobre bacteriemias post-exodoncia; las más representativas se detallan en la Tabla 2^{188,192-}

²⁰⁷. La influencia del número de exodoncias y de su dificultad técnica, así como del estado de salud oral, representan aún en la actualidad aspectos sujetos a cierta controversia.

Tabla 2. Prevalencia e intensidad de las bacteriemias post-exodoncia en niños y en adultos^{188,192-207}.

AUTOR ^{ref.} , AÑO	Nº DE PACIENTES	PREVALENCIA	INTENSIDAD MEDIA (RANGO)
Elliott y Dunbar ¹⁹² , 1968	100 niños	A los 2-5 min: 55% ^a	NE
Peterson y Peacock ¹⁹³ , 1976	80 niños	A los 2 min: 49%	NE
Shanson et al ¹⁹⁴ , 1978	20 adultos	A los 2 min: 70%	NE
Baltch et al ¹⁹⁵ , 1982	59 adultos	A los 5 min: 68% A los 30 min: 40%	1-2 UFC aero/1,5 ml y 1-6 UFC anaero/1,5 ml ^b
Shanson et al ¹⁹⁶ , 1985	42 adultos	A los 1-2 min: 43%	NE
Roberts y Radford ¹⁹⁷ , 1987	47 niños	A los 2 min: 38%	NE
Otten et al ¹⁹⁸ , 1987	19 niños y adultos 10 adultos ^c	A los 3-5 min: 74% A los 3-5 min: 40%	6,6 UFC aero/10 ml y 19,3 UFC anaero/10 ml
Coulter et al ¹⁹⁹ , 1990	32 niños	A los 1-2 min: 63%	1-2 UFC/ml (1-12 UFC/ml) ^d
Heimdahl et al ¹⁸⁸ , 1990	20 adultos	Durante: 100% A los 10 min: 40%	1,1 UFC/ml (0,1-6,2 UFC/ml) 0,3 UFC/ml
Cannell et al ²⁰⁰ , 1991	20 adultos	A los 2 min: 65%	NE
Göker y Güvener ²⁰¹ , 1992	25 adultos ^{e,f}	Inmediata: 44% A la h: 28% A las 24 h: 8%	NE NE NE
Hall et al ²⁰² , 1993	20 adultos	Durante: 90% A los 10 min: 80%	0,8 UFC/ml 0,3 UFC/ml
Okabe et al ²⁰³ , 1995	183 niños y adultos	A los 2 min: 72%	NE
Roberts et al ²⁰⁴ , 1997	44 niños 59 niños ^f	A los 30 seg: 39% A los 30 seg: 51%	NE NE
Roberts et al ²⁰⁵ , 1998	44 niños 59 niños ^f	A los 30 seg: 43% A los 30 seg: 54%	0,2 UFC/ml (0-4 UFC/ml) 12,7 UFC/ml (0-300 UFC/ml)
Rajasuo et al ²⁰⁶ , 2004	10 adultos ^g	A los 15 seg: 0% A los 1,5 min: 10% A los 5 min: 10% A los 10 min: 10% A los 30 min: 10%	NE NE NE NE NE
Rajasuo et al ²⁰⁷ , 2004	10 adultos ^c	Al min: 44% A los 5 min: 37% A los 10 min: 44% A los 15 min: 25% A los 30 min: 12%	NE NE NE NE NE

min= minutos; seg= segundos; h= hora; UFC/ml= unidades formadoras de colonias/mililitro; aero= aerobios; anaero= anaerobios; NE= no especificado.

a- Sólo se identificaron *Streptococcus* alfa-hemolíticos; b- Intensidad detectada en el 8-10% de los hemocultivos positivos; c- A estos pacientes se les exodonciaron terceros molares parcialmente impactados; d- Intensidad detectada en el 80% de los hemocultivos positivos; e- A estos pacientes se les exodonciaron terceros molares totalmente impactados; f- Pacientes sometidos a múltiples exodoncias; g- A 4 pacientes se les exodonciaron terceros molares totalmente impactados.

En 1987, Otten et al¹⁹⁸ observaron que la remoción de placas de osteosíntesis no provocaba la aparición de bacteriemias, en contraste con los resultados obtenidos después de exodonciar un diente (no cordal) o un cordal parcialmente impactado (74 y 40% respectivamente), lo que permitió sugerir que el periodonto constituye la principal puerta de entrada de las bacterias al torrente circulatorio. Esta hipótesis ha sido demostrada recientemente por Rajasuo et al²⁰⁶, quienes obtuvieron hemocultivos positivos en tan sólo 2 pacientes de una serie de 10, un minuto después de finalizar la remoción de placas de osteosíntesis implantadas en el ángulo mandibular.

En 1992, Giglio et al²⁰⁸ analizaron la prevalencia de bacteriemias asociadas a la retirada de puntos de sutura a los 7 días de la cirugía alveolar; se efectuaron extracciones sanguíneas de 10 ml a 25 pacientes y de 20 ml a 17 pacientes (para el cultivo de microorganismos de difícil crecimiento y en atmósfera anaeróbica) a los 2 minutos de la remoción de los puntos; solamente se detectaron un 16% de hemocultivos positivos en el primer grupo y un 6% en el segundo; el riesgo de bacteriemia se relacionó directamente con el número de puntos de sutura retirados, ya que todos los hemocultivos positivos correspondieron a pacientes con 5 o más puntos; por el contrario, no se observó ninguna asociación entre la presencia de bacteriemia y la evidencia clínica de sangrado en el área suturada²⁰⁸.

- **Periodoncia**

En 1973, Lineberger y De Marco²⁰⁹ investigaron la prevalencia de bacteriemias asociadas a diferentes manipulaciones periodontales cruentas (gingivectomía, realización de colgajos y/u osteoplastia) en 20 pacientes con periodontitis crónica generalizada, distinguiendo los que habían recibido tratamiento periodontal previo (tartrectomía y curetaje) de aquéllos no sometidos a dicho tratamiento; aunque el tamaño de la muestra obliga a efectuar una interpretación cautelosa de los resultados, éstos revelaron que el 50% de los pacientes tenían hemocultivos positivos post-cirugía periodontal, independientemente de la severidad de la periodontitis y del tratamiento periodontal previo²⁰⁹.

En varios grupos de niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general entre 1990 y 1993, Roberts et al^{204,205} demostraron que la realización de un colgajo mucoperiosteico provocaba el paso de bacterias al torrente sanguíneo en el 39 y 43% de los casos; en contraste con otras manipulaciones cruentas, este porcentaje fue similar al

detectado después de una exodoncia única (39 y 43%) y ligeramente inferior al asociado a exodoncias múltiples (50 y 54%)^{204,205}. Estos autores²⁰⁵ reconocieron que aunque la práctica de un colgajo mucoperióstico ocasionaba un trauma importante a los tejidos gingivales, los niños en los que se efectuaba este tipo de tratamiento periodontal eran generalmente pacientes bajo tratamiento ortodóncico con un buen estado de salud oral, mientras que la mayoría de los sometidos a exodoncias tenían un estado de salud oral pobre con múltiples focos infecciosos.

En 1982, Witzemberger et al²¹⁰ observaron que el 55% de los pacientes con periodontitis desarrollaban una bacteriemia después de realizar un curetaje subgingival, sin que existiera ningún factor clínico condicionante. En 1992, Lucartorto et al²¹¹ en un grupo de 41 pacientes infectados por el VIH detectaron un porcentaje de hemocultivos positivos a los 15 minutos post-curetaje de un 37 y 27% en pacientes con periodontitis y gingivitis respectivamente, aunque a los 30 minutos todos los hemocultivos fueron negativos; estos autores²¹¹ no apreciaron diferencias significativas en los niveles de linfocitos T CD4 entre los pacientes con bacteriemias y los que tenían hemocultivos estériles. Aunque hay autores²¹² que obtuvieron porcentajes similares con la instrumentación manual que empleando ultrasonidos, otros demostraron que la prevalencia de bacteriemias post-curetaje subgingival era superior cuando la técnica se realizaba con ultrasonidos, provocando hasta un 75% de hemocultivos positivos²¹³. Reinhardt et al²¹² comprobaron que el empleo de agua estéril *versus* agua no estéril durante la práctica de un curetaje subgingival con ultrasonidos no condicionaba la prevalencia e intensidad de las bacteriemias post-manipulación.

Baltch et al²¹⁴ demostraron que la práctica de una tartrectomía con ultrasonidos provocaba un episodio bacteriémico en el 60% de los pacientes con periodontitis moderada o severa, que persistía como mínimo 30 minutos en más de un tercio de los casos, aunque su intensidad era baja (1-5 bacterias/ml). Otros autores^{204,215} comprobaron que casi el 30% de los niños incluidos en sus series desarrollaban una bacteriemia secundaria a la realización de una limpieza profesional con copa de goma. Recientemente, Lucas y Roberts²¹⁶ contrastaron, en una serie pediátrica, la prevalencia e intensidad de las bacteriemias asociadas a la realización de 2 técnicas de higiene profesional: curetaje subgingival *versus* limpieza con copa de goma. Estos autores²¹⁶ obtuvieron una prevalencia de hemocultivos positivos de un 40% (intensidad= $2,2 \pm 13,2$ UFC/ml) después del curetaje subgingival y de un 25% (intensidad= $15,9 \pm 83,5$ UFC/ml) después de la limpieza con copa de goma; estos porcentajes no estuvieron condicionados por los índices de placa y gingival,

y las bacterias identificadas fueron fundamentalmente de naturaleza estreptocócica y estafilocócica²¹⁶.

Witzenberger et al²¹⁰ en 1982 y Lofthus et al²¹⁷ en 1991, investigaron la prevalencia de bacteriemias secundarias a una irrigación subgingival en pacientes con bolsas periodontales de ≥ 4 mm y presencia de sangrado macroscópico. Mientras que Witzenberger et al²¹⁰ no detectaron ningún hemocultivo positivo post-irrigación, Lofthus et al²¹⁷ obtuvieron un 30% (6 de 20) de bacteriemias a los 2 minutos de finalizar la irrigación, no apreciando diferencias significativas en relación al empleo de clorhexidina o agua estéril como solución irrigadora.

- **Endodoncia**

Uno de los primeros estudios sobre prevalencia de bacteriemias secundarias a procedimientos endodóncicos fue el realizado por Bender et al²¹⁸ en 1960; en su serie, de forma aleatoria, unos pacientes recibieron instrumentación sin sobrepasar el límite apical, y en otros se invadió el periápice de dientes permanentes con y sin vitalidad pulpar; de los 50 sujetos evaluados, 6 (30%) presentaron hemocultivos positivos de baja intensidad inmediatamente después de la manipulación de dientes vitales o necróticos, habiéndose traspasado en todos los casos los límites del ápice; a los 10 minutos de finalizar la instrumentación todos los hemocultivos fueron negativos; todas las bacterias identificadas en las muestras sanguíneas se aislaron simultáneamente en los conductos radiculares, existiendo un predominio de *Streptococcus viridans*, aunque el cultivo se realizó exclusivamente en atmósfera aerobia. Bender et al²¹⁸ afirmaron que la manipulación del conducto radicular representaba un área de trabajo pequeña y limitada, con un número de capilares y vasos sanguíneos sensiblemente inferior al que se expone cuando se efectúan exodoncias o técnicas periodontales, lo que justificaba la escasa prevalencia de bacteriemias post-manipulación endodóncica. El tamaño del inóculo bacteriano que accedía al torrente sanguíneo después de esta manipulación era reducido, porque habitualmente las endodoncias se efectúan en un campo operatorio aislado (mediante dique de goma o rollos de algodón), evitando el contacto con la saliva. Por otra parte, Bender et al²¹⁸ demostraron que aunque el estado vital de la pulpa no condicionaba la prevalencia de bacteriemias, ésta variaba según la profundidad de la instrumentación; cuando se realizaba dentro de los límites del conducto radicular, las bacterias no necesariamente accedían a la circulación general; sin embargo, con la instrumentación

trans-apical, las bacterias eran introducidas directamente en el interior de las estructuras vasculares²¹⁸.

En 1995, Debelian et al²¹⁹ investigaron la prevalencia de bacteriemias secundarias a endodoncia en 26 dientes necróticos con periodontitis apical asintomática, aplicando la técnica de lisis-filtración; contraviniendo los resultados obtenidos por Bender et al²¹⁸, el 31% de los sujetos (4 de 13) sometidos a un limado con una longitud de trabajo hasta 1 mm pre-apical tenían hemocultivos positivos post-manipulación; el porcentaje de pacientes que presentaron hemocultivos positivos post-instrumentación sobrepasando el foramen apical fue de un 54% (7 de 13); aunque los autores²¹⁹ reconocieron las limitaciones estadísticas asociadas al reducido tamaño muestral (26 sujetos), no se apreciaron diferencias significativas en la prevalencia de bacteriemias post-endodoncia en relación al grado de invasión del periápice; tampoco se observó ninguna asociación entre la presencia de bacteriemia y el tamaño de la lesión periapical; en los hemocultivos positivos hubo un predominio de bacterias anaerobias estrictas (*Propionibacterium acnes*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* y *Peptostreptococcus prevotii*), y mediante pruebas bioquímicas y tests de sensibilidad antimicrobiana se confirmó que estos microorganismos procedían de los conductos radiculares²¹⁹.

En 1973, Farrington²²⁰ intentó comprobar si la realización de una pulpotomía en un diente temporal podía ocasionar una bacteriemia; en un grupo de 25 niños, solamente 1 (4%) presentó 2 hemocultivos positivos a los 10 y 30 minutos post-manipulación, identificándose en la sangre periférica las mismas bacterias que las aisladas en el tejido pulpar, *Streptococcus* spp.. Para explicar estos hallazgos, este autor²²⁰ incorporó a las justificaciones previamente expuestas otras consideraciones específicas, sugiriendo que: la realización de una pulpotomía, en contraste con otros tratamientos, no implicaba una gran afectación de las estructuras periodontales y que el tejido pulpar remanente se recubría con una solución de formocresol, que es un potente agente bactericida.

- **Ortodoncia**

El cementado y la retirada de bandas constituyen los procedimientos ortodóncicos más agresivos para el margen gingival. McLaughlin et al²²¹, en 1996, investigaron en un grupo de voluntarios con buen estado de salud oral, si la colocación de bandas de ortodoncia provocaba la aparición de bacteriemias; para ello aplicaron 3 métodos microbiológicos diferentes: la técnica en placa, el sistema colorímetro y el sistema

radiométrico de detección de CO₂; de los 30 sujetos testados, solamente 3 (10%) presentaron hemocultivos positivos post-manipulación; todos fueron detectables por la técnica en placa, 1 por el sistema colorímetro y ninguno por el sistema radiométrico; la intensidad de la bacteriemia osciló entre 1 y 23 UFC/ml y las bacterias responsables fueron *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus mitis*²²¹. Años después, Erverdi et al²²² efectuaron una investigación similar, pero en esta ocasión en pacientes que precisaban tratamiento ortodóncico, consiguiendo resultados similares a los descritos por McLaughlin et al²²¹. Por consiguiente, aunque se especuló que el cementado de bandas de ortodoncia podía arrastrar los depósitos bacterianos adheridos a la superficie dentaria hacia el interior del surco gingival debido al "efecto hidráulico" derivado de la cementación²²², parece que esta manipulación conlleva un riesgo bajo de bacteriemia.

Con la aplicación de aparatología ortodóncica puede comprometerse el estado de los tejidos gingivales, por lo que se ha sugerido que la prevalencia de bacteriemias podría ser mayor al retirar las bandas que durante la fase inicial de cementado. En contra de esta hipótesis, Erverdi et al²²³ sólo detectaron un 7% de bacteriemias secundarias al descementado de bandas de ortodoncia.

En 2002, Lucas et al²²⁴ emplearon la técnica de lisis-filtración para estudiar la prevalencia e intensidad de los hemocultivos obtenidos después de efectuar diferentes procedimientos ortodóncicos: toma de impresiones y colocación de separaciones interproximales en 81 niños sometidos a anestesia general, y cementado de bandas y recambio del arco en aparatología fija en 61 niños, en la clínica ortodóncica; a diferencia de los resultados publicados previamente^{221,222}, estos autores²²⁴ demostraron que la manipulación que ocasionó mayor porcentaje de hemocultivos positivos fue el cementado de bandas (44%), seguida de la colocación de separaciones interproximales (36%), de la toma de impresiones de alginato (31%) y por último, del recambio del arco de alambre (19%); en ninguno de estos procedimientos la prevalencia de bacteriemia se correlacionó con los índices de placa y gingival; a pesar del importante porcentaje detectado de hemocultivos positivos, éste no fue significativamente mayor que el de la toma basal, que osciló entre un 23 y un 36% (porcentajes que contrastan manifiestamente con la prevalencia de bacteriemias basales descrita en la literatura); el único tratamiento que implicó un mayor número de UFC/ml con respecto a la bacteriemia basal fue la colocación de separaciones interproximales ($2,2 \pm 9,1$ versus $0,9 \pm 0,2$), detectándose en 2 pacientes una bacteriemia con una intensidad de 40 UFC/ml; sólo el 9% de los microorganismos aislados fueron *Streptococcus* spp., frente al 65% de *Staphylococcus* coagulasa-negativos;

descartando la posibilidad de contaminación, según estos autores²²⁴ este elevado porcentaje de flora estafilocócica se debió a su mayor prevalencia en la cavidad oral de niños bajo tratamiento ortodóncico.

- **Odontología conservadora**

En 1997, Roberts et al²⁰⁴ investigaron por primera vez la prevalencia de bacteriemia secundarias a 13 manipulaciones dentales diferentes en 735 niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general; estos autores²⁰⁴ comprobaron que la inserción de una matriz con una cuña de madera y la colocación del dique de goma, ocasionaban un incremento significativo en el porcentaje de hemocultivos positivos con respecto al obtenido en condiciones basales (32 y 29% respectivamente); sin embargo, el fresado a alta y baja velocidad provocaron hemocultivos positivos en un mínimo porcentaje de casos (4 y 13% respectivamente); en casi el 60% de las muestras positivas se identificaron *Streptococcus viridans*²⁰⁴.

En el año 2000, estos mismos autores²²⁵ evaluaron nuevamente la prevalencia de hemocultivos positivos después de efectuar estas técnicas conservadoras (colocación del dique de goma, inserción de matriz y cuña de madera, y fresado a alta y baja velocidad), y además estudiaron la intensidad de la bacteriemia mediante la técnica de lisis-centrifugación. En esta ocasión, las prevalencias de bacteriemias fueron similares a las descritas en 1997²⁰⁴, y en relación a la intensidad de la bacteriemia no se apreciaron diferencias significativas entre los distintos procedimientos realizados, caracterizándose por su escasa magnitud (1×10^1 a 1×10^2 UFC/ml), excepto en un paciente donde la colocación del dique de goma provocó una bacteriemia de 1×10^5 UFC/ml²²⁵. Según Roberts et al²⁰⁴, la colocación de la matriz con cuña de madera o del dique de goma provocarían un intercambio de presiones a nivel local que facilitarían el paso de bacterias de la placa dental a los tejidos gingivales; además, estas prácticas generalmente provocan sangrado gingival, circunstancia que podría favorecer el desarrollo de una bacteriemia²²⁵; estos autores²²⁵ también sugirieron que la entrada de bacterias al torrente circulatorio secundaria a la práctica de estas manipulaciones estaría condicionada por la presencia de inflamación en los tejidos gingivales. Por el contrario, un fresado a alta o baja velocidad no provocó una elevada prevalencia de bacteriemias post-manipulación, lo que cuestionó la hipótesis inicial de que estas maniobras disgregaban la placa bacteriana en pequeños fragmentos que fácilmente podían penetrar en el interior de los espacios gingivales²²⁵.

- **Técnicas de anestesia local**

Como parte de una línea de investigación sobre prevalencia de bacteriemias asociadas a manipulaciones odontológicas, el grupo de Roberts²⁰⁴ observó que el porcentaje de hemocultivos positivos después de una inyección intraligamentosa convencional era muy elevado, aproximándose al 97%. Según Roberts¹⁸⁹, las bacterias que colonizan las superficies dentarias en la entrada del surco gingival son arrastradas por la punta de la aguja dentro del surco y posteriormente penetran en el interior de los vasos sanguíneos debido a la elevada presión que genera la práctica de esta técnica anestésica. Consecuentemente, Roberts et al²²⁶ investigaron la prevalencia e intensidad de las bacteriemias post-inyección infiltrativa, intraligamentosa e intraligamentosa modificada en niños; esta última técnica consiste en introducir la solución anestésica en el ligamento periodontal haciendo incidir la aguja en la zona vestibular de la mucosa alveolar a 2-3 mm hacia apical del margen gingival, evitando así su penetración directa en el surco gingival; los resultados revelaron que cualquiera de las 3 técnicas anestésicas provocaban el paso de bacterias al torrente sanguíneo, existiendo un mayor riesgo después de una inyección intraligamentosa (97% de los casos) que tras una intraligamentosa modificada (50%) o una infiltrativa (16%); además, la inyección intraligamentosa fue la técnica que provocó una mayor intensidad de la bacteriemia (con una media de 252 UFC/ml y un amplio rango que osciló entre 0 y 3018 UFC/ml); los índices de placa y gingivitis no condicionaron la prevalencia de bacteriemia post-inyección anestésica. Apoyándose en estos resultados, Roberts et al²²⁶ sugirieron que en los niños considerados "de riesgo" de EB que precisaran una inyección intraligamentosa, debería aplicarse la técnica modificada en vez de la convencional, por la menor probabilidad de desarrollar una bacteriemia post-inyección.

- **Técnicas de exploración odontológica**

En 1997, Daly et al²²⁷ demostraron que el sondaje periodontal ocasionaba bacteriemia en el 43% de los sujetos con enfermedad periodontal no tratada. Tres años más tarde, este mismo grupo de investigación evaluó nuevamente la prevalencia de hemocultivos positivos post-sondaje en adultos con periodontitis no tratada y compararon los resultados con los obtenidos en pacientes con gingivitis crónica²²⁸; los pacientes con enfermedad periodontal tenían un riesgo de desarrollar una bacteriemia secundaria al sondaje casi 6 veces mayor que los pacientes con gingivitis; los microorganismos predominantes fueron *Streptococcus* spp., mientras que las bacterias anaerobias estrictas representaron el 23% de los aislamientos y procedían exclusivamente de pacientes con

periodontitis; en relación al análisis de factores predictivos de la aparición de bacteriemia, se encontró una asociación estadísticamente significativa con el sangrado al sondaje y la profundidad media de las bolsas periodontales; como estos factores se desconocen hasta después de efectuar el sondaje, estos autores²²⁸ señalaron que la pérdida ósea interproximal detectada radiográficamente representaba el único factor predictivo antes de efectuar la manipulación.

En 1997, Roberts et al²⁰⁴ efectuaron una exploración dental basada en la remoción de la placa bacteriana próxima al margen gingival (sin proceder al sondaje del surco) a 53 niños, detectando hemocultivos positivos post-manipulación en el 17% de los casos.

- **Técnicas de higiene y actividades cotidianas**

Aunque algunos autores^{229,230} no pudieron comprobar que la irrigación supragingival con agua fuera responsable de bacteriemias de origen oral, Felix et al²³¹, en 1971, constataron que la mitad de los pacientes con periodontitis que practicaban esta maniobra durante 1 minuto tenían hemocultivos positivos post-manipulación. La inexistencia de publicaciones incluyendo pacientes con tejidos gingivales sanos, motivó a Berger et al²³² a investigar la prevalencia de bacteriemias secundarias al uso de un irrigador oral durante 1 minuto en sujetos sin afectación gingival ni periodontal, contrastando los hallazgos con los obtenidos después de efectuar un cepillado dental; de los 30 sujetos evaluados, 8 (27%) tenían hemocultivos positivos al minuto de finalizar la irrigación *versus* ninguno después del cepillado dental; la intensidad de la bacteriemia osciló entre 1 y 4 microorganismos/ml; en 4 hemocultivos se identificaron *Streptococcus mitis* y en los 4 restantes *Bacteroides melanogenicus*, *Streptococcus sanguis*, *Peptostreptococcus intermedius* y *Staphylococcus epidermidis*; los resultados no estuvieron condicionados por la presión de la irrigación, pero sí por la presencia de sangrado gingival²³².

En 1973, Lineberger y De Marco²⁰⁹ analizaron la frecuencia de bacteriemias secundarias al uso de la seda dental y del estimulador gingival, constatando que entre el 20 y el 30% de los pacientes tenían hemocultivos positivos post-manipulación, frente al 50% detectado en pacientes que se sometieron a cirugía periodontal.

Contraponiendo los resultados de Berger et al²³², hay estudios en los que se ha señalado que la práctica de un cepillado dental puede originar bacteriemias en un porcentaje considerable de casos²³³. En 1974, Madsen²³⁴ demostró que el cepillado dental y

el uso de mondadientes inducían bacteriemias en el 19% de los pacientes con gingivitis y en el 54% de los que padecían periodontitis. En 1986, Chung et al²³⁵, basándose en la premisa de que la aparatología ortodóncica fija empeora el estado de los tejidos gingivales, investigaron si la práctica de un cepillado dental en pacientes con ortodoncia fija conllevaba un mayor riesgo de desarrollar bacteriemias de origen oral; estos autores²³⁵ detectaron un 19% (3 de 16 pacientes) de hemocultivos positivos a los 15 minutos de haber finalizado el cepillado. Cinco años más tarde, estos mismos autores²³⁶ repitieron el experimento en un grupo de 20 pacientes de similares características, pero determinando en esta ocasión el porcentaje de hemocultivos positivos a los 5 minutos de haber concluido la actividad; el 25% de los pacientes tuvieron una bacteriemia post-cepillado, a pesar de que todos presentaban un grado de higiene oral óptimo. A diferencia de la mayoría de los estudios publicados sobre esta temática, en ambas series se constató un predominio de bacterias anaerobias estrictas, no aislándose en ningún caso *Streptococcus viridans*^{235,236}.

El grupo de investigación de Roberts^{204,216} demostró en diferentes series que casi el 40% de los niños desarrollaban bacteriemias secundarias al cepillado dental. En uno de sus estudios evaluaron además la intensidad de la bacteriemia, comparando los resultados del cepillado con los obtenidos después de la aplicación de técnicas de higiene profesional como el curetaje subgingival o la limpieza con copa de goma²¹⁶; sus resultados revelaron que no existían diferencias significativas entre los 3 tipos de procedimientos en relación a la prevalencia de hemocultivos positivos (rango 25-40%), e incluso la intensidad de la bacteriemia fue superior tras el cepillado dental ($32,2 \pm 231$ UFC/ml) que después del curetaje subgingival o la limpieza profesional con copa de goma ($2,2 \pm 13,2$ UFC/ml y $15,9 \pm 83,5$ UFC/ml respectivamente). Consecuentemente, estos autores²¹⁶ concluyeron que el riesgo de desarrollar una bacteriemia por un cepillado dental es similar al derivado de otras técnicas de higiene profesional.

Aunque Cobe⁷¹ demostró en 1954 que masticar un caramelo duro provocaba bacteriemias en el 17% de los pacientes, Degling²³⁷ en 1972 no detectó ningún hemocultivo positivo en pacientes portadores de ortodoncia fija después de masticar chicle durante 5 minutos. En 1978, Schlegel et al²³⁸ realizaron un interesante experimento en un grupo de perros a los que 9 meses antes les habían colocado varios implantes dentarios, que consistió en investigar la presencia de bacteriemia después de inocular una suspensión de *Staphylococcus aureus* dentro del surco peri-implantario y de permitir que los animales comieran durante 5 minutos; no detectaron ningún hemocultivo positivo lo que, junto a los hallazgos histológicos, permitió a estos autores²³⁸ sugerir que el epitelio y el tejido

conectivo que rodean a los implantes ejercen una función de barrera como si se tratara de "bolsas fisiológicas".

1.3.2. EXPOSICIÓN ACUMULADA

En 1984, Guntheroth¹⁹⁰ estimó el tiempo de exposición acumulada a un episodio bacteriémico después de una exodoncia durante un periodo de 1 mes, y lo comparó con el obtenido después de un cepillado dental, durante la masticación y en "situaciones de sepsis oral"; para ello multiplicó la duración de la bacteriemia expresada en minutos/día por su prevalencia en cada situación; este autor¹⁹⁰ calculó que en 1 mes, la exposición acumulada a un episodio bacteriémico secundario a una exodoncia era de sólo 6 minutos, mientras que alcanzaba 120 minutos después del cepillado dental, 510 minutos se debían a la masticación y 4740 minutos a "bacteriemias fisiológicas por sepsis oral".

En 1999, Roberts¹⁸⁹ estimó de nuevo la exposición acumulada a la bacteriemia aplicando la misma metodología que Guntheroth¹⁹⁰, pero con algunas modificaciones: a la frecuencia de hemocultivos positivos post-manipulación dental y la duración de los episodios (asumiendo un tiempo medio de 15 minutos) aplicados por Guntheroth, añadió el tamaño del inóculo bacteriano y el número estimado de procedimientos dentogingivales a los que se somete un paciente con patología cardíaca en un periodo de 1 año. Este autor¹⁸⁹ calculó el índice de exposición acumulada como expresión del "riesgo relativo" de desarrollar una bacteriemia después de un determinado procedimiento odontológico, al comparar los resultados con los obtenidos tras una manipulación estándar (exodoncia de un molar deciduo); en este estudio, determinados procedimientos de odontología conservadora, como la colocación de un dique de goma, suponían un riesgo de bacteriemia 2.110.341 veces mayor que la exodoncia de un diente deciduo, y el cepillado dental (2 veces al día) conllevaba un riesgo 154.219 veces superior a la exodoncia; la realización de actividades de la vida diaria por pacientes con o sin infecciones orales, también se le atribuyó un elevado riesgo de desarrollar bacteriemias de origen oral (7.691.707 y 5.640.585 veces mayor respectivamente que la exodoncia de un diente deciduo)¹⁸⁹.

Tres años después, el grupo de investigación de Roberts²³⁹ estimó la exposición acumulada a la bacteriemia (expresada como el número de UFC/ml/min/año) secundaria a diferentes procedimientos odontológicos en un grupo de 136 niños con patología cardíaca, diferenciando entre las manipulaciones en las que estaba indicada la administración de profilaxis de aquéllas en las que no lo estaba. Según estos autores²³⁹, la colocación del dique de goma ocasionaba el valor más alto de exposición acumulada (8.849.000) y la exodoncia de un diente temporal el más bajo (0,059); la exploración dental originaba una

exposición acumulada de 1.999 y el pulido dentario con copa de goma y pasta de profilaxis de 16.410.

Sin embargo, expertos en la materia como el grupo del francés Delahaye²⁴⁰ puntualizaron que había que ser cautelosos en la interpretación de este "análisis teórico", ya que factores como la duración de la bacteriemia puede variar de un paciente a otro; según Delahaye y Gevigney²⁴⁰, es necesario diseñar un estudio prospectivo para poder analizar de forma individualizada todos los componentes de la exposición acumulada a la bacteriemia.

1.3.3. EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

PREVENCIÓN DE BACTERIEMIAS SECUNDARIAS A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS

Los estudios recogidos en la literatura sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos son numerosos y exhiben importantes diferencias en relación al tipo de antibiótico empleado, las dosis aplicadas y el momento de su administración^{194,196,197,201,202,241-246} (Tabla 3).

Tabla 3. Principales estudios publicados sobre el efecto de la profilaxis antibiótica por vía oral en la prevalencia de bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas^{194,196,197,201,202,241-246}.

AUTOR ^{ref.} , AÑO	Nº DE PACIENTES	PAUTA PROFILÁCTICA	PREVALENCIA DE BACTERIEMIAS				
			≤5 min	10-15 min	30 min	45 min-1 h	24 h
Shanson et al ¹⁹⁴ , 1978	120 adultos	CONTROL (no profilaxis)	70% ^a				
		PENI V (2 g, 1 h antes)	20% ^a				
		AMX (2 g, 1 h antes)	25% ^a				
Josefsson et al ²⁴¹ , 1985	51 adultos	CONTROL (no profilaxis)	55%	30%			
		PENI V (2 g, 1-1,5 h antes)	50%	15%			
		EM (500 mg, 1,5-2,5 h antes)	55%	20%			
Shanson et al ¹⁹⁶ , 1985	82 adultos	PLACEBO	43% ^b				
		EM (1,5 g, 1 h antes)	15% ^b				
Roberts y Radford ¹⁹⁷ , 1987	94 niños	CONTROL (no profilaxis)	38%				
		AMX (50 mg/Kg, 2 h antes)	2%				
Sefton et al ²⁴² , 1990	60 adultos	PLACEBO	65% ^b				
		EM (1,5 g, 1-1,5 h antes)	60% ^b				
		JM (1,5 g, 1-1,5 h antes)	70% ^b				
Göker y Güvener ²⁰¹ , 1992	50 adultos	PLACEBO	44%			28%	8%
		CM (150 mg, 1 h antes) ^c	40%			24%	0%
Hall et al ²⁰² , 1993	60 adultos	PLACEBO	95%	80%			
		PENI V (2 g, 1 h antes)	90%	70%			
		AMX (3 g, 1 h antes)	85%	60%			
Aitken et al ²⁴³ , 1995	40 adultos	EM (1,5 g, 1-1,5 h antes)	60% ^b				
		CM (600 mg, 1 h antes)	40% ^b				
Hall et al ²⁴⁴ , 1996	38 adultos	EM (1 g, 1,5 h antes)	79%	58%			
		CM (600 mg, 1,5 h antes)	84%	53%			
Vergis et al ²⁴⁵ , 2001	21 adultos	CONTROL (no profilaxis)	90%				
		AMX (3 g, 1-2 h antes)	9%				
Lockhart et al ²⁴⁶ , 2004	100 niños	PLACEBO	76%	18%	16%	14%	
		AMX (50 mg/Kg, 1 h antes)	15%	2%	0%	0%	

PENI= penicilina; AMX= amoxicilina; EM= eritromicina; JM= josamicina; CM= clindamicina; min= minutos; h= hora; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- El cultivo en aerobiosis y anaerobiosis sólo se realizó en 20 sujetos de cada grupo; b- Porcentaje de hemocultivos positivos de naturaleza estreptocócica; c- Esta dosis se administró cada 6 horas durante 4 días.

Con respecto a los antibióticos con actividad bactericida administrados por vía oral, Shanson et al¹⁹⁴, en 1978, comprobaron en un grupo de 120 adultos a los que efectuaron

una exodoncia bajo anestesia local, que la ingesta de un agente beta-lactámico (2 g de penicilina V o amoxicilina 1 hora antes de la cirugía) reducía significativamente la prevalencia de hemocultivos positivos a los 2 minutos de finalizar la manipulación, no detectándose prácticamente diferencias en los resultados obtenidos con ambos antibióticos (20 y 25% respectivamente *versus* 70% en los controles); este significativo descenso del número de bacteriemias se constató tanto en las de naturaleza estreptocócica como en las producidas por bacterias anaerobias estrictas¹⁹⁴. Asimismo, en niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general, Roberts y Radford¹⁹⁷ demostraron la eficacia de una única dosis de amoxicilina (50 mg/Kg de peso) administrada por vía oral 2 horas antes de la intervención, ya que el 38% de los controles presentaron hemocultivos positivos a los 2 minutos de finalizar la manipulación frente al 2% de los niños que recibieron la pauta profiláctica.

Contraviniendo los resultados anteriores, Hall et al²⁰², en 1993, no constataron que la profilaxis con penicilina V o amoxicilina disminuyera significativamente la prevalencia ni la magnitud de las bacteriemias post-exodoncia; los porcentajes de hemocultivos positivos obtenidos en esta serie durante la cirugía fueron del 95% (0,84 UFC/ml) en el "grupo placebo", del 90% (0,66 UFC/ml) en el "grupo penicilina V" y del 85% (1,08 UFC/ml) en el "grupo amoxicilina"; y después de 10 minutos, del 80% (0,36 UFC/ml), 70% (0,36 UFC/ml) y 60% (0,24 UFC/ml) respectivamente; la profilaxis antibiótica tampoco alteró la etiología de las bacteriemias, ya que los microorganismos predominantes en los 3 grupos fueron *Streptococcus intermedius*, mientras que los géneros anaerobios estrictos más frecuentes fueron *Actinomyces* spp., *Peptostreptococcus* spp. y *Veillonella* spp.²⁰².

En estudios recientes se ha confirmado la eficacia de la amoxicilina en la prevención de bacteriemias consecutivas a una manipulación dental. Vergis et al²⁴⁵ encontraron una reducción de casi un 80% en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia después de administrar una profilaxis oral de 3 g de amoxicilina. En 2004, Lockhart et al²⁴⁶ demostraron en niños que una dosis de 50 mg/Kg de peso de amoxicilina reducía significativamente la prevalencia de bacteriemias secundarias a: una intubación nasal (de 18 a 4%), tratamientos odontológicos restauradores y de higiene profesional (de 20 a 6%) y exodoncias (de 76 a 15%). Estos autores²⁴⁶ también comprobaron el efecto de la pauta de profilaxis en la duración de la bacteriemia post-manipulación dental, ya que 45 minutos después de finalizar el tratamiento, los porcentajes de hemocultivos positivos fueron del 14% en el "grupo placebo" *versus* el 0% en el "grupo amoxicilina".

Con respecto a los antibióticos con actividad bacteriostática administrados por vía oral, Josefsson et al²⁴¹, en 1985, compararon el efecto de una dosis de 500 mg de eritromicina (administrada 1,5-2,5 horas antes de la intervención) *versus* 2 g de penicilina V (administrada 1-1,5 horas antes de la intervención), en la prevalencia de bacteriemias secundarias a la remoción de terceros molares mandibulares impactados o parcialmente erupcionados; durante la manipulación no se apreciaron diferencias en la prevalencia de bacteriemias entre los diferentes grupos de pacientes, aunque la concentración de bacterias en los hemocultivos fue significativamente inferior en los que recibieron profilaxis antibiótica que en los controles; sin embargo, el porcentaje de hemocultivos positivos 10 minutos después de finalizar la manipulación fue más bajo en los pacientes sometidos a profilaxis que en los controles²⁴¹. Ese mismo año, Shanson et al¹⁹⁶ estudiaron la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia en un grupo de 82 adultos sanos: 40 de ellos recibieron profilaxis con estearato de eritromicina (1,5 g) y los 42 restantes un placebo; ambas sustancias se aplicaron por vía oral 1 hora antes de la manipulación dental; los resultados de esta serie revelaron que la eritromicina reducía notablemente la frecuencia de hemocultivos positivos post-exodoncia de naturaleza estreptocócica (de 43 a 15%)¹⁹⁶.

Otros autores, a principios de los 90, contrastaron el efecto en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia de una dosis oral de 1,5 g de eritromicina *versus* 1,5 g de josamicina, administradas 1-1,5 horas antes de la manipulación²⁴²; en contra de los hallazgos obtenidos en series previas¹⁹⁶ y en base a los porcentajes detectados de hemocultivos positivos (60 y 70% en el "grupo eritromicina" y "grupo josamicina" respectivamente, frente a un 65% en el "grupo placebo"), estos autores²⁴² afirmaron que ninguno de estos macrólidos condicionaba de forma significativa la frecuencia de hemocultivos por *Streptococcus* spp..

En 1995, Aitken et al²⁴³ evaluaron el efecto profiláctico de 2 pautas orales de profilaxis: 600 mg de clindamicina *versus* 1,5 g de eritromicina, y observaron que la clindamicina era más activa que la eritromicina, ya que la prevalencia de bacteriemias estreptocócicas post-exodoncia tras la administración de ambos fármacos fue del 40 y 60% respectivamente. Un año después, Hall et al²⁴⁴ realizaron una investigación similar, pero no obtuvieron diferencias significativas en el porcentaje de hemocultivos positivos durante la exodoncia ni a los 10 minutos de finalizar el acto quirúrgico, ni tampoco en las concentraciones de los aislamientos bacterianos; la prevalencia de bacteriemias durante la exodoncia fue de un 79% (2,05 UFC/ml) en el "grupo eritromicina" y de un 84% (0,72 UFC/ml) en el "grupo clindamicina", y a los 10 minutos de un 58% (0,60 UFC/ml) y de un

53% (0,30 UFC/ml) respectivamente; aunque el número de bacteriemias de etiología estreptocócica no varió en relación al tipo de antibiótico administrado, la proporción de las producidas por bacterias anaerobias estrictas se redujo a la mitad en los pacientes que recibieron clindamicina con respecto a los de eritromicina²⁴⁴. Göker y Güvener²⁰¹ encontraron un 44% de bacteriemias secundarias a la remoción de terceros molares mandibulares impactados horizontalmente en un "grupo control" frente a un 40% en un "grupo clindamicina"; estos autores²⁰¹ tampoco observaron ningún efecto de la clindamicina en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia 1 hora después de finalizar la manipulación, ya que ésta fue de un 28% en el "grupo placebo" y de un 24% en el "grupo clindamicina".

En la Tabla 4 se recogen los resultados obtenidos en los estudios más relevantes sobre eficacia de la profilaxis antibiótica por vía parenteral (intramuscular o intravenosa) en la reducción de la prevalencia de bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas^{192,195,214,247-249}.

Tabla 4. Principales estudios publicados sobre el efecto de la profilaxis antibiótica por vía parenteral en la prevalencia de bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas^{192,195,214,247-249}.

AUTOR ^{ref.} , AÑO	Nº DE PACIENTES	PAUTA PROFILÁCTICA	PREVALENCIA DE BACTERIEMIAS	
			≤5 min	30 min
Elliott y Dunbar ¹⁹² , 1968	151 niños	CONTROL	55%	
		BENZILPENI (500.000 UI im, 30 min-1 h antes)	8%	
Baltch et al ¹⁹⁵ , 1982	62 adultos	CONTROL	59%	27%
		PENI G (2 millones UI iv, 45-55 min antes)	34%	12%
Baltch et al ²¹⁴ , 1982	56 adultos	CONTROL	61%	25%
		PENI G (2 millones UI iv, 45 min-1 h antes)	11%	15%
Hess et al ²⁴⁷ , 1983	82 niños	PENI G (550.000 ó 1,2 millones UI im, 45 min antes) ^a	21%	
Kaneko et al ²⁴⁸ , 1995	26 adultos	VCM (1 g iv, 1 h antes)	38%	
Roberts y Hoze ²⁴⁹ , 2002	77 niños	AMP (627 ± 259 mg iv, inmed. antes)	17%	
		TEICO + AMIKA (6 + 15 mg/Kg iv, inmed. antes)	22%	

BENZILPENI= benzilpenicilina; PENI= penicilina; VCM= vancomicina; AMP= ampicilina; TEICO= teicoplanina; AMIKA= amikacina; UI= unidades internacionales; iv= intravenosa; im= intramuscular; inmed.= inmediatamente; min= minutos; h= hora; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Dosis administradas en niños menores y mayores de 6 años respectivamente.

En 1968, Elliott y Dunbar¹⁹² demostraron, en niños con edades comprendidas entre 2 y 13 años, que la profilaxis con benzilpenicilina aplicada por vía intramuscular era más eficaz en la prevención de bacteriemias post-exodoncia (8 *versus* 55% en los controles) que la administración de 3 dosis de 125-250 mg de penicilina por vía oral (36 *versus* 55% en los controles). En 1982, Baltch et al¹⁹⁵ investigaron la eficacia de la profilaxis con penicilina G

administrada por vía intravenosa (2 millones de UI en infusión intravenosa durante 30-40 minutos) y con penicilina V por vía oral (500 mg-1 g 30 minutos antes del procedimiento), en pacientes a los que se les practicaron exodoncias bajo anestesia local o general; en contra a los resultados publicados previamente por Elliott y Dunbar¹⁹², la prevalencia de bacteriemias a los 30 minutos de finalizar las exodoncias fue similar en los pacientes que recibieron la profilaxis intravenosa u oral (12 y 14% respectivamente), e inferior a la obtenida en los pacientes sin profilaxis antibiótica sometidos a exodoncias bajo anestesia local o general (27 y 52% respectivamente); los porcentajes de hemocultivos post-exodoncia en los que se aislaron *Streptococcus* spp. y los de etiología polimicrobiana disminuyeron en los pacientes bajo profilaxis con penicilina (intravenosa u oral) en relación a los controles. Este mismo grupo de investigación²¹⁴ evaluó la prevalencia de bacteriemias secundarias a una tartrectomía con ultrasonidos en 56 pacientes con enfermedad periodontal: 28 eran cardiópatas que recibieron 2 millones de UI de penicilina G 45 minutos-1 hora antes del tratamiento y los 28 restantes eran sujetos sanos que no recibieron profilaxis antibiótica; en esta serie, la profilaxis proporcionó diferencias significativas en el porcentaje de hemocultivos positivos obtenidos a los 5 minutos de finalizar la manipulación (de un 61% descendió a un 11%) y en el de hemocultivos polimicrobianos (de un 43% descendió a un 7%); sin embargo, estas diferencias fueron mucho más discretas a los 30 minutos de finalizar el procedimiento debido al notable descenso en la prevalencia de bacteriemias observado en los controles²¹⁴.

En 1983, Hess et al²⁴⁷ detectaron un 21% de hemocultivos positivos post-exodoncia en niños cardiópatas que habían recibido profilaxis con penicilina G intramuscular. Recientemente, Roberts y Hozel²⁴⁹ analizaron el efecto de varios regímenes profilácticos intravenosos en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia en niños con defectos cardiacos congénitos sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general; la ampicilina (dosis media 627 mg) y la teicoplanina en combinación con amikacina (6 mg/kg de peso y 15 mg/kg de peso respectivamente), fueron los protocolos más utilizados y se asociaron a porcentajes similares de hemocultivos positivos (17 y 22% respectivamente), siendo estos valores significativamente inferiores a los descritos previamente por este mismo grupo de investigación en niños que no recibieron profilaxis antibiótica²⁴⁹.

Por el contrario, Kaneko et al²⁴⁸ afirmaron en 1995, que la administración intravenosa de vancomicina resultaba ineficaz para prevenir las bacteriemias secundarias a exodoncias, ya que el 38% de los pacientes que recibieron profilácticamente este glicopéptido presentaron hemocultivos positivos post-manipulación.

Algunos autores han investigado la prevalencia de bacteriemias consecutivas a manipulaciones odontológicas, después de administrar antibióticos no incluidos en los protocolos de profilaxis de EB recomendados por Comités de expertos y vigentes en el momento de la realización del estudio, con el propósito de aportar nuevas alternativas antimicrobianas para fines profilácticos. En este sentido, Head et al²⁵⁰, en 1984, evaluaron la eficacia de 2 g de metronidazol por vía oral para prevenir bacteriemias post-exodoncia producidas por anaerobios estrictos, comparando los resultados con los obtenidos después de administrar por vía oral 2 g de penicilina V o una sustancia placebo; aunque la profilaxis con penicilina V se asoció a una menor prevalencia de bacteriemias post-exodoncia (20 *versus* 52% en el "grupo metronidazol" y 84% en el "grupo placebo"), es interesante señalar que en los hemocultivos de 4 (16%) pacientes que recibieron penicilina V se aislaron anaerobios estrictos Gram-negativos, mientras que estos microorganismos no se identificaron en ninguno de los hemocultivos de los pacientes que recibieron metronidazol²⁵⁰. En 1987, Shanson et al²⁵¹ demostraron que la administración de un bolo intravenoso de 400 mg de teicoplanina reducía significativamente la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia por *Streptococcus viridans* (de un 32% obtenido en el "grupo control" a un 2% en el "grupo teicoplanina"), siendo su eficacia incluso superior a la observada después de administrar 1 g de amoxicilina por vía intramuscular 20 a 30 minutos antes de la inducción anestésica. En 1999, Wahlmann et al²⁵² demostraron que los pacientes que recibían 1,5 g de cefuroxima por vía intravenosa, desarrollaban bacteriemias después de efectuar múltiples exodoncias en un porcentaje significativamente inferior a los controles; este hallazgo se confirmó transcurridos 10 minutos (79 y 23% respectivamente) y 30 minutos (69 y 20% respectivamente) desde el inicio de la cirugía. Por el contrario, Göker y Güvener²⁰¹ no consiguieron reducir la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia después de administrar oralmente 200 mg de oxafloxacino y 375 mg de sultamicilina 1 hora antes de la intervención, aunque estos hallazgos estuvieron probablemente condicionados por las bajas dosis aplicadas. En 1996, Hall et al²⁵³ comprobaron que la administración oral de 1 g de cefaclor no influía en la prevalencia ni en la magnitud de las bacteriemias post-exodoncia producidas por *Streptococcus viridans* o bacterias anaerobias estrictas (ni durante la manipulación ni 10 minutos más tarde).

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha estudiado el efecto de una única dosis de 400 mg de moxifloxacino administrada por vía oral en la prevención de bacteriemias post-exodoncia²⁵⁴; los resultados revelaron que esta pauta de profilaxis es eficaz, reduciendo significativamente la prevalencia (a los 30 segundos) y la duración (a los 15 minutos y 1 hora) de los hemocultivos positivos secundarios a la práctica de exodoncias

con respecto a los porcentajes obtenidos en los controles (54, 21 y 4% respectivamente en el "grupo moxifloxacino" *versus* 96, 64 y 20% respectivamente en el "grupo control")²⁵⁴.

A partir de las primeras aportaciones realizadas por Bender y Pressman²⁵⁵ en 1956, surgió otra línea de investigación atractiva, la profilaxis antibiótica administrada por vía tópica. En 1973, Bartlett y Howell²⁵⁶ se plantearon investigar si la aplicación preoperatoria de vancomicina tópica (comenzando 4 días antes del tratamiento dental) reducía la prevalencia de bacteriemias después de realizar un curetaje o una exodoncia; estos autores²⁵⁶, encontraron un porcentaje más reducido de hemocultivos positivos post-curetaje y post-exodoncia cuando utilizaron la vancomicina tópica (25 y 69% respectivamente) que cuando aplicaron una sustancia placebo (47 y 94% respectivamente), aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas, presumiblemente debido al reducido tamaño muestral de la serie. En 2001, Vergis et al²⁴⁵ evaluaron por primera vez el efecto de la amoxicilina aplicada de forma tópica en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia; el grupo de estudio lo constituyeron 10 controles y 15 pacientes que efectuaron un doble enjuague con amoxicilina durante 1-2 minutos; aunque la amoxicilina disminuyó el porcentaje de bacteriemias post-exodoncia en relación al obtenido en los controles (53 *versus* 90%), el reducido tamaño muestral no permitió alcanzar significación estadística entre ambos grupos; según estos autores²⁴⁵, la eficacia de la amoxicilina tópica en la reducción de la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia podría incrementarse aumentando la frecuencia y la duración de los enjuagues, o incluso efectuando varias aplicaciones en el transcurso del procedimiento odontológico.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos constituyen pilares esenciales en la elección de los antibióticos recomendados en los protocolos de profilaxis de EB.

En 1982, Josefsson et al²⁵⁷ determinaron en un grupo de 12 voluntarios las concentraciones séricas alcanzadas después de ingerir por vía oral 4 dosis diferentes de penicilina V: 400 mg, 1, 2 y 3 g; la concentración sérica máxima se alcanzó en la primera hora después de la administración del antibiótico y su absorción no se ajustó a un patrón dosis-dependiente²⁵⁷. Shanson et al¹⁹⁴, después de administrar 2 g de penicilina V o 2 g de amoxicilina por vía oral a 80 adultos, observaron que los niveles medios de ambos antibióticos en suero durante la primera hora eran similares (13,9 y 14,9 mg/l respectivamente); sin embargo, la segunda y sexta horas las concentraciones de amoxicilina eran más elevadas que las de penicilina V (24,7 versus 8,4 mg/l y 5 versus 0,7 mg/l, respectivamente); la octava hora, los valores de penicilina V eran inferiores a 0,1 mg/l, mientras que transcurridas 9 horas desde su ingesta los de amoxicilina permanecían en 0,7 mg/l. Consecuentemente, estos autores¹⁹⁴ se mostraron partidarios del empleo de amoxicilina debido a que alcanzaba concentraciones séricas más elevadas que la penicilina V, en los controles efectuados 2, 6 y 8 horas después de finalizar la manipulación odontológica. Estas excelentes características farmacocinéticas de la amoxicilina fueron corroboradas en trabajos posteriores como el publicado por Cannon et al²⁵⁸ en 1984, quienes en un grupo de 41 pacientes sometidos a exodoncias bajo anestesia general demostraron que la administración por vía oral de 3 g de amoxicilina 4 horas antes de iniciar la inducción anestésica, proporcionaba unas concentraciones séricas elevadas del antibiótico ($8,4 \pm 5$ mg/l) en el momento de finalizar las exodoncias. Roberts y Radford¹⁹⁷ demostraron en niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general que tras la administración oral de una pauta profiláctica de 50 mg/Kg de peso de amoxicilina 2 horas antes de iniciar la intervención quirúrgica, se alcanzaban concentraciones adecuadas de antibiótico en sangre en el momento de la manipulación; los niveles séricos de amoxicilina antes y después de la intubación fueron 11 ± 7 mg/l, y después de la primera exodoncia $9,6 \pm 6,3$ mg/l, siendo estas cifras muy superiores a las CMI de los *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos positivos¹⁹⁷.

Shanson et al²⁵⁹ comprobaron que la combinación de una dosis oral de 3 g de amoxicilina junto a probenecid aumentaba significativamente los niveles séricos de amoxicilina hasta 18 horas después de su administración. En 1989, Paulsen et al²⁶⁰

contrastaron las propiedades farmacocinéticas derivadas de la ingesta por vía oral de 3 g de amoxicilina, 1 g de amoxicilina y 1 g de amoxicilina junto con 1 g de probenecid; esta última combinación de fármacos proporcionó una concentración sérica notablemente superior que la obtenida con 1 g de amoxicilina y ligeramente mayor que la alcanzada con 3 g de amoxicilina; además, los niveles séricos de la amoxicilina asociada al probenecid se situaron por encima de 0,12 mg/l después de casi 14 horas desde su administración, mientras que con una dosis de 3 g de amoxicilina estos niveles sólo se mantuvieron durante las primeras 10 horas. Según estos autores²⁶⁰, la combinación de amoxicilina y probenecid representaba una alternativa adecuada en pacientes que no toleraban dosis altas de amoxicilina por vía oral o en situaciones en las que se requería que el efecto antibacteriano fuera persistente.

En 1994, Dajani et al²⁶¹ investigaron el perfil farmacocinético de la amoxicilina aplicando 2 dosis diferentes por vía oral a 30 adultos: 3 g *versus* 2 g; los resultados de este estudio revelaron que con una dosis de 3 g se alcanzaban concentraciones medias en suero significativamente más altas que con 2 g, en todos los momentos evaluados (1, 2, 4 y 6 horas después de su administración); sin embargo, con una pauta de 2 g, las concentraciones séricas detectadas a las 2 horas eran 130 veces superiores a la CMI de *Streptococcus* spp. sensibles a penicilina (CMI <0,1 mg/l) y 26 veces mayores que la CMI de los que tenían sensibilidad intermedia (CMI= 0,1-0,5 mg/l); después de 6 horas, estos niveles aún eran 30 y 6 veces mayores que las respectivas CMI de los *Streptococcus* spp.. En consecuencia, Dajani et al²⁶¹ propusieron la administración de 2 g de amoxicilina como pauta de profilaxis previa a manipulaciones odontológicas en pacientes no alérgicos a la penicilina.

Con respecto a la eritromicina, Meier et al²⁶² observaron en 1984, que la absorción de eritromicina era bastante irregular, ya que tras administrar a 12 sujetos 1,5 g de estearato de eritromicina comprobaron que 3 tenían niveles séricos por debajo de 0,03 mg/l 1 hora después de su ingesta, persistiendo estos niveles en 2 de ellos después de 2 horas. Ese mismo año, Shanson et al²⁶³ determinaron las concentraciones séricas de este macrólido en 11 adultos sanos después de administrarles por vía oral 1,5 g de estearato de eritromicina o 3 g de etilsuccinato de eritromicina; en contra de los resultados publicados en estudios previos²⁶², los valores máximos en suero se obtuvieron generalmente a la hora, alcanzándose con la sal de estearato concentraciones mayores que con la de etilsuccinato (4,8 *versus* 2,8 mg/l) hasta 6 horas después de su administración, por lo que estos autores²⁶³ recomendaron el estearato de eritromicina como antibiótico de elección en la

profilaxis de EB en pacientes alérgicos a la penicilina. Posteriormente, en un grupo de 40 pacientes que habían recibido una dosis de 1,5 g de eritromicina (sal de estearato) 1 hora antes de efectuar una manipulación odontológica, estos autores¹⁹⁶ encontraron nuevamente concentraciones séricas medias de eritromicina a los 2 minutos de finalizar una exodoncia de $3,5 \pm 1,7$ mg/l.

En 1990, Sefton et al²⁴² realizaron un estudio en 40 adultos sobre la eficacia profiláctica de 1,5 g de eritromicina (sal de estearato) o 1,5 g de josamicina para prevenir las bacteriemias post-exodoncia; las mayores concentraciones séricas de eritromicina se obtuvieron a los 30 minutos y 1 hora después de su administración ($9 \pm 4,1$ mg/l y $8,7 \pm 3,4$ mg/l respectivamente), siendo superiores en todas las tomas a las de josamicina; en contraste con los hallazgos obtenidos por Shanson et al¹⁹⁶, en el momento de la exodoncia la concentración media de eritromicina en suero fue de $6,9 \pm 3$ mg/l frente a $2,9 \pm 2,5$ mg/l de josamicina. Tanto Shanson et al¹⁹⁶ como Sefton et al²⁴² observaron que los niveles séricos de eritromicina eran superiores en los sujetos con hemocultivos estériles que en los que presentaron una bacteriemia post-exodoncia.

En 1984, Meier et al²⁶² después de administrar 3 g de amoxicilina y 600 mg de clindamicina a 12 individuos, detectaron unas concentraciones séricas máximas de 27 y 5,5 mg/l respectivamente, aunque la amoxicilina se eliminó más rápidamente que la clindamicina. Garlando et al²⁶⁴ investigaron en 12 voluntarios la actividad bactericida y bacteriostática en suero durante un periodo de 12 horas de la amoxicilina (3 g), la eritromicina (1,5 y 0,5 g en una segunda dosis) y la clindamicina (600 mg) frente a 3 cepas de *Streptococcus viridans* (2 de ellas eran tolerantes a los antibióticos administrados). Tanto la amoxicilina como la clindamicina expresaron actividad bacteriostática frente a todos los aislamientos durante las 12 horas del estudio; sin embargo, con la eritromicina no se constató este efecto en todas las muestras; solamente la amoxicilina presentó actividad bactericida frente al *Streptococcus viridans* no tolerante. Estos resultados pusieron de manifiesto que la eficacia de la amoxicilina y la clindamicina en la prevención de bacteriemias de naturaleza estreptocócica posiblemente se debía al efecto bacteriostático prolongado ejercido en el suero por ambos antibióticos²⁶⁴.

En 1995, Aitken et al²⁴³ demostraron que la administración de 600 mg de clindamicina proporcionaba concentraciones séricas más altas ($7,5 \pm 3,2$ mg/l) 1 hora después de su administración que las obtenidas con 1,5 g de eritromicina ($5,1 \pm 3,2$ mg/l); en contra de los resultados de otros autores^{196,242}, en esta serie los niveles detectados para

ambos antibióticos fueron similares entre pacientes bacteriémicos y no bacteriémicos. En 1997, Dan et al²⁶⁵ estudiaron las concentraciones séricas y las actividades inhibitoria y bactericida de 2 dosis orales de clindamicina (300 y 600 mg) hasta 12 horas después de su administración; los niveles séricos máximos con una dosis de 600 mg fueron 4,8 mg/l y se alcanzaron 2 horas después de su ingesta, mientras que con una dosis de 300 mg fueron 3,4 mg/l y se detectaron a la hora y media, manteniéndose niveles detectables con ambas dosis durante más de 10 horas (0,2 y 0,16 mg/l respectivamente)²⁶⁵.

Otros autores han investigado las características farmacocinéticas de los antibióticos no recomendados en los protocolos de profilaxis de EB administrados en una única dosis. En 1996, Hall et al²⁵³ estudiaron el efecto de la administración profiláctica por vía oral de 1 g de cefaclor en la reducción de la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia; en dicho estudio, la concentración media de antibiótico en suero en el momento de efectuar la manipulación fue elevada, alcanzando $12,8 \pm 7,3$ mg/l (rango 4-32,5 mg/l)²⁵³.

Los antibióticos administrados por vía parenteral proporcionan concentraciones séricas más elevadas en el momento de la manipulación que cuando se prescriben por vía oral. Sin embargo, Shanson et al²⁵¹ detectaron unos niveles medios de amoxicilina en suero de 10,8 mg/l (rango 0,9-27 mg/l) en el momento de la exodoncia después de la inyección de 1 g de amoxicilina por vía intramuscular 20 a 30 minutos antes de la anestesia general; según estos autores²⁵¹, estos niveles séricos fueron similares a los obtenidos tras la administración oral de 3 g de amoxicilina, aunque se debe tener en cuenta la diferencia de las dosis utilizadas. Por otra parte, Pujadas et al²⁶⁶ observaron que los niveles séricos alcanzados con una dosis oral de amoxicilina (3 g) eran similares a los obtenidos tras una inyección intramuscular de penicilina G cristalina (1 millón de UI) y penicilina G procaína (600.000 UI) hasta 4 horas después de su administración; sin embargo, a las 8 y las 12 horas las concentraciones de amoxicilina descendían con respecto a las de penicilina, que se mantenían detectables transcurridas 24 horas²⁶⁶. Respecto a la administración profiláctica de antibióticos por vía intravenosa, Roberts y Radford¹⁹⁷ obtuvieron concentraciones séricas mucho más elevadas en niños con afectación cardíaca a los que se aplicó amoxicilina por vía intravenosa (250 mg) que en aquéllos en los que se administró oralmente (50 mg/Kg), alcanzando niveles medios después de la manipulación odontológica de $50 \pm 2,3$ mg/l y $9,6 \pm 6,3$ mg/l respectivamente. No obstante, según Lemmen et al²⁶⁷, algunos antibióticos con una elevada tasa de absorción intestinal como la clindamicina,

alcanzan concentraciones séricas máximas después de su administración oral que no difieren notablemente de las obtenidas tras aplicar la misma dosis por vía intravenosa.

SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS EN HEMOCULTIVOS POST-MANIPULACIÓN DENTAL

En la mayoría de los trabajos publicados sobre eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevalencia de bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas, los autores también evalúan los patrones de sensibilidad de los microorganismos identificados en los hemocultivos positivos frente a los antibióticos recomendados en los protocolos profilácticos. A finales de la década de los 70, Shanson et al¹⁹⁴ demostraron una elevada actividad de la penicilina V y de la amoxicilina frente a bacterias aisladas en hemocultivos post-exodoncia, ya que las CMI de los 43 *Streptococcus viridans* testados fueron muy bajas (rango 0,02-0,05 mg/l) y la Concentración Mínima Bactericida (CMB) $\leq 0,12$ mg/l; para los 18 estreptococos anaerobios, 6 *Veillonella* spp. y 8 bacilos anaerobios Gram-negativos aislados, los valores medios de las CMI frente a ambos beta-lactámicos fueron 0,5, 0,6 y 0,9 mg/l respectivamente¹⁹⁴. En 1985, estos autores¹⁹⁶ testaron la sensibilidad a eritromicina de 18 *Streptococcus viridans* aislados en hemocultivos post-exodoncia, y no encontraron ningún aislamiento resistente a este macrólido (el rango de las CMI varió entre 0,01 y 0,06 mg/l y el de las CMB entre 0,06 y 1 mg/l); además, no apreciaron diferencias significativas en los valores de CMI y CMB entre los microorganismos aislados en pacientes que recibieron profilaxis y en controles¹⁹⁶.

Hess et al²⁴⁷, en 1983, señalaron que hasta el 25% (8 de 32 aislamientos) de los microorganismos responsables de bacteriemias post-cirugía oral en niños con patología cardíaca eran resistentes a la penicilina. Josefsson et al²⁴¹ comprobaron que el 13% de las bacterias anaerobias estrictas identificadas en hemocultivos positivos post-cirugía oral tenían una CMI a eritromicina >4 mg/l y valores elevados de CMB (rango 4-32 mg/l). Sin embargo, en la mayoría de los trabajos sobre bacteriemias post-manipulación dental publicados en los años 80 se demostró que las bacterias aisladas en los hemocultivos post-manipulación tenían elevados porcentajes de sensibilidad a penicilina, ampicilina, eritromicina y clindamicina, que oscilaron entre el 92 y el 100%^{268,269}.

En 1993, Hall et al²⁰² estudiaron los perfiles de sensibilidad de 126 *Streptococcus viridans* y de 273 bacterias anaerobias estrictas responsables de bacteriemias post-exodoncia frente a penicilina V y ampicilina, detectando, al igual que en series más antiguas, una elevada actividad de ambos beta-lactámicos; el 98 y el 93% de los *Streptococcus viridans* tuvieron una CMI a penicilina V y ampicilina $\leq 0,125$ mg/l; el resto de especies estreptocócicas fueron inhibidas con una concentración $\leq 0,5$ mg/l de ambos

antibióticos; con respecto a las bacterias anaerobias estrictas, solamente 1 *Veillonella parvula* mostró resistencia a ambos beta-lactámicos con una CMI >4 mg/l; la producción de beta-lactamasas se detectó en 3 *Staphylococcus* spp. (con CMI >4 mg/l frente a penicilina V y ampicilina), mientras que el resto de los estafilococos presentaron CMI bajas²⁰². Estos mismos autores²⁴⁴ en otra serie de bacteriemias post-exodoncia publicada en 1996 en la que contrastaron la eficacia de la profilaxis antibiótica con eritromicina y clindamicina, demostraron que la penicilina V inhibió a 78 de un total de 79 *Streptococcus viridans* a una concentración de 0,125 mg/l, no detectándose ninguna resistencia frente a penicilina V ni ampicilina; el resto de especies anaerobias facultativas también fueron sensibles a ambos beta-lactámicos, con la excepción de estafilococos productores de beta-lactamasas y *Enterococcus* spp. con resistencia a clindamicina que presentaron CMI ≥ 4 mg/l y CMB ≥ 128 mg/l frente a estos beta-lactámicos; con respecto a los 133 anaerobios estrictos analizados, ninguno fue resistente a penicilina V o ampicilina, salvo 2 *Veillonella parvula*²⁴⁴. En otro estudio elaborado por este grupo de investigación y publicado en la revista *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* en 1996²⁵³, se muestran los patrones de sensibilidad de 92 *Streptococcus viridans* y 109 bacterias anaerobias estrictas aisladas en hemocultivos positivos post-exodoncia; en concordancia con los resultados obtenidos en otras series^{202,244}, más del 99% de las especies estreptocócicas fueron sensibles al cefaclor (CMI ≤ 8 mg/l) y a la penicilina V (CMI $\leq 0,125$ mg/l), mientras que la ampicilina a una concentración de 0,125 mg/l inhibió al 90% de los *Streptococcus viridans* y a una concentración de 0,5 mg/l al 10% de los restantes aislamientos; solamente 1 bacteria anaerobia estricta fue considerada resistente a penicilina V y ampicilina (CMI >4 mg/l), mientras que el 3% de los aislamientos anaerobios estrictos (4 bacterias pertenecientes a los géneros *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. y *Lactobacillus* spp.) presentaron una CMI a cefaclor >4 mg/l.

En una serie publicada en 1998 sobre bacteriemias secundarias a procedimientos quirúrgicos orales realizados en niños, Roberts et al²⁰⁵ evaluaron la sensibilidad de 113 *Streptococcus* spp. y 48 *Staphylococcus* spp. aislados en los hemocultivos post-manipulación frente a diferentes antibióticos recomendados en los regímenes profilácticos. A diferencia de los hallazgos obtenidos por el grupo de Hall et al²⁰², el 26 y el 28% de los estreptococos y de los estafilococos respectivamente eran resistentes a la penicilina G, mientras que frente a la amoxicilina los porcentajes de resistencia fueron 4 y 12% respectivamente²⁰⁵.

En relación a los patrones de resistencia a macrólidos y lincosamidas detectados en estudios publicados en la década de los 90, de los 54 *Streptococcus* spp. aislados en hemocultivos post-exodoncia por Sefton et al²⁴², solamente 4 y 2 aislamientos mostraron respectivamente una CMI a eritromicina y josamicina ≥ 1 mg/l. En una serie de bacteriemias post-exodoncia publicada por Aikten et al²⁴³ en 1995, los 48 *Streptococcus* spp. testados presentaron una CMI $\leq 0,06$ mg/l a clindamicina (excepto 1 aislamiento con una CMI > 4 mg/l), y los valores frente a eritromicina fueron $\leq 0,12$ mg/l (excepto 2 aislamientos con CMI = 1 y > 4 mg/l respectivamente). En trabajos posteriores como el de Hall et al²⁴⁴, tampoco se detectaron porcentajes elevados de resistencia a eritromicina y clindamicina en los *Streptococcus viridans* de origen oral ni en otras bacterias anaerobias facultativas, exceptuando algunos estafilococos productores de beta-lactamasas y *Enterococcus* spp. que mostraron valores de CMI ≥ 4 mg/l y CMB ≥ 128 mg/l frente a estos antibióticos; el 98% de las bacterias anaerobias estrictas fueron sensibles a clindamicina, mientras que 10 *Veillonella parvula* (menos del 8% del total de bacterias anaerobias estrictas) exhibieron una CMI a eritromicina superior a 4 mg/l²⁴⁴. En otro trabajo publicado por este grupo de investigación en 1996²⁵³, más del 99% de los *Streptococcus viridans* aislados en hemocultivos post-exodoncia eran sensibles a eritromicina (CMI $\leq 0,5$ mg/l) y clindamicina (CMI $\leq 0,5$ mg/l); estos elevados porcentajes de sensibilidad a clindamicina también se detectaron en bacterias anaerobias estrictas, mientras que frente a eritromicina sólo 6 *Veillonella* spp. (menos del 5% del total de bacterias anaerobias estrictas) mostraron una CMI > 4 mg/l²⁵³.

A diferencia de los hallazgos expuestos hasta el momento sobre la escasa prevalencia de resistencias a eritromicina y clindamicina en bacterias aisladas en hemocultivos post-manipulación dental, Roberts et al²⁰⁵ encontraron en 1998, que el 20% de los *Streptococcus* spp. y el 28% de los *Staphylococcus* spp. responsables de bacteriemias de origen oral presentaban resistencia a eritromicina, mientras que el 8% de las especies estreptocócicas eran resistentes a clindamicina.

Con respecto a los patrones de sensibilidad a antibióticos recomendados exclusivamente por vía parenteral, Shanson et al²⁵¹ en 1987, en una serie de 24 *Streptococcus viridans* de origen oral, obtuvieron valores de CMI frente a teicoplanina y vancomina que oscilaron entre 0,03-0,5 mg/l y 1-2 mg/l respectivamente. En 1998, Roberts et al²⁰⁵ demostraron que el 97% de los *Streptococcus* spp. responsables de bacteriemias de origen oral eran sensibles a teicoplanina y vancomicina –según los criterios de la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC)–, mientras que en

especies estafilocócicas los porcentajes de sensibilidad detectados fueron 72 y 100% respectivamente; sin embargo, en esta serie los autores²⁰⁵ encontraron una elevada prevalencia de resistencias a gentamicina, que afectaba a más del 90% de los estreptococos.

PREVENCIÓN DE ENDOCARDITIS BACTERIANA EN MODELOS DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

En 1970, Garrison y Freedman²⁷⁰ observaron que la inserción de un catéter de polietileno en el corazón de un conejo provocaba la aparición de una pequeña vegetación estéril que, como se comprobó posteriormente, favorecía la colonización bacteriana después de la inyección de un bolo infeccioso²⁷¹. Desde ese momento, la experimentación animal ha representado un campo de investigación decisivo en el estudio de la eficacia y de los mecanismos de actuación de los antibióticos en la prevención de la EB. La característica común de todos estos estudios es que los animales, en el momento de la inoculación de los microorganismos en el torrente sanguíneo, tengan niveles séricos de antibióticos similares a los detectados en humanos después de recibir dosis profilácticas estandarizadas. Estas investigaciones han permitido conocer con exactitud el tiempo de evolución de la infección cardíaca y la influencia del tamaño del inóculo bacteriano en su etiopatogénesis. Sin embargo, también se han atribuido inconvenientes a este tipo de estudios, como: la dificultad en la extrapolación de los resultados de un modelo animal a los humanos, la obligatoriedad de colocar un catéter intracardiaco para inducir la lesión incipiente y el tamaño del inóculo bacteriano necesario para infectar a los animales²⁷¹.

Las primeras investigaciones revelaron que la profilaxis antibiótica era eficaz, evitando el desarrollo de EB experimentales, al existir concentraciones séricas elevadas de agentes bactericidas en el momento en el que el microorganismo accedía al torrente circulatorio²⁷², siendo por lo tanto la "muerte bacteriana" el mecanismo responsable del éxito de la profilaxis²⁷³. En 1973, Durack y Petersdorf²⁷² demostraron que la administración de antibióticos prevenía el desarrollo de EB experimentales en conejos y que ciertos regímenes profilácticos resultaban más eficaces que otros; modificando el modelo experimental inicialmente descrito por Garrison y Freedman²⁷⁰, estos autores²⁷² promovieron la aparición de vegetaciones cardíacas estériles en conejos, colocándoles un catéter de polietileno en el corazón; estas lesiones estériles fueron posteriormente infectadas mediante la inyección intravenosa de 10^8 UFC de *Streptococcus sanguis* procedentes originalmente de un paciente con EB; el éxito de la profilaxis antibiótica se determinó en base a los resultados del cultivo convencional de las vegetaciones endocárdicas 24 horas después de la administración de los antibióticos; los resultados de este estudio revelaron que la inyección intramuscular de una dosis única de penicilina G (150 mg/Kg de peso) combinada con estreptomina (15 mg/Kg de peso), o de penicilina procaína (250 mg/Kg de peso) y penicilina G (150 mg/Kg de peso) combinadas con penicilina benzatina (7,5 mg/Kg de peso) eran eficaces en la prevención de la EB; por el

contrario, la aplicación exclusivamente de diferentes dosis de penicilina G, no disminuyó significativamente el número de conejos que desarrollaron la infección cardiaca. Consecuentemente, estos autores²⁷² señalaron la necesidad de alcanzar concentraciones séricas elevadas de penicilina y de mantener la actividad bactericida en suero durante 6-8 horas como condiciones indispensables para conseguir el éxito en la prevención de EB experimentales. En este trabajo, Durack y Petersdorf²⁷² también comprobaron la eficacia de otros agentes bactericidas como la vancomicina, si bien otros antibióticos como la cefalexina, la cefaloridina o la rifampicina no evitaron el desarrollo de la infección cardiaca; para justificar estos hallazgos, estos autores²⁷² afirmaron que los agentes bactericidas utilizados en los protocolos de profilaxis deberían provocar la "muerte bacteriana total", ya que la supervivencia de tan sólo un 0,1% de las bacterias podría ser suficiente para desarrollar una EB.

En 1986, Pujadas et al²⁶⁶ administraron a conejos con vegetaciones cardiacas inducidas experimentalmente varios regímenes de amoxicilina por vía oral (asociada a probenecid), y una combinación de penicilina G, estreptomina y probenecid por vía intramuscular 1 hora después de la inoculación bacteriana de 10^4 , 10^6 y 10^8 UFC de *Streptococcus sanguis* sensibles a penicilina y amoxicilina; la combinación de penicilina G, estreptomina y probenecid proporcionó protección frente a todas las concentraciones bacterianas utilizadas; la aplicación de una dosis única de amoxicilina y probenecid evitó el desarrollo de la infección cardiaca en los conejos infectados con 10^4 UFC, disminuyendo su eficacia ante bolos bacterianos mayores; sin embargo, la profilaxis basada en 2 dosis orales de amoxicilina y probenecid (la segunda aplicada 10 horas después de la primera) resultó plenamente eficaz para prevenir la EB independientemente del tamaño del inóculo. En consecuencia, estos autores²⁶⁶ se mostraron partidarios de la administración de una segunda dosis de amoxicilina y de la incorporación del probenecid en pacientes considerados de "alto riesgo" a los que se va a practicar una manipulación odontológica que implique el paso potencial al torrente circulatorio de "inóculos bacterianos de elevada magnitud".

Pronto se planteó la polémica de si la "muerte bacteriana" inducida por la profilaxis antibiótica podía fracasar en pacientes con EB ocasionada por *Streptococcus* spp. que mostraban tolerancia a la amoxicilina (CMB/CMI ≥ 32 mg/l)²⁷⁴. En 1983, Glauser et al²⁷⁴ investigaron la eficacia de una dosis única de amoxicilina en la prevención de EB en ratas después de la inoculación de *Streptococcus* spp. con diferentes perfiles de sensibilidad frente a este beta-lactámico; en base a sus resultados, estos autores²⁷⁴ concluyeron que la

amoxicilina tenía 2 mecanismos de acción en la prevención de EB: era bactericida con carácter inóculo-independiente frente a bacterias no tolerantes a este agente, lo que significaba que era activa frente a inóculos hasta 1000 veces superiores a la Dosis Infecciosa₉₀ (DI₉₀); además, frente a bacterias tolerantes a la amoxicilina, la protección se debía principalmente a la inhibición de la adherencia bacteriana a las vegetaciones cardíacas, siendo esta acción de carácter inóculo-dependiente, por lo que disminuía su eficacia al aumentar el tamaño del bolo bacteriano²⁷⁴. Corroborando esta teoría, otros autores²⁷⁵ comprobaron en estudios realizados *in vitro* que la adhesión de *Streptococcus sanguis* a coágulos de fibrina y plaquetas decrecía después de la administración de penicilina o amoxicilina, probablemente como consecuencia del efecto de estos antibióticos sobre estructuras directamente implicadas en los fenómenos de adhesión microbiana como los ácidos teicoico y lipoteicoico o determinadas proteínas específicas de la superficie bacteriana^{276,277}.

Simultáneamente, se publicaron otros trabajos en los que se planteaban nuevas alternativas antibióticas para la prevención de EB. En 1987, Longman et al²⁷⁸ compararon la eficacia de la amoxicilina frente a una cefalosporina, la cefradina, en la prevención de EB estreptocócicas inducidas experimentalmente en conejos; los resultados de este experimento revelaron que la amoxicilina era mucho más eficaz que la cefradina, ya que con una inyección intramuscular de 400 mg/Kg de peso de amoxicilina se evitó el desarrollo de la infección cardíaca en el 80% de los animales, mientras que con una inyección intramuscular de 500 ó 1000 mg/Kg de peso de cefradina tan sólo en el 30%, elevándose hasta el 40% cuando se aplicó un régimen basado en 2 dosis; en las primeras 4 horas, los niveles séricos de amoxicilina superaron las CMI y CMB de los *Streptococcus sanguis* inoculados, mientras que las concentraciones de cefradina resultaron inferiores a la CMB del microorganismo, lo que constató la importancia que tiene para la prevención de EB el conseguir niveles séricos elevados de antibióticos que persistan durante varias horas²⁷⁸.

Los resultados obtenidos sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica en los modelos experimentales requieren cautela en su extrapolación a los humanos²⁷⁹, debido principalmente a que el ritmo de eliminación de los antibióticos es diferente en los animales y en el hombre²⁸⁰. Por ejemplo, la amoxicilina tiene una vida media en las ratas de 20 minutos, mientras que en los humanos oscila entre 50 y 60 minutos. Para evitar este importante sesgo, Fluckiger et al²⁸¹ desarrollaron en 1994 un sistema controlado por computadora de infusión continua del antibiótico, con el que pretendieron simular en ratas

las características farmacocinéticas de una dosis única de 3 g de amoxicilina descritas en los humanos; en este experimento, se consiguió que el fármaco fuera detectable en sangre durante más horas que tras la inyección de un único bolo intravenoso de amoxicilina (9 horas *versus* 4,5 horas), lo que permitió que estas ratas estuvieran protegidas contra inóculos bacterianos mucho mayores (hasta 100 veces) que los utilizados en los animales que recibieron una única dosis de antibiótico. En consecuencia, estos autores²⁸¹ afirmaron que la presencia prolongada de la amoxicilina en el torrente sanguíneo implicaba la activación de otros mecanismos defensivos, subrayando que este hallazgo tenía mayor importancia en el éxito de la profilaxis que la concentración máxima sérica del antibiótico. En este sentido, se especuló que en condiciones "no bactericidas" la amoxicilina podía inhibir el crecimiento de las bacterias adheridas a las vegetaciones cardiacas, favoreciendo su eliminación por elementos de defensa del hospedador como las proteínas plaquetarias microbicidas²⁸¹. En base a esta hipótesis, y teniendo presente que el crecimiento bacteriano en las vegetaciones comienza de forma significativa a las 4 horas desde la aparición del episodio bacteriémico²⁸², Berney y Francioli²⁸³ evaluaron la eficacia de la amoxicilina administrada después de la fase bacteriémica en la prevención de endocarditis experimentales por *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus faecalis* en ratas; en este trabajo, se demostró que la profilaxis resultaba eficaz si se administraba hasta 2 horas después de infectar las ratas con una DI_{90} , pero no se obtenía este efecto cuando el beta-lactámico se aplicaba 4 ó 6 horas después de inyectar el inóculo bacteriano^{283,284}.

Se ha propuesto otro mecanismo de actuación de la amoxicilina en la prevención de EB: el desprendimiento de las bacterias adheridas a las vegetaciones por modificaciones estructurales de su pared²⁸⁵. Sin embargo, en investigaciones realizadas *in vitro*, no se constató que las bacterias adheridas a matrices de plaquetas y fibrina se desprendieran tras someterse a concentraciones bacteriostáticas de amoxicilina durante 4 horas, periodo que simula el tiempo de exposición de la amoxicilina *in vivo*²⁸². No obstante, tampoco puede excluirse definitivamente este mecanismo de acción, debido a las dificultades metodológicas que implica demostrar un fenómeno en el que probablemente participan un número reducido de bacterias²⁸³.

Con respecto a los antibióticos bacteriostáticos, inicialmente se había sugerido que no tenían efecto protector frente a la infección cardiaca²⁷². En 1973, Durack y Petersdorf²⁷² comprobaron que en un grupo de conejos infectados con *Streptococcus sanguis* todos desarrollaron EB, a pesar de la administración profiláctica de tetraciclina (15 mg/Kg de peso), eritromicina (15 mg/Kg de peso) o clindamicina (5 mg/Kg de peso). Dos años más

tarde, este mismo grupo de investigación demostró nuevamente en conejos el fracaso de estos agentes bacteriostáticos para prevenir la infección cardiaca, aunque en esta ocasión se observó que los antibióticos provocaban un descenso significativo en el número de estreptococos que colonizaban las vegetaciones infectadas en contraste con las procedentes de animales que no recibieron profilaxis²⁸⁶.

Para algunos autores²⁸⁷, los pobres resultados obtenidos tras la administración de antibióticos bacteriostáticos se debían fundamentalmente a la utilización de inóculos infecciosos excesivamente grandes. En este sentido, en trabajos en los que se emplearon bolos bacterianos menores (pero con capacidad de inducir EB en el 80-100% de los animales), la aplicación de una dosis única de algún agente bacteriostático resultó eficaz en la prevención de EB experimentales^{288,289}. En 1975, Pelletier et al²⁸⁶ demostraron que la eritromicina era más eficaz en la prevención de EB experimentales cuando se empleaban inóculos bacterianos de menor tamaño (10^5 UFC en vez de 10^8 UFC), por lo que la administración de 15 mg/Kg de peso de eritromicina evitó la aparición de la infección cardiaca en 18 de 20 conejos, en comparación con los 18 conejos infectados en el grupo de 30 controles.

En 1982, Glauser y Francioli²⁸⁷ investigaron en ratas la eficacia de 3 antibióticos bacteriostáticos (eritromicina, clindamicina y doxiciclina) contra varias cepas de *Streptococcus viridans* responsables de desarrollar EB en humanos; aunque los 3 antibióticos proporcionaron una protección significativa frente a la infección cardiaca, sólo la clindamicina resultó completamente eficaz frente a todos los aislamientos a dosis que simulaban los niveles séricos alcanzados en humanos después de la administración de una única toma; curiosamente, estos hallazgos fueron obtenidos con niveles de clindamicina inferiores a las CMB de los *Streptococcus viridans* y en ausencia en suero de actividad bactericida en el momento de inyectar el inóculo bacteriano. Consecuentemente, estos autores²⁸⁷ señalaron que la utilización de agentes bactericidas podría no ser imprescindible en la prevención de EB en humanos.

En 1996, Vermot et al²⁹⁰ compararon la eficacia de una única dosis de claritromicina *versus* clindamicina en la profilaxis de EB de etiología estreptocócica inducidas experimentalmente en ratas, demostrando que ambos regímenes profilácticos prevenían con éxito la aparición de EB ante un inóculo DI_{90} o hasta 100 veces superior; como es infrecuente que se aislen inóculos tan grandes en el torrente circulatorio después de realizar una manipulación dental, se sugirió que estos antibióticos proporcionaban amplios

márgenes de seguridad en la profilaxis de EB en humanos. Para Vermot et al²⁹⁰ esta actividad protectora probablemente deriva de la combinación de cierto efecto letal junto a una inhibición prolongada del crecimiento bacteriano en las vegetaciones cardiacas. Dall et al²⁹¹ demostraron que la clindamicina inhibía la adherencia de los *Streptococcus viridans* a las vegetaciones estériles al interferir en la síntesis de glicocálix.

En 1997, Rouse et al²⁹² estudiaron la eficacia de la azitromicina y la claritromicina en la prevención de EB en conejos después de la infusión intravenosa de 5×10^5 UFC de *Streptococcus milleri*, contrastándola con la de otros antimicrobianos utilizados frecuentemente con fines profilácticos (amoxicilina, eritromicina y clindamicina); la infección cardiaca se desarrolló en el 88% de los animales no sometidos a profilaxis, en el 9% de los que recibieron eritromicina y en el 0-2,5% de aquéllos a los que se administró alguno de los restantes antibióticos; estos resultados confirmaron que la azitromicina y la claritromicina tenían una eficacia similar a la amoxicilina y la clindamicina en la prevención de EB experimentales de naturaleza estreptocócica²⁹².

Todos estos trabajos sobre la eficacia de diferentes regímenes profilácticos en la prevención de EB experimentales presentan una característica metodológica común, y es que el inóculo bacteriano es inyectado directamente por vía intravenosa en el torrente circulatorio^{266,272,274,286,287}. Con la finalidad de simular mejor las peculiaridades de la EB secundaria a manipulaciones dentales en humanos, Malinverni et al²⁹³ investigaron la eficacia de una dosis única de amoxicilina y de eritromicina para prevenir la EB después de exodonciar dientes afectados periodontalmente de ratas con vegetaciones cardiacas estériles inducidas mediante catéter; en los animales sometidos a profilaxis antibiótica el porcentaje de hemocultivos positivos post-exodoncia sólo disminuyó entre un 20 y un 40% con respecto al obtenido en el grupo de ratas control; no obstante, la administración profiláctica de amoxicilina o eritromicina resultó eficaz en la prevención de EB (sólo la desarrollaron el 10 y el 7% respectivamente de las ratas sometidas a profilaxis con estos antibióticos *versus* el 89% de las ratas controles), lo que permitió a estos autores²⁹³ señalar, de acuerdo con otros investigadores²⁷⁴, la participación potencial de otros mecanismos –diferentes de la “muerte bacteriana” en el torrente sanguíneo– en el éxito de la profilaxis antibiótica.

1.3.4. EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTISÉPTICA

En la literatura especializada se han publicado numerosos trabajos sobre la eficacia de la profilaxis antiséptica en la prevención de bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas. Al compararlos, se evidencian importantes diferencias metodológicas en relación al procedimiento odontológico realizado, al tipo de antiséptico y su concentración, así como a la técnica de aplicación de la solución antiséptica (enjuague, cepillado y/o irrigación).

Uno de los primeros estudios publicados sobre el tema fue el de Keosian et al²⁹⁴, que en 1956 testaron la eficacia de 5 enjuagues de una solución acuosa de yodo (de 20 ml cada uno durante 20 segundos) en la reducción de la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia, comparando los resultados con los obtenidos al enjuagarse con una solución salina; en esta serie, se registró una baja prevalencia de bacteriemias post-exodoncia en ambos grupos (20% de hemocultivos positivos en los pacientes que utilizaron la solución yodada *versus* 27% en los que emplearon la solución salina), lo que reflejó una influencia del "efecto barrido" inherente a la acción de enjuagarse mayor que la propia actividad antibacteriana de la solución de yodo; en esta serie, la mayoría de los pacientes con hemocultivos positivos post-exodoncia presentaban infecciones locales (abscesos odontogénicos, pulpitis crónicas y/o periodontitis), lo que permitió a estos autores²⁹⁴ sugerir que si las áreas traumatizadas estaban además infectadas, existía una mayor probabilidad de diseminación de las bacterias al torrente circulatorio, incluso habiendo utilizado previamente enjuagues de yodo.

En contra de los resultados publicados por Keosian et al²⁹⁴ sobre la utilización de enjuagues de yodo, Rise et al²⁹⁵ demostraron en 1969, que la práctica de 3 enjuagues con perborato sódico monohidrato buferado durante 30 segundos reducía la prevalencia de bacteriemias secundarias a procedimientos periodontales y exodoncias a los 15 minutos de finalizar la manipulación; estos autores²⁹⁵ fueron pioneros en recomendar la práctica rutinaria de enjuagues con perborato sódico monohidrato buferado previamente a cualquier manipulación odontológica en la que no estuviera indicada la profilaxis antibiótica.

Un año después, Jones et al²⁹⁶ investigaron si la combinación de un enjuague y la irrigación del surco gingival disminuía significativamente la prevalencia de bacteriemias secundarias a exodoncias; el colectivo de estudio lo formaron 201 pacientes que fueron

distribuidos de forma aleatoria en 3 grupos: uno control, otro que utilizó suero salino y un tercero que empleó un antiséptico con fenol al 1,4%, fenolato sódico, borato sódico, mentol, timol y glicerina; la reducción del número de hemocultivos positivos post-exodoncia en los pacientes que emplearon suero salino en contraste con los controles (46 *versus* 65%) confirmó el "efecto barrido" que provocaba la combinación de enjuague e irrigación; sin embargo, las diferencias significativas detectadas entre los pacientes que usaron suero salino con respecto a los que utilizaron el antiséptico (46 *versus* 18%) puso de manifiesto la actividad bactericida ejercida por este agente; para explicar la aparición de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron la profilaxis antiséptica, estos autores especularon que probablemente se trataba de bacteriemias de menor intensidad. Consecuentemente, Jones et al²⁹⁶ recomendaron la práctica de un enjuague junto a la irrigación del surco gingival con una solución antiséptica fenolada antes de efectuar una exodoncia; para estos autores²⁹⁶, con esta actuación previa no se pretendía reemplazar la administración de la profilaxis antibiótica en los pacientes considerados "de riesgo" de EB, sino que la aplicación del antiséptico suponía una protección adicional ante la aparición de bacteriemias post-exodoncia.

En 1974, Huffman et al²⁹⁷ evaluaron, en un grupo de 25 sujetos, el efecto de 4 enjuagues de cloruro de cetilpiridinio (de 20 ml cada uno durante 15 segundos) y de su posterior aplicación como solución irrigante durante la cirugía, en la aparición de bacteriemias asociadas a la remoción de terceros molares impactados; estos autores²⁹⁷ demostraron que el cloruro de cetilpiridinio no disminuía significativamente la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia con respecto a los hallazgos obtenidos en sujetos que realizaron enjuagues con suero salino; los porcentajes de hemocultivos positivos fueron de un 83% en el "grupo de cloruro de cetilpiridinio" y de un 69% en el "grupo de suero salino", apreciándose en ambos grupos un predominio de bacterias anaerobias estrictas (86 y 74% respectivamente)²⁹⁷.

En 1978, Sweet et al²⁹⁸ distribuyeron aleatoriamente una muestra de 100 sujetos que iban a someterse a exodoncias en 4 grupos: controles, pacientes sometidos a un doble enjuague con cloramina-T al 1%, pacientes sometidos a un cepillado con cloramina-T al 1% y pacientes sometidos a una irrigación con solución de lugol; los resultados de este estudio revelaron que el doble enjuague y el cepillado con cloramina-T previos a la manipulación disminuían notablemente la prevalencia de bacteriemias (48% después del enjuague o del cepillado *versus* 84% en los controles), mientras que la irrigación del surco gingival con solución de lugol no alteraba este porcentaje (80 *versus* 84%); al comparar el efecto de

ambos antisépticos, los grupos tratados con cloramina-T presentaron significativamente menos hemocultivos positivos que los tratados con la solución de lugol, lo que demostró que existían diferencias en la actividad bactericida entre ambos antisépticos, independientemente del método de aplicación; sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas en la intensidad de las bacteriemias entre los 4 grupos de pacientes; en la misma serie, también se investigó la duración de la bacteriemia post-exodoncia, encontrando sólo 1 control (4%) con hemocultivos positivos 1 hora después de finalizar las exodoncias, resultando negativos todos los hemocultivos después de 6 horas. Estos autores²⁹⁸ propusieron la utilización tópica de cloramina-T sistemáticamente ante cualquier procedimiento odontológico y como complemento de la profilaxis antibiótica en pacientes "de riesgo" de EB.

En 1971, Scopp y Orvieto²⁹⁹ evaluaron, en un grupo de 64 pacientes, el efecto de 2 enjuagues junto con la irrigación del surco gingival con povidona yodada al 0,5%, en la prevalencia de bacteriemias asociadas a la realización de exodoncias; en esta serie, la aparición de bacteriemias post-exodoncia estuvo condicionada significativamente por la administración previa de la povidona yodada, ya que los porcentajes de hemocultivos positivos detectados fueron de un 28% en los pacientes que utilizaron el antiséptico *versus* 56% en los que se aplicó una solución placebo; para justificar estos resultados, los autores²⁹⁹ comprobaron que la povidona yodada había ocasionado en casi el 45% de los pacientes la eliminación total o una reducción significativa del número de bacterias presentes en el surco gingival (con la solución placebo sólo se consiguió este efecto en el 3% de los pacientes). A principios de la década de los 80, Witzemberger et al²¹⁰ evaluaron el efecto de un enjuague de povidona yodada combinado con la irrigación del surco gingival con una solución de povidona al 10%, en la prevalencia de bacteriemias asociadas a la realización de un curetaje subgingival; el grupo de estudio lo formaron 20 pacientes, cada uno de ellos con "áreas de control" y "áreas experimentales" (sometidas a la profilaxis antiséptica); en contra de los resultados obtenidos en series previas²⁹⁹, según estos autores²¹⁰ el enjuague y la irrigación del surco gingival no disminuían la prevalencia de hemocultivos positivos a los 2 minutos de iniciar el curetaje (25 *versus* 32%), ni inmediatamente después de finalizar esta manipulación (aunque el porcentaje descendió de un 55 a un 32%). Coincidiendo con las aportaciones realizadas por otros autores²⁹⁶, Witzemberger et al²¹⁰ sugirieron la posibilidad de que la aplicación local de povidona yodada podría condicionar no la prevalencia sino la intensidad de la bacteriemia post-manipulación dental.

En este sentido, en 1996, Fine et al³⁰⁰ investigaron el impacto de la irrigación subgingival con aceites esenciales junto a un posterior enjuague con este antiséptico, sobre la intensidad de la bacteriemia secundaria a un curetaje subgingival con ultrasonidos en pacientes con enfermedad periodontal; el grupo de estudio lo conformaron 18 pacientes que previamente habían presentado hemocultivos positivos después de un curetaje con ultrasonidos, a los que se efectuó la irrigación y el enjuague con los aceites esenciales, repitiendo el experimento la semana siguiente con una solución de hidroalcohol al 5%; los resultados obtenidos en relación a la intensidad de la bacteriemia post-curetaje subgingival con ultrasonidos durante 5 minutos fueron de 4,67 UFC/ml de aerobios y 1,61 UFC/ml de anaerobios con la solución antiséptica frente a 38,72 y 14,89 UFC/ml respectivamente con la solución de hidroalcohol, lo que demostró que la irrigación junto al enjuague con aceites esenciales reducía significativamente la intensidad de las bacteriemias post-curetaje subgingival al minimizar el tamaño del inóculo bacteriano en la cavidad oral³⁰⁰.

- **Clorhexidina**

Desde que en la década de los 70 se publicaron los primeros trabajos sobre la eficacia antimicrobiana de la clorhexidina, éste ha sido el antiséptico más investigado hasta el momento en relación a su efecto en la prevalencia de bacteriemias secundarias a manipulaciones dentales, aunque los resultados reflejados en la literatura son bastante heterogéneos^{213, 217, 269,301-304} (Tabla 5).

En 1974, Madsen²³⁴ comprobó que enjuagarse con gluconato de clorhexidina al 0,2% 2 veces al día durante una semana (sin efectuar ninguna otra técnica de higiene oral) no condicionaba significativamente el porcentaje de bacteriemias de naturaleza estreptocócica secundarias al cepillado dental ni al uso de mondadientes, en pacientes con afectación gingival. Waki et al³⁰⁵ en un grupo de 60 sujetos en régimen de mantenimiento periodontal, investigaron si la irrigación domiciliaria con clorhexidina al 0,04% durante 3 meses y la irrigación profesional con clorhexidina al 0,12% previa a la manipulación odontológica, condicionaban la aparición de bacteriemias post-curetaje y alisado radicular, contrastando los resultados con los obtenidos en un grupo de sujetos sometidos a una irrigación diaria con agua e irrigación profesional previa a la manipulación con clorhexidina, en otro grupo que recibió irrigaciones exclusivamente con agua (tanto la diaria como la profesional) y en un último grupo al que no se aplicó ningún tipo de irrigación. Según estos autores³⁰⁵, la escasa prevalencia de bacteriemias post-curetaje y

alisado radicular detectada en los pacientes sometidos a mantenimiento periodontal, propició la ausencia de diferencias significativas entre los 4 grupos de estudio en relación al porcentaje de hemocultivos positivos post-manipulación, que osciló entre el 13 y el 27%.

En 1978, Jokinen²⁶⁸ investigó en un grupo de 152 pacientes sometidos a exodoncias la eficacia de varios métodos de profilaxis local: enjuague con povidona yodada al 1% durante 1 minuto, aislamiento del campo operatorio (eyector de saliva junto a rollos de algodón), aislamiento del campo operatorio y pincelado con povidona yodada al 10%, y por último aislamiento del campo operatorio y pincelado con solución de gluconato de clorhexidina al 0,5%; el porcentaje más bajo de hemocultivos post-exodoncia se obtuvo tras el aislamiento del campo operatorio y desinfección con clorhexidina (13 frente al 32-55% en el resto de los grupos), por lo que se recomendó la aplicación de esta secuencia antes de cualquier manipulación odontológica²⁶⁸.

Tabla 5. Principales estudios sobre el efecto de la profilaxis antiséptica con clorhexidina en la prevalencia de bacteriemias secundarias a diferentes manipulaciones odontológicas^{213,217,269,301-304}.

AUTOR ^{ref.} , AÑO	PROCEDIMIENTO ODONTOLÓGICO	GRUPOS DE ESTUDIO (n)	PREVALENCIA DE BACTERIEMIAS (en los primeros 5 minutos)
MacFarlane et al ²⁶⁹ , 1984	Exodoncia	Irrigación con suero salino (20) ^a	80%
		Irrigación con CLX 1% (20) ^a	25%
		Irrigación con PY 1% (20) ^a	40%
Lofthus et al ²¹⁷ , 1991	Curetaje	Controles (10)	30% ^b
		Irrigación con CLX 0,12% (10)	50% ^b ; 20% ^c
		Irrigación con H ₂ O estéril (10)	10% ^b ; 40% ^c
Allison et al ²¹³ , 1993	Curetaje con ultrasonidos	Controles (12)	75%
		Irrigación con CLX 0,12% (12) ^d	25%
Rahn et al ³⁰¹ , 1995	Inyección intraligamentosa Exodoncia	Irrigación con H ₂ O estéril (40) ^a	52% ^e
		Irrigación con CLX 0,2% (40) ^a	45% ^e
		Irrigación con PY 10% (40) ^a	27% ^e
Lockhart ³⁰² , 1996	Exodoncia	2 enjuagues con placebo (35)	94%
		2 enjuagues con CLX 0,2% (35)	84%
Brown et al ³⁰³ , 1998	Remoción de puntos	Controles (24)	15%
		2 enjuagues con CLX 0,12% (31)	18%
Erverdi et al ³⁰⁴ , 2001	Colocación de bandas	1 enjuague con CLX 0,2% (40)	2,5%
	Retirada de bandas	1 enjuague con CLX 0,2% (40)	2,5%

CLX= clorhexidina; PY= povidona yodada.

a- Se retuvo la solución en la boca durante 2 minutos; b- Después de la irrigación subgingival; c- Después del curetaje y alisado; d- La clorhexidina se aplicó antes y durante el curetaje con ultrasonidos; e- Se incluyeron los resultados obtenidos en la toma sanguínea efectuada a los 6 minutos de finalizar la manipulación.

En 1984, MacFarlane et al²⁶⁹ encontraron una prevalencia de bacteriemias post-exodoncia significativamente inferior en los pacientes sometidos a irrigación del surco gingival con clorhexidina al 1% o povidona yodada al 1% (reteniendo la solución antiséptica en la boca durante 2 minutos), que en un grupo irrigado exclusivamente con suero salino (los porcentajes de hemocultivos positivos fueron 25, 40 y 80% respectivamente), lo que

ratificó la importancia de la actividad bactericida frente al efecto mecánico del lavado. Al igual que otros autores²⁹⁹, estos investigadores²⁶⁹ recomendaron la irrigación del surco gingival con clorhexidina al 1% o povidona yodada al 1% como complemento de la profilaxis antibiótica.

En 1991, Lofthus et al²¹⁷ evaluaron el efecto de la irrigación previa del surco gingival con clorhexidina al 0,12% durante 20 segundos en la prevalencia de bacteriemias provocadas por un curetaje y alisado radicular; de los 30 pacientes estudiados, 9 presentaron hemocultivos positivos post-manipulación: 3 eran controles (n= 10), 4 habían sido irrigados con agua estéril (n= 10) y 2 con clorhexidina (n= 10). En consecuencia, estos autores²¹⁷ concluyeron que la irrigación subgingival con clorhexidina al 0,12% no reducía la prevalencia de bacteriemias secundarias a un curetaje y alisado radicular. Por el contrario, Allison et al²¹³ demostraron que la aplicación a nivel subgingival de una solución irrigante de clorhexidina al 0,12% antes y durante la práctica de un curetaje subgingival con ultrasonidos, reducía el porcentaje de bacteriemias producidas por esta maniobra.

En 1995, Rahn et al³⁰¹ investigaron en un grupo de 120 sujetos si la irrigación del surco gingival con povidona yodada al 10% o clorhexidina al 0,2% (manteniendo la solución en la boca durante 2 minutos) condicionaba la prevalencia de las bacteriemias asociadas a determinadas manipulaciones dentales (inyección intraligamentosa o exodoncia de un molar); en este estudio, se produjo una reducción significativa en la frecuencia de bacteriemias post-inyección intraligamentosa o post-exodoncia después de la irrigación con povidona yodada (27%), en contraste con los resultados obtenidos tras la irrigación con agua estéril (52%) o con clorhexidina (45%). En base a estos hallazgos, estos autores³⁰¹ señalaron que el método más eficaz de aplicación de un antiséptico para disminuir la prevalencia de bacteriemias post-manipulación dental era la irrigación del surco gingival previa al tratamiento odontológico; coincidiendo con otros investigadores²⁶⁹ sugirieron que la reducción en la prevalencia de bacteriemias post-manipulación dental se debía a la acción bactericida de los antisépticos más que al efecto de lavado mecánico que implica la irrigación, y que la povidona presentaba mayor actividad antiséptica que la clorhexidina³⁰¹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la povidona se utilizó a una concentración 50 veces superior a la de la clorhexidina.

En 1996, Lockhart³⁰² investigó la prevalencia y la etiología de las bacteriemias post-exodoncia en un grupo de adultos sometidos a 2 enjuagues "enérgicos" consecutivos con 10 ml de hidrocloreuro de clorhexidina al 0,2%, y en otro grupo de pacientes que se enjuagaron

con una solución placebo. Lockhart³⁰² concluyó que los enjuagues previos con clorhexidina no ejercían un efecto significativo en la prevalencia de hemocultivos post-exodoncia, ya que en el "grupo clorhexidina" fue de un 84% y en el "grupo placebo" de un 94%. Para explicar estos hallazgos, este autor³⁰² señaló que el enjuague con el antiséptico no penetraba más de 3 mm en el surco gingival, y en consecuencia no alcanzaba la zona por donde las bacterias acceden al torrente circulatorio.

Brown et al³⁰³ investigaron el efecto de un único enjuague de hidrocloreuro de clorhexidina al 0,12% en la prevalencia e intensidad de las bacteriemias secundarias a la remoción de puntos de sutura; el colectivo de estudio lo conformaron 61 pacientes a los que se efectuaron exodoncias de los terceros molares, cerrando el lecho quirúrgico con al menos 8 puntos de sutura; transcurridos 7 días, los pacientes se distribuyeron en un "grupo de control" y otro que recibió un enjuague con clorhexidina durante 1 minuto antes de proceder a la retirada de los puntos; la prevalencia total de bacteriemias asociada a la remoción de suturas fue de un 18% en el "grupo clorhexidina" y de un 15% en el "grupo control". Brown et al³⁰³ justificaron estos hallazgos argumentando que la práctica de enjuagues orales de carácter "activo" podía provocar bacteriemias y que la corta duración del enjuague (1 minuto) impedía que el antiséptico ejerciera su actividad antibacteriana.

Erverdi et al³⁰⁴ investigaron la prevalencia de bacteriemias asociadas a la colocación y retirada de bandas de ortodoncia después de efectuar un enjuague con gluconato de clorhexidina al 0,2% durante 1 minuto, contrastando los resultados con los publicados en investigaciones previas^{222,223}; después de la colocación de las bandas, los porcentajes de hemocultivos positivos fueron 7,5% en los controles y 2,5% en los sometidos al enjuague con clorhexidina; tras la retirada de las bandas, estos porcentajes fueron 6,6 y 2,5% respectivamente.

1.4. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS PROTOCOLOS DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS

Desde que en 1955 la AHA publicó su primer protocolo para la prevención de EB asociada a manipulaciones odontológicas⁹³, numerosos Comités de expertos de distintos países han elaborado diferentes regímenes profilácticos que han sido revisados y modificados periódicamente en base a estudios de: epidemiología y clínica, prevalencia de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos, eficacia de la profilaxis antibiótica y antiséptica, farmacocinética de la profilaxis antibiótica, susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos identificados en hemocultivos post-manipulación dental y experimentación animal.

A continuación haremos un recorrido histórico sobre la evolución de los protocolos de profilaxis de EB ante manipulaciones odontológicas publicados por la AHA y la BSAC, incluyendo también los elaborados recientemente por otras Sociedades de prestigio.

Hasta el momento, la AHA ha divulgado 8 protocolos profilácticos de EB^{93,306-312}, publicando su última revisión en 1997³¹². En 1982, la BSAC publicó sus primeras pautas de profilaxis antibiótica de EB³¹³; éstas han sido revisadas y modificadas en 1986³¹⁴, 1990³¹⁵ y 1992³¹⁶. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) junto con el grupo de expertos de la Sociedad Internacional de Quimioterapia publicaron un Consenso Europeo sobre profilaxis de EB en 1995³¹⁷. En 2004, tanto la ESC como la Sociedad Británica de Cardiología (BSC) junto con el Real Colegio de Médicos (RCP) de Londres han elaborado sus últimas directrices sobre prevención de EB asociada a procedimientos odontológicos^{318,319}.

1.4.1. PACIENTES SUSCEPTIBLES

En los 2 protocolos sobre prevención de EB asociada a procedimientos odontológicos publicados en la década de los 60, la AHA^{306,307} definió el perfil del sujeto considerado "de riesgo" de EB como un paciente con enfermedad reumática o cardiopatía congénita.

A principios de los 70, la AHA³⁰⁸ subrayó que la EB representaba una de las complicaciones cardiacas más graves, ya que estaba asociada a una elevada morbi-mortalidad. Sin embargo, reconoció la imposibilidad de predecir cuáles eran los pacientes con anomalías cardiacas susceptibles de desarrollar esta complicación infecciosa después de una manipulación (incluyendo las realizadas en el ámbito odontológico). No obstante, entre los pacientes considerados "de riesgo" de EB, incorporaron a aquéllos con antecedentes previos de endocarditis, incluso en ausencia de anomalías cardiacas detectables. Este Comité³⁰⁸ señaló por primera vez, que los pacientes candidatos a cirugía cardiaca debían someterse a un exhaustivo examen odontológico, para efectuar los tratamientos necesarios en las semanas previas a la intervención quirúrgica, con el fin de reducir el riesgo de EB post-operatoria. Después de la cirugía cardiaca, el paciente quedaría incluido de forma indefinida en la categoría denominada "de riesgo" de EB (especialmente los portadores de prótesis valvulares) y por lo tanto sería susceptible de profilaxis antibiótica. Para la AHA³⁰⁸, los pacientes con defectos del *septum secundum* reparado quirúrgicamente mediante sutura directa sin necesidad de parche protético y los intervenidos de *ductus arteriosus* no eran pacientes "de riesgo" de EB, por lo que si iban a someterse a una manipulación odontológica, sólo deberían recibir profilaxis antibiótica durante los 6 primeros meses posteriores a la cirugía cardiaca.

Cinco años después, en sus nuevas recomendaciones, la AHA³⁰⁹ comenzó destacando que a pesar de los avances de la quimioterapia antimicrobiana y de las técnicas de cirugía cardiovascular, la EB continuaba asociada a una importante morbi-mortalidad. En esta ocasión, el Comité³⁰⁹ enumeró por primera vez las alteraciones cardiacas consideradas "de riesgo" de EB en las que estaba indicada la administración de profilaxis antibiótica: cardiopatías congénitas, valvulopatía adquirida (fiebre reumática), estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, prolapso de la válvula mitral con insuficiencia mitral y prótesis valvulares. La presencia de un defecto en el *septum secundum* no se consideró una cardiopatía congénita "de riesgo". En relación al prolapso de la válvula mitral, la AHA³⁰⁹ afirmó que esta condición se asociaba a una incidencia relativamente baja de EB, por lo que el empleo de profilaxis en estos pacientes estaba sujeto a controversia. En los

enfermos sometidos a cirugía de arterias coronarias, los portadores de marcapasos, los dializados renales con derivaciones arterio-venosas y los hidrocefálicos con derivaciones ventrículo-atriales, tampoco se recomendó la administración de profilaxis antibiótica de EB, aunque se especificó que: *"Será el profesional médico u odontólogo el que decidirá finalmente si el paciente necesita recibir la profilaxis antibiótica"*³⁰⁹.

En las primeras recomendaciones sobre prevención de EB secundaria a manipulaciones odontológicas publicadas por la BSAC³¹³ en 1982, se consideraron pacientes "de riesgo" de EB los que tenían alteraciones en el endocardio por enfermedades congénitas o adquiridas, los que presentaban afectación de las válvulas cardíacas y los portadores de prótesis valvulares. Dos años más tarde, la AHA³¹⁰ aseguró que ciertos enfermos como los portadores de prótesis valvulares o derivaciones sistémico-pulmonares construidas quirúrgicamente presentaban mayor riesgo de EB que los que tenían otras alteraciones cardíacas. En esta ocasión, se comentó por primera vez la actitud a adoptar ante los pacientes anticoagulados con heparina o derivados dicumarínicos, que debían recibir la profilaxis antibiótica por vía intravenosa u oral, evitando la aplicación intramuscular por el riesgo de provocar hematomas³¹⁰.

En 1990, la AHA³¹¹ enumeró las alteraciones cardíacas que precisaban o no profilaxis antibiótica (Anexo-Tabla 1). Con respecto a los pacientes receptores de trasplante cardíaco, la AHA³¹¹ comentó brevemente que algunos médicos los consideraban "de riesgo" de EB y por lo tanto candidatos a la profilaxis ante determinadas manipulaciones. En el caso de los pacientes con disfunción renal grave, se sugirió obviar o modificar la segunda dosis de antibiótico (gentamicina o vancomicina) recogida en algunos regímenes³¹¹. Sobre la controversia en torno al prolapso de la válvula mitral, la BSAC³¹⁵ se pronunció por primera vez en 1990 a favor de la indicación de profilaxis sólo cuando el prolapso se asociaba a un soplo sistólico.

La intensa polémica que se originó en el Simposium Europeo celebrado en Lyon en 1994 en torno a la profilaxis de EB, suscitó que un grupo de expertos de índole internacional junto con el grupo de trabajo de enfermedades valvulares cardíacas de la ESC, elaboraran un protocolo de consenso que se publicó en 1995 basado en las recomendaciones sobre profilaxis de EB promulgadas por diferentes países³¹⁷. La ESC³¹⁷ definió las condiciones cardíacas que requerían profilaxis, estableciendo por primera vez un subgrupo de enfermedades catalogadas como de "alto riesgo" de EB que incluía las prótesis valvulares, las cardiopatías congénitas cianóticas y los episodios previos de EB

(Anexo-Tabla 2); también comentaron la controversia existente sobre la administración de profilaxis antibiótica en los casos de estenosis mitral sin incompetencia valvular³¹⁷.

En su última revisión publicada en 1997 sobre prevención de EB, la AHA³¹² adoptó una actitud más conservadora y diferente de la que había mantenido hasta entonces, al admitir que la incidencia de EB secundaria a manipulaciones médico-quirúrgicas en pacientes con anomalías cardíacas era baja. Por consiguiente, la indicación de profilaxis antibiótica estaría condicionada por varios factores como: el grado “de riesgo” de EB asociado a la anomalía cardíaca presente, la probabilidad de provocar una bacteriemia secundaria al procedimiento a realizar, las posibles reacciones adversas de los antibióticos recomendados, así como la relación coste/beneficio de los regímenes profilácticos³¹².

Entre las principales novedades incorporadas por la AHA³¹², destacamos la diferenciación de las alteraciones cardíacas en distintos niveles “de riesgo” de desarrollar una EB (como previamente había hecho la ESC en el Consenso Europeo de 1995), y en base a la morbi-mortalidad asociada (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de los pacientes “de riesgo” de endocarditis bacteriana según la Asociación Americana de Cardiología en 1997³¹².

PROFILAXIS RECOMENDADA EN:	PROFILAXIS NO RECOMENDADA EN:
<p>ALTO RIESGO DE EB</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prótesis valvulares -Episodios previos de EB -Cardiopatías congénitas cianóticas^a -Derivaciones o conductos sistémico-pulmonares contruidos quirúrgicamente <p>MODERADO RIESGO DE EB</p> <ul style="list-style-type: none"> -Defectos cardíacos estructurales^b -Valvulopatía adquirida (ej.: por enfermedad reumática) -Cardiomiopatía hipertrofica obstructiva -Prolapso de la válvula mitral con regurgitación y/o engrosamiento de las valvas 	<p>BAJO RIESGO DE EB</p> <ul style="list-style-type: none"> -Defecto del <i>septum secundum</i> aislado -Defectos cardíacos estructurales corregidos quirúrgicamente (después de 6 meses)^c -Cirugía previa de derivación de arterias coronarias -Murmillos cardíacos fisiológicos, funcionales o inocentes^d -Enfermedad de Kawasaki previa sin disfunción valvular -Fiebre reumática previa sin disfunción valvular -Marcapasos cardíacos o desfibriladores

a- Se incluyeron: anomalías ventriculares aisladas, transposición de grandes arterias y Tetralogía de Fallot; b- Se incluyeron: defecto del *septum* ventricular, válvula aórtica bicúspide, defecto del *septum primum*; *ductus arteriosus* y coartación de la aorta; c- Se incluyeron: defectos del *septum* atrial y ventricular, y *ductus arteriosus*; d- Si no se conoce la naturaleza exacta del murmullo se deberá solicitar opinión a un cardiólogo.

Con respecto a la controversia existente en los casos de prolapso de la válvula mitral, la AHA³¹² definió el perfil del paciente susceptible de profilaxis: varón mayor de 45 años que presenta regurgitación y/o engrosamiento de la válvula mitral. Si el paciente precisara tratamiento odontológico de urgencia y no se sabe si existe o no regurgitación

secundaria al prolapso, la AHA³¹² aconsejó administrar la profilaxis antibiótica. Sobre la presencia de murmullos cardiacos, la AHA³¹² puntualizó que mientras en los pacientes pediátricos la auscultación permitía definir claramente la presencia de un murmullo inocente, en la población adulta su diagnóstico precisaba de estudios complementarios –como una ecocardiografía– para confirmar la naturaleza del murmullo. Finalmente, la AHA³¹² reconoció por segunda vez, que muchos profesionales catalogaban indefinidamente a los receptores de trasplantes cardiacos como de “moderado riesgo” de EB, ya que eran pacientes particularmente proclives a desarrollar una disfunción valvular (especialmente durante los episodios de rechazo) y porque habitualmente recibían inmunosupresores, y por lo tanto constituían un colectivo susceptible de profilaxis antibiótica.

En las últimas recomendaciones propuestas por la ESC³¹⁸ en 2004, la clasificación de los pacientes "de riesgo" fue similar a la publicada previamente por la AHA³¹² en 1997. Para esta Sociedad³¹⁸, esta clasificación representa una recomendación de clase I (cuando existe evidencia y/o acuerdo general de que un tratamiento determinado o un enfoque diagnóstico es beneficioso, útil o eficaz) con un nivel de evidencia C (cuando existe una opinión consensuada de expertos basada en ensayos o experiencias clínicas). Como primicia, la ESC³¹⁸ añadió varias condiciones susceptibles de profilaxis antibiótica denominadas "no cardiacas": las que promueven la aparición de vegetaciones trombóticas no bacterianas, las que comprometen las funciones inmunológicas del hospedador y/o los mecanismos de defensa locales no inmunes, y la edad avanzada.

Recientemente, la BSC y el RCP³¹⁹ han señalado que el riesgo de aparición de una EB varía según la anomalía cardiaca de base, y que en el caso de las enfermedades cardiacas congénitas dependerá de la repercusión hemodinámica de la condición y de si el tratamiento quirúrgico es paliativo o definitivo. Para reflejar estas diferencias en la susceptibilidad frente a la EB, estos expertos establecieron 3 grupos de riesgo (Tabla 7). Las principales diferencias detectadas en la clasificación de los pacientes "de riesgo" con respecto a la publicada previamente por la AHA³¹² y la ESC³¹⁸ son: que el prolapso de la válvula mitral con regurgitación y/o engrosamiento de las valvas se incorporó al grupo de "alto riesgo", y que se aconsejó la profilaxis hasta 12 meses después del cierre mediante catéter ASD/PFO de defectos del *septum secundum* aislado y únicamente durante los 6 primeros meses después de un trasplante de corazón y/o pulmón³¹⁹.

Tabla 7. Clasificación de los pacientes “de riesgo” de endocarditis bacteriana según la Sociedad Británica de Cardiología y el Real Colegio de Médicos de Londres en 2004³¹⁹.

<p>ALTO RIESGO DE EB (INDICACIÓN DE PROFILAXIS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Prótesis valvulares -Episodios previos de EB -Cardiopatías congénitas cianóticas -Transposición de grandes arterias -Tetralogía de Fallot -Defecto de Gerbode -Derivaciones o conductos sistémico-pulmonares construidos quirúrgicamente -Prolapso de la válvula mitral con repercusión clínica^a
<p>MODERADO RIESGO DE EB (INDICACIÓN DE PROFILAXIS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Valvulopatía adquirida (ej.: por enfermedad reumática) -Estenosis aórtica -Regurgitación aórtica -Regurgitación mitral -Defectos cardíacos estructurales^b -Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva -Membrana subaórtica
<p>BAJO RIESGO DE EB (NO INDICACIÓN DE PROFILAXIS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Estenosis pulmonar -Defectos cardíacos estructurales corregidos quirúrgicamente^c -Procedimiento Post Montan o Mustard sin murmullo o defecto residual -Defecto del <i>septum secundum</i> aislado^d -Cirugía previa de derivación de arterias coronarias -Prolapso de la válvula mitral sin regurgitación -Murmillos cardíacos inocentes^e -Marcapasos cardíacos o desfibriladores^f -Implantación de prótesis endovascular en arterias coronarias -Trasplante de corazón y/o pulmón^g

a- Presencia de regurgitación de la válvula mitral y/o engrosamiento de las valvas; b- Se incluyeron: defecto del *septum* ventricular, válvula aórtica bicúspide, defecto del *septum primum*; *ductus arteriosus*, reemplazo de la raíz aórtica, coartación de la aorta, aneurisma del *septum* atrial y foramen oval; c- Se incluyeron: defecto del *septum* atrial, defecto del *septum* ventricular y *ductus arteriosus*; d- Se recomendó la profilaxis antibiótica hasta 12 meses después del cierre con un catéter ASD/PFO; e- Si no se conoce la naturaleza exacta del murmullo se solicitará opinión a un cardiólogo; en situaciones de emergencia, aunque se desconozcan las posibles repercusiones del murmullo, se podrá administrar la profilaxis ante determinados procedimientos odontológicos; f- Con excepción de los pacientes considerados de “moderado o alto riesgo” de endocarditis bacteriana, en los que estará indicada la profilaxis; g- Se recomendó la profilaxis antibiótica en los 6 primeros meses después de la cirugía.

Como novedad, se aconsejó que todos los pacientes “de riesgo” de EB dispongan de un carné en el que figure: el tipo de lesión cardíaca que padece el portador, el grado de riesgo de desarrollar una EB, si tiene antecedentes de alergia a las penicilinas, el régimen profiláctico que debería recibir, así como el nombre y número de teléfono de su cardiólogo³¹⁹.

1.4.2. PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS “DE RIESGO”

En 1960 la AHA³⁰⁶ señaló que los procedimientos odontológicos en los que estaba indicada la profilaxis eran las exodoncias y las manipulaciones gingivales. Este Comité³⁰⁶ puntualizó, que estos tratamientos ocasionaban frecuentemente la aparición de "bacteriemias transitorias", siendo éstas de mayor intensidad en pacientes con infecciones intraorales. También admitieron, en base a investigaciones previas, que determinadas actividades como el cepillado dental o la masticación producían bacteriemias, aunque de escasa intensidad³⁰⁶.

En 1972, por primera vez se incorporó al panel de expertos de la AHA un odontólogo, el Dr. Dean Millard, y se admitió la importancia de un buen estado de salud oral para minimizar el riesgo de desarrollar una EB de etiología oral³⁰⁸. Se indicó la administración de profilaxis antibiótica antes de cualquier manipulación dental asociada a la aparición de bacteriemias, cuya prevalencia dependía de: la magnitud del procedimiento, la intensidad del trauma sobre los tejidos gingivales y la presencia de infección. En consecuencia, se aconsejó la profilaxis ante cualquier procedimiento odontológico que provocara sangrado gingival³⁰⁸. Cinco años más tarde, la AHA³⁰⁹ reconoció la imposibilidad de predecir cuáles eran las manipulaciones odontológicas responsables de provocar una EB. Entre los tratamientos asociados a sangrado gingival y por lo tanto susceptibles de profilaxis antibiótica se incluyó la tartrectomía, y entre los procedimientos no indicativos de profilaxis se consideraron el ajuste de aparatos de ortodoncia y la exfoliación de dientes temporales³⁰⁹.

En las primeras recomendaciones sobre prevención de EB publicadas por la BSAC³¹³ en 1982, la administración de profilaxis se recomendó exclusivamente ante exodoncias, raspajes y alisados radiculares, y cirugía periodontal. En 1984, la AHA³¹⁰ ratificó que determinadas manipulaciones dentales como las exodoncias se asociaban con mayor frecuencia que otros tratamientos a la aparición de "bacteriemias significativas". Sin embargo, en 1990, la AHA³¹¹ señaló que las bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos eran "transitorias", ya que no persistían más de 15 minutos después de finalizar la manipulación. No obstante, este Comité³¹¹ reiteró la importancia de mantener un óptimo estado de salud oral en los pacientes considerados "de riesgo" de EB. En este sentido, instó a los odontólogos para que minimizaran la inflamación gingival en estos pacientes antes de efectuarles cualquier tratamiento dental, mediante la instrucción en técnicas de higiene oral (cepillado, hilo de seda, y colutorios de flúor y clorhexidina) y la

realización de una tartrectomía previa. Curiosamente, la AHA³¹¹ también comentó con respecto a los pacientes edéntulos, la necesidad de controlar el ajuste de las prótesis dentales, ya que existía la posibilidad de desarrollar bacteriemias secundarias a ulceraciones en la mucosa oral por prótesis mal ajustadas. Por su parte, la BSAC³¹⁶ desaconsejó por primera vez en 1992 la práctica de inyecciones intraligamentosas en pacientes considerados “de riesgo” de EB.

En 1995, la ESC³¹⁷ declaró que el tratamiento odontológico constituía el principal factor de riesgo de EB, por lo que todas las manipulaciones debían practicarse bajo profilaxis antibiótica, a excepción de las obturaciones superficiales y las preparaciones protésicas supragingivales. Sin embargo, reconoció que aunque las manipulaciones dentales “de riesgo” conllevaban una elevada prevalencia de bacteriemias, ésto no significaba que predijeran el riesgo de desarrollar una EB. En este sentido, la duración del procedimiento podía representar un posible factor condicionante³¹⁷.

La AHA³¹², en sus últimas recomendaciones publicadas en 1997, enumeró los procedimientos odontológicos que precisaban profilaxis antibiótica y aquéllos en los que no era necesaria (Tabla 8).

Tabla 8. Procedimientos odontológicos y profilaxis antibiótica en pacientes de “alto y moderado riesgo” de endocarditis bacteriana, según la Asociación Americana de Cardiología en 1997³¹².

PROFILAXIS RECOMENDADA EN:	PROFILAXIS NO RECOMENDADA EN:
-Exodoncias	-Odontología restauradora (operatoria y prostodoncia) con o sin hilo retractor
-Manipulaciones periodontales ^a	-Inyecciones anestésicas no intraligamentosas
-Inserción de implantes y reimplantación de dientes avulsionados	-Inserción intracanal de postes y pernos
-Instrumentación endodóncica o cirugía periapical	-Colocación del dique de goma
-Depósito subgingival de antibióticos	-Retirada de puntos de sutura
-Colocación inicial de bandas de ortodoncia	-Colocación de aparatos removibles de prótesis u ortodoncia
-Inyecciones anestésicas intraligamentosas	-Toma de impresiones intraorales
-Tartrectomías de dientes o implantes ^b	-Fluoraciones
	-Radiografías intraorales
	-Ajuste de aparatos de ortodoncia
	-Exfoliación de dientes temporales

a- Se incluyeron: cirugía, raspaje y alisado radicular, sondaje y mantenimiento; b- Con la presencia anticipada de sangrado.

En general, al igual que en anteriores protocolos, se recomendó la profilaxis antibiótica previa a manipulaciones dentales asociadas a sangrado, y por el contrario no se aconsejó ante procedimientos de Odontología restauradora (asociada o no a retracción gingival), colocación de dique de goma y remoción de puntos de sutura. Aunque previamente se había admitido la posibilidad de desarrollar bacteriemias secundarias a úlceras traumáticas provocadas por prótesis mal ajustadas, según la AHA³¹² la profilaxis no estaría indicada en pacientes edéntulos durante la elaboración de las prótesis completas.

Coincidiendo con recomendaciones previas^{312,316,317}, la ESC³¹⁸ aconsejó de nuevo en 2004 la profilaxis antibiótica ante *"tratamientos odontológicos que causen trauma gingival o mucoso"*. Por el contrario, la SBC y el RCP³¹⁹ han modificado en un informe reciente algunos aspectos sobre las bacteriemias de origen oral, apoyándose en nuevas investigaciones: en primer lugar, descartaron el concepto de *"procedimientos que inducen sangrado"* como criterio para la indicación de profilaxis antibiótica en pacientes "de riesgo" de EB; además reevaluaron la definición de *"bacteriemia significativa"*, que en su nueva interpretación representa *"la bacteriemia secundaria a una manipulación dental que es estadísticamente significativa con respecto a la bacteriemia presente en condiciones basales (previa a cualquier manipulación)"*. Considerando estas nuevas aportaciones, la indicación de profilaxis abarcó no sólo procedimientos quirúrgicos como exodoncias o colgajos mucoperiósticos, sino también otras manipulaciones menos cruentas como la colocación de un dique de goma, matrices, cuñas o hilos retractores (Tabla 9). Aunque este Comité³¹⁹ asumió la aparición de bacteriemias secundarias a actividades consideradas "fisiológicas" (como el cepillado de dientes), también reconoció la imposibilidad de aplicar la profilaxis ante este tipo de prácticas, debido al elevado riesgo de potenciar la aparición de resistencias bacterianas.

Tabla 9. Procedimientos odontológicos y profilaxis antibiótica en pacientes de “alto y moderado riesgo” de endocarditis bacteriana según la Sociedad Británica de Cardiología y el Real Colegio de Médicos de Londres en 2004³¹⁹.

TIPO DE MANIPULACIÓN	PROFILAXIS RECOMENDADA EN:	PROFILAXIS NO RECOMENDADA EN:
CIRUGÍA ORAL	-Exodoncia simple -Exodoncia múltiple -Colgajo mucoperióstico para acceder al diente o lesión -Inserción de implantes (colgajo mucoperióstico)	-Incisión y drenaje de un absceso -Biopsia -Inserción de implantes (acceso transmucoso) -Exfoliación de dientes deciduos -Remoción de puntos de sutura -Remoción de apósitos quirúrgicos
PERIODONCIA	-Cirugía periodontal -Gingivectomía -Curetaje radicular ^a -Alisado radicular (similar al curetaje) -Colocación de antibióticos en el surco gingival ^b -Pulido con copa de goma -Irrigación oral con agua	-Pulido con chorro de aire
ENDODONCIA	-Instrumentación del canal radicular por debajo del ápice -Reimplantación de dientes avulsionados ^c	-Instrumentación del canal radicular (sin sobrepasar el ápice) -Pulpotomía de molares temporales -Pulpotomía de molares permanentes ^d
ORTODONCIA	-Colocación de separaciones interproximales -Exposición de dientes incluidos	-Colocación y cementado de bandas -Retirada de bandas -Ajuste de aparatología fija -Toma de impresiones de alginato
ODONTOLOGÍA CONSERVADORA	-Colocación de dique de goma -Colocación de matriz y cuña de madera -Colocación de hilo retractor	-Fresado a baja y alta velocidad (sin dique de goma)
ODONTOLOGÍA PREVENTIVA		-Selladores de fosas y fisuras -Aplicación de flúor
TÉCNICAS DE ANESTESIA	-Local intraligamentosa	-Local infiltrativa -Local troncular -General con intubación oral -General con intubación nasal -General con máscara laríngea
TÉCNICAS DE EXPLORACIÓN	-Sondaje periodontal	-Exploración dental con espejo y sonda
TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO	-Sialografía	-Radiografías intraorales -Radiografías extraorales

a- Tanto supra como subgingival, con instrumentación manual o ultrasonidos; b- Aunque no existen investigaciones al respecto, esta manipulación es muy similar a la colocación del hilo retractor; c- La profilaxis antibiótica se podrá administrar hasta 2 horas después de la reimplantación dentaria; d- Aunque no existen investigaciones al respecto, esta manipulación es similar a la pulpotomía de molares temporales.

1.4.3. TÉCNICA ANESTÉSICA

En 1960, la AHA³⁰⁶ recomendó la administración de profilaxis antibiótica ante cualquier intervención quirúrgica (incluidas las del territorio orofacial) practicada bajo anestesia general en pacientes considerados “de riesgo” de EB; sin embargo, en los protocolos publicados posteriormente por la AHA no se recogen observaciones específicas en base al tipo de anestesia utilizada³⁰⁷⁻³¹².

Por el contrario, la BSAC³¹³ puntualizó por primera vez en 1982, que cuando el tratamiento odontológico se efectuara bajo anestesia general se aplicarían protocolos profilácticos especiales, considerando además que: *“Si los pacientes que iban a someterse a anestesia general eran portadores de prótesis valvulares, y/o tenían alergia a la penicilina, y/o habían recibido tratamiento prolongado con penicilina, y/o habían tenido episodios previos de EB, debían tratar sus problemas odontológicos en el ámbito hospitalario”*. La BSAC³¹⁴⁻³¹⁶ ha mantenido desde entonces esta actitud en todos sus protocolos sobre prevención de EB; la ESC³¹⁷ en 1995 también incluyó la técnica anestésica entre los factores a tener en cuenta en la elección del régimen profiláctico. En las recomendaciones recientemente publicadas por la BSC y el RCP³¹⁹ se incluyeron pautas de profilaxis específicas para procedimientos odontológicos efectuados bajo anestesia general.

1.4.4. ANTIBIÓTICOS DE ELECCIÓN, DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En 1960, la AHA³⁰⁶ se mostró partidaria de administrar el antibiótico desde 24-48 horas antes del procedimiento odontológico, incluso en ausencia de infecciones intraorales, para disminuir la intensidad de las bacteriemias post-manipulación; no obstante, condicionados por el problema de la resistencia bacteriana, se sugirió que la profilaxis también podría aplicarse sólo inmediatamente antes de la manipulación; según este Comité, la elección de uno u otro régimen dependerá del criterio del médico, que deberá evaluar la probabilidad de infección para decidir si está indicada o no la prescripción de antibióticos los días previos al tratamiento dental. En contra de las recomendaciones publicadas en 1955⁹³, aunque la penicilina continuaba representando el antibiótico de elección, se excluyeron los protocolos exclusivamente orales en favor de la administración intramuscular; la pauta de profilaxis consistió en varias inyecciones de penicilina desde 2 días antes hasta 2 días después de la sesión de tratamiento odontológico; también se elaboró un régimen profiláctico combinado, intramuscular-oral (Anexo-Tabla 3). Como primicia, la AHA³⁰⁶ recomendó eritromicina en pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina, en dosis orales de 250 mg 4 veces al día (para adultos y niños mayores); en niños pequeños, la dosis de eritromicina era de 20 mg/Kg de peso al día dividida en 3 ó 4 tomas, no excediendo de un gramo diario³⁰⁶.

Contraviniendo la propuesta publicada en 1960³⁰⁶, la AHA³⁰⁷ ratificó en 1965, que la profilaxis debía administrarse sólo inmediatamente antes de la manipulación dental y los días posteriores, eliminando por lo tanto su aplicación en los días previos al tratamiento. Esta nueva actitud se fundamentó en argumentos como: que la penicilina no esterilizaba los focos apicales, y que su empleo excesivo provocaba la selección de una flora oral resistente a este beta-lactámico. La finalidad de la profilaxis antibiótica era prevenir la bacteriemia secundaria a procedimientos dentales o reducir su magnitud y duración, así como eliminar las bacterias que se hubiesen implantado en las válvulas cardíacas, antes de la formación de la lesión vegetante; consecuentemente, la AHA³⁰⁷ redujo el régimen parenteral a una única inyección de varias penicilinas previa a la manipulación dental; para los casos en los que se contaba con la completa colaboración del paciente, se planteó un régimen exclusivamente oral, que consistía en varias dosis de penicilina el día de la manipulación y los 2 días siguientes (Anexo-Tabla 4); en los pacientes alérgicos a la penicilina, se reafirmó el protocolo con eritromicina propuesto con anterioridad³⁰⁷.

Con respecto al protocolo publicado por la AHA³⁰⁸ en 1972, sus principales aportaciones fueron: el incremento de las dosis iniciales de penicilina y eritromicina administradas por vía oral, y el empleo de eritromicina en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con penicilina, ya que en su flora oral podía existir un predominio de *Streptococcus viridans* resistentes a este beta-lactámico³⁰⁸ (Anexo-Tabla 5).

Cinco años después, la AHA³⁰⁹ planteó aumentar aún más la dosis inicial de antibiótico para alcanzar concentraciones séricas más elevadas en el momento en el que el microorganismo accediera al torrente circulatorio. La AHA nuevamente abogó por el régimen parenteral, sobre todo en los pacientes considerados de "alto riesgo" de EB, como los portadores de prótesis valvulares. En esta ocasión, elaboró 2 regímenes (Anexo-Tabla 6): el A, basado en el empleo de penicilina (para alérgicos a la penicilina recomendaba eritromicina) de aplicación parenteral-oral o exclusivamente oral, y el B, en el que asoció penicilina y estreptomina (para los alérgicos a la penicilina, vancomicina y eritromicina) de aplicación parenteral-oral; este último protocolo se reservaba para pacientes portadores de prótesis valvulares, aunque aquéllos que presentaran un buen estado de salud oral podían recibir el régimen de profilaxis por vía oral ante determinados procedimientos odontológicos no quirúrgicos³⁰⁹.

A diferencia de la AHA, la BSAC³¹³ en sus primeras recomendaciones publicadas en 1982, desarrolló un único régimen profiláctico para todos los pacientes considerados "de riesgo" de EB (incluyendo los portadores de prótesis valvulares) que consistió en la administración de una única dosis de amoxicilina antes de la manipulación dental (Anexo-Tabla 7). La BSAC³¹³ sustituyó la penicilina V (recomendada previamente por la AHA³⁰⁹) por la amoxicilina, porque sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas eran más favorables. En pacientes alérgicos a la penicilina, el antibiótico de elección continuó siendo la eritromicina (sal de estearato); según la BSAC³¹³, este macrólido, en contraste con la amoxicilina, presentaba una menor actividad frente a algunas especies estreptocócicas aisladas en la cavidad oral y se absorbía peor después de una única dosis oral, por lo que propuso la administración de una segunda dosis 6 horas después de finalizar la manipulación odontológica. En niños menores de 5 años y en los de 5-10 años se aplicarían respectivamente la cuarta parte y la mitad de las dosis recomendadas para los adultos. A diferencia de la AHA³⁰⁹, en pacientes que iban a someterse a tratamiento odontológico bajo anestesia general, la BSAC³¹³ planteó un régimen combinado intramuscular-oral (Anexo-Tabla 7). Para los casos que debían ser tratados en ámbito hospitalario, se promulgaron regímenes profilácticos especiales basados en la asociación de

amoxicilina y gentamicina, y para aquéllos que no podían recibir penicilina, combinando vancomicina y gentamicina (Anexo-Tabla 7); para niños menores de 10 años, la dosis de amoxicilina sería la mitad de la dosis del adulto, la de gentamicina 2 mg/Kg de peso y la de vancomicina 20 mg/Kg de peso³¹³.

En el protocolo publicado en 1984, la AHA³¹⁰ redujo la posología del antibiótico una vez finalizado el tratamiento odontológico, aconsejando la administración de penicilina V antes de la manipulación dental y una segunda dosis 6 horas después de la primera. Para los pacientes en los que no era posible utilizar la vía oral, se propuso la administración intramuscular de penicilina G antes del procedimiento y 6 horas más tarde (Anexo-Tabla 8). Este Comité³¹⁰ mostró una clara preferencia por el empleo de la vía parenteral en los pacientes de "alto riesgo" de EB (portadores de prótesis valvulares o con derivaciones sistémico-pulmonares construidas quirúrgicamente); para ellos, la AHA³¹⁰ elaboró un régimen especial que consistía en la asociación de ampicilina y gentamicina por vía intramuscular o intravenosa, junto a una segunda dosis de penicilina V por vía oral; para los alérgicos a la penicilina se recomendó vancomicina intravenosa, como ya se había señalado en protocolos anteriores, pero obviando la segunda dosis de eritromicina³¹⁰ (Anexo-Tabla 8).

En 1986, la BSAC³¹⁴ sugirió que la administración de vancomicina debía efectuarse en infusión intravenosa lenta durante 60 minutos (en vez de los 30 minutos recomendados previamente), para minimizar el riesgo de reacciones adversas como episodios hipotensivos originados por la liberación de histamina. Se elaboraron 2 regímenes orales para pacientes no portadores de prótesis valvulares sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general, que constituyeron una alternativa al régimen parenteral propuesto con anterioridad: el primero se basó en la administración de amoxicilina antes de la inducción anestésica seguida de una segunda dosis en el post-operatorio inmediato; el segundo consistió en la asociación de amoxicilina y probenecid administrados antes de la anestesia (Anexo-Tabla 9). Por primera vez, la BSAC³¹⁴ –al igual que la AHA³¹⁰ en 1984– diferenció a los portadores de prótesis valvulares de los restantes pacientes considerados "de riesgo" de EB, proponiendo para ellos regímenes profilácticos específicos por vía oral ante tratamientos odontológicos efectuados bajo anestesia local (Anexo-Tabla 9).

Contraviniendo las recomendaciones de la BSAC³¹⁴, la AHA³¹¹ continuó apoyando en 1990 los regímenes basados en 2 dosis. Entre las novedades introducidas en este protocolo destacaba la incorporación de la amoxicilina como antibiótico de elección para todos los

grupos “de riesgo” de EB (Anexo-Tabla 10) –actitud adoptada previamente por la BSAC³¹³ en 1982–. Según la AHA³¹¹, la amoxicilina, la ampicilina y la penicilina mostraban una eficacia similar *in vitro* contra *Streptococcus* alfa-hemolíticos, aunque la amoxicilina al absorberse mejor en el tracto gastrointestinal alcanzaba concentraciones séricas más elevadas. No obstante, también defendieron la administración profiláctica de penicilina V como una alternativa adecuada ante manipulaciones dentales. En los pacientes alérgicos a la penicilina, la eritromicina persistía como el antibiótico de elección en sus formulaciones de sal de etilsuccinato o de estearato, administradas 2 horas antes de la manipulación para garantizar concentraciones séricas elevadas. Por primera vez, la AHA³¹¹ recomendó la administración de hidrocloreuro de clindamicina en los pacientes con intolerancia a penicilina y a eritromicina (Anexo-Tabla 10). Para pacientes que no podían recibir medicación por vía oral, la AHA³¹¹ elaboró varios regímenes alternativos al protocolo estándar aplicables por vía parenteral, proponiendo como antibióticos de elección la ampicilina sódica (en no alérgicos a la penicilina) y el fosfato de clindamicina (en alérgicos a la penicilina) (Anexo-Tabla 11). A diferencia de protocolos anteriores³¹⁰, la AHA³¹¹ recomendó la aplicación del régimen estándar en los pacientes portadores de prótesis valvulares y en otros considerados de “alto riesgo” de EB (con historia previa de EB o portadores de derivaciones sistémico-pulmonares construidas quirúrgicamente); sin embargo, asumiendo que algunos profesionales preferían la profilaxis parenteral, el Comité³¹¹ también ideó un régimen parenteral especial para este tipo de pacientes (Anexo-Tabla 11).

El protocolo profiláctico recomendado por la BSAC³¹⁵ en 1990 fue similar al publicado previamente en 1986³¹⁴, aunque con una nueva incorporación: debido a la elevada prevalencia de efectos indeseables gastrointestinales provocados por la eritromicina y apoyándose en las recomendaciones promulgadas en 1984 por el Comité Suizo de expertos en prevención de EB³²⁰, la BSAC³¹⁵ sugirió como alternativa para pacientes alérgicos a la penicilina la administración de una dosis única de 600 mg de clindamicina por vía oral 1 hora antes de la manipulación; para niños menores de 10 años, la dosis de clindamicina sería de 6 mg/Kg de peso³¹⁵.

En 1992, la BSAC³¹⁶ reemplazó definitivamente la eritromicina por clindamicina en los pacientes alérgicos a la penicilina, modificando la dosis administrada inicialmente en niños por la de 300 mg para aquéllos con edades comprendidas entre los 5 y los 10 años, y por la de 150 mg para los menores de 5 años (Anexo-Tabla 12). Debido a la elevada prevalencia de efectos adversos asociados al uso de vancomicina y a la duración

prolongada de su administración (alrededor de 100 minutos), la BSAC³¹⁶ elaboró 2 regímenes alternativos para los pacientes de "alto riesgo" de EB alérgicos a la penicilina y tratados en ámbito hospitalario: uno basado en la asociación de teicoplanina y gentamicina por vía intravenosa (en niños menores de 14 años las dosis eran 6 mg de teicoplanina/Kg de peso y 2 mg de gentamicina/Kg de peso); y el otro, consistía en la infusión intravenosa de clindamicina con una segunda dosis 6 horas después de la primera. Finalmente, en los pacientes sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general, la BSAC³¹⁶ puntualizó que la profilaxis con amoxicilina debía aplicarse por vía intravenosa en vez de intramuscular, especialmente en niños (Anexo-Tabla 12).

En 1995, la Sociedad Europea de Cardiología³¹⁷ efectuó una revisión crítica de los protocolos de profilaxis elaborados por diferentes Comités Nacionales, observando claras diferencias entre unos países y otros, aunque todos incluían un régimen simple o estándar, y otro más complejo aplicable en condiciones especiales. En líneas generales, las recomendaciones estándar consistían en la administración por vía oral de una dosis única de antibiótico, que en la mayoría de los países era amoxicilina; algunas Sociedades recomendaban la aplicación de una segunda dosis, especialmente en pacientes considerados de "alto riesgo" de EB. En los alérgicos a los beta-lactámicos, la clindamicina representaba el antibiótico de elección, en dosis que oscilaban entre 300 y 600 mg, aunque en países como Holanda y Francia se recomendaban otros antibióticos como eritromicina o pristinamicina (Anexo-Tabla 13). Los regímenes más complejos se fundamentaban en el efecto sinérgico y prolongado que proporcionaban varias dosis de diferentes antibióticos con el fin de ampliar el margen de seguridad en situaciones especiales; en el análisis realizado por el Comité Europeo³¹⁷, se determinó que en la mayoría de los protocolos se recomendaba ampicilina o amoxicilina en infusión intravenosa seguida de una segunda dosis por vía oral 6 horas más tarde, apreciándose pequeñas diferencias en relación a las dosis utilizadas; mientras que en algunos países no se empleaban los aminoglucósidos, en otros se recomendaban en pacientes considerados de "alto riesgo" de EB; el antibiótico de elección para pacientes alérgicos a la penicilina empleado con más frecuencia era la vancomicina en infusión intravenosa; para algunas Sociedades, la teicoplanina y la clindamicina representaban posibles alternativas antimicrobianas³¹⁷ (Anexo-Tabla 14).

Según la ESC³¹⁷, la elección del régimen profiláctico más apropiado debía realizarse en base a: la condición cardíaca definida de "riesgo" de EB, el tipo, magnitud y duración del procedimiento odontológico, así como la modalidad de anestesia utilizada (local o general). Consecuentemente, consideraron la conveniencia de individualizar la pauta de

profilaxis antibiótica en determinadas situaciones. El régimen oral propuesto por la ESC³¹⁷ consistía en la administración de amoxicilina o clindamicina (en pacientes alérgicos a penicilina), mientras que en el régimen parenteral se recomendaba la combinación de amoxicilina o ampicilina con gentamicina y una segunda dosis de amoxicilina por vía oral 6 horas más tarde. En los pacientes alérgicos a la penicilina, se recomendó asociar vancomicina y gentamicina, aplicando una segunda inyección de vancomicina en infusión intravenosa 12 horas después de la primera dosis³¹⁷ (Anexo-Tabla 15).

El protocolo profiláctico actualmente recomendado por la AHA³¹² fue publicado en 1997 y se detalla en la Tabla 10; se basa en una única dosis de amoxicilina administrada por vía oral 1 hora antes del procedimiento. Con respecto al régimen anterior, la dosis de amoxicilina se redujo de 3 a 2 g, al confirmarse que esta posología proporcionaba niveles séricos adecuados del fármaco, que persistían durante varias horas, y causaba menos efectos adversos gastrointestinales. Corroborando una actitud que ya había sido adoptada por otras Sociedades varios años antes³¹³⁻³¹⁶, en sus últimas recomendaciones este Comité³¹² reconoció que la aplicación de una segunda dosis de antibiótico era innecesaria, ya que los niveles séricos del fármaco superaban las concentraciones mínimas inhibitorias de muchos *Streptococcus* spp. orales y la actividad antimicrobiana de la amoxicilina era prolongada (6 a 14 horas). En los pacientes alérgicos a la penicilina, los antibióticos de elección eran clindamicina, cefalosporinas (cefalexina o cefadroxilo) y macrólidos (azitromicina o claritromicina), aunque la AHA³¹² puntualizó que las cefalosporinas debían evitarse en pacientes con hipersensibilidad de tipo I a la penicilina. Para los pacientes incapaces de ingerir la medicación o con problemas de absorción gastrointestinal (independientemente de la categoría "de riesgo" de EB), la AHA³¹² elaboró un régimen basado en el uso de ampicilina por vía intramuscular o intravenosa 30 minutos antes de la manipulación. En los pacientes alérgicos a la penicilina en los que estaba indicada la administración parenteral del antibiótico, se recomendó el fosfato de clindamicina, y para aquéllos que no presentaban hipersensibilidad de tipo I, la cefazolina. Aunque se abandonó la eritromicina por sus importantes complicaciones gastrointestinales y sus especiales características farmacocinéticas, la AHA³¹² señaló que: *“Los odontólogos que estuvieran habituados a prescribir con éxito este antibiótico con carácter profiláctico podían continuar utilizándolo”*.

Como primicia, la AHA³¹² sugirió que si en el curso de un tratamiento odontológico donde no estaba indicada la administración de profilaxis aparecía sangrado espontáneo, el antibiótico podía administrarse hasta 2 horas después de iniciada la manipulación, ya que

la eficacia de esta recomendación se había demostrado en estudios de experimentación animal²⁸³.

Tabla 10. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1997³¹².

RÉGIMEN ESTÁNDAR (ORAL)	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	ALÉRGICOS A LA PENICILINA
ADULTOS 2 g de amoxicilina 1 h antes del tto NIÑOS 50 mg/Kg de peso de amoxicilina 1 h antes del tto	ADULTOS A) 600 mg de clindamicina 1 h antes del tto B) 2 g de cefalexina o de cefadroxilo 1 h antes del tto ^a C) 500 mg de azitromicina o de claritromicina 1 h antes del tto NIÑOS A) 20 mg/Kg de peso de clindamicina 1 h antes del tto B) 50 mg/Kg de peso de cefalexina o de cefadroxilo 1 h antes del tto ^a C) 15 mg/Kg de peso de azitromicina o de claritromicina 1 h antes del tto
RÉGIMEN PARENTERAL ^b	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	ALÉRGICOS A LA PENICILINA
ADULTOS 2 g de ampilina (im o iv) 30 min antes del tto NIÑOS 50 mg/Kg de peso de ampilina (im o iv) 30 min antes del tto	ADULTOS A) 600 mg de clindamicina (iv) 30 min antes del tto B) 1 g de cefazolina (im o iv) 30 min antes del tto NIÑOS A) 20 mg/Kg de peso de clindamicina (iv) 30 min antes del tto B) 25 mg/Kg de peso de cefazolina (im o iv) 30 min antes del tto

tto= tratamiento; min= minutos; h= hora; im= intramuscular; iv=intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Las cefalosporinas no se administrarán en sujetos con reacciones de hipersensibilidad inmediata a la penicilina (urticaria, angioedema o anafilaxis); b- Este protocolo se aplicará en pacientes incapaces de recibir la medicación por vía oral; la dosis total en los niños no podrá exceder la dosis del adulto.

En 2004, la ESC³¹⁸ publicó sus últimas recomendaciones sobre profilaxis de EB que son muy parecidas a las de la AHA de 1997³¹², con la excepción de que en los pacientes alérgicos a la penicilina se eliminó la posibilidad de administrar cefalosporinas (Tabla 11).

Tabla 11. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología en 2004³¹⁸.

RÉGIMEN ESTÁNDAR (ORAL)	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	ALÉRGICOS A LA PENICILINA
ADULTOS 2 g de amoxicilina 1 h antes del tto NIÑOS 50 mg/Kg de peso de amoxicilina 1 h antes del tto	ADULTOS A) 600 mg de clindamicina 1 h antes del tto B) 500 mg de azitromicina o de claritromicina 1 h antes del tto NIÑOS A) 20 mg/Kg de peso de clindamicina 1 h antes del tto B) 15 mg/Kg de peso de azitromicina o de claritromicina 1 h antes del tto
RÉGIMEN PARENTERAL ^a	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
ADULTOS 2 g de ampicilina o de amoxicilina (iv) 30-60 min antes del tto NIÑOS 50 mg/Kg de peso de ampicilina (iv) 30-60 min antes del tto	

tto= tratamiento; min= minutos; h= hora; iv=intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Este protocolo se aplicará en pacientes incapaces de recibir la medicación por vía oral.

El último protocolo profiláctico de EB secundaria a manipulaciones dentales ha sido elaborado por la BSC y el RCP de Londres³¹⁹; en este documento la profilaxis se reserva para los pacientes con cardiopatías incluidas en las categorías de “alto y moderado riesgo” de EB, y los regímenes profilácticos varían en función del tipo de anestesia empleada; así, para los procedimientos realizados bajo anestesia local se aplicarán pautas de profilaxis orales y para los efectuados bajo anestesia general regímenes parenterales³¹⁹(Tablas 12 y 13).

Tabla 12. Protocolo profiláctico oral de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas efectuadas bajo anestesia local, recomendado por la Sociedad Británica de Cardiología y el Real Colegio de Médicos de Londres en 2004³¹⁹.

NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
ADULTOS 3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	NIÑOS MAYORES DE 10 AÑOS Dosis de adulto NIÑOS DE 5 A 10 AÑOS 1,5 g de amoxicilina 1 h antes del tto NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS 750 mg de amoxicilina 1 h antes del tto
ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a	
ADULTOS 600 mg de clindamicina 1 h antes del tto	NIÑOS MAYORES DE 10 AÑOS Dosis de adulto NIÑOS DE 5 A 10 AÑOS 300 mg de clindamicina 1 h antes del tto NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS 150 mg de clindamicina 1 h antes del tto
NO PUEDEN RECIBIR MEDICACIÓN EN COMPRIMIDOS ^b	
ADULTOS 500 mg de azitromicina 1 h antes del tto	NIÑOS MAYORES DE 10 AÑOS Dosis de adulto NIÑOS DE 5 A 10 AÑOS 300 mg de azitromicina 1 h antes del tto NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS 200 mg de azitromicina 1 h antes del tto

h= hora; tto= tratamiento; mg= miligramo; g= gramo.

a- Se aplicará este protocolo también en pacientes que recibieron penicilina u otro beta-lactámico en más de 1 ocasión en el mes previo; b- En Gran Bretaña, no se dispone de clindamicina en suspensión oral.

En contraste con las últimas recomendaciones de la AHA³¹², la BSC y el RCP³¹⁹ también elaboraron un régimen profiláctico especial para los pacientes portadores de prótesis valvulares y/o con episodios previos de EB (Tabla 14).

Tabla 13. Protocolo profiláctico parenteral de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas efectuadas bajo anestesia general, recomendado por la Sociedad Británica de Cardiología y el Real Colegio de Médicos de Londres en 2004³¹⁹.

NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
ADULTOS 2 g de amoxicilina o de ampicilina (iv) durante la inducción anestésica	NIÑOS MAYORES DE 10 AÑOS Dosis de adulto NIÑOS DE 5 A 10 AÑOS 500 mg de amoxicilina o de ampicilina (iv) durante la inducción anestésica NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS 250 mg de amoxicilina o de ampicilina (iv) durante la inducción anestésica
ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a	
ADULTOS 300 mg de clindamicina (iv en 10 min) durante la inducción anestésica 150 mg de clindamicina (oral o iv) 6 h después de la 1ª dosis	NIÑOS MAYORES DE 10 AÑOS Dosis de adulto NIÑOS DE 5-10 AÑOS 150 mg de clindamicina (iv en 10 min) durante la inducción anestésica NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS 75 mg de clindamicina (iv en 10 min) durante la inducción anestésica

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Se aplicará este protocolo también en pacientes que recibieron penicilina u otro beta-lactámico en más de 1 ocasión en el mes previo.

Tabla 14. Protocolo profiláctico parenteral de endocarditis bacteriana para pacientes portadores de prótesis valvulares y/o con episodios previos de EB ante manipulaciones odontológicas efectuadas bajo anestesia local o general, recomendado por la Sociedad Británica de Cardiología y el Real Colegio de Médicos de Londres en 2004³¹⁹.

NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
ADULTOS 2 g de amoxicilina + 1,5 mg/Kg de peso de gentamicina (iv) 30 min antes del tto 1 g de amoxicilina (oral o iv) 6 h después de la 1ª dosis	NIÑOS MAYORES DE 10 AÑOS Dosis de adulto NIÑOS MENORES DE 10 AÑOS 1 g de amoxicilina + 1,5 mg/Kg de peso de gentamicina (iv) 30 min antes del tto amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis
ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a	
ADULTOS 1 g de vancomicina (iv en 2 h) + 1,5 mg/Kg de peso de gentamicina (iv) antes del tto	NIÑOS MAYORES DE 10 AÑOS Dosis de adulto NIÑOS MENORES DE 10 AÑOS 20 mg/Kg de peso de vancomicina (iv en 2 h) + 1,5 mg/Kg de peso de gentamicina (iv) antes del tto

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Se aplicará este protocolo también en pacientes que recibieron penicilina u otro beta-lactámico en más de 1 ocasión en el mes previo.

1.4.5. ANTISÉPTICOS

En 1977, la AHA³⁰⁹ sugirió por primera vez efectuar la desinfección del surco gingival como complemento a la profilaxis antibiótica, aunque reclamó cautela en el uso de irrigadores orales en pacientes considerados "de riesgo" de EB, especialmente si presentaban hábitos de higiene oral deficientes. Esta actitud también fue adoptada por la BSAC³¹³ en 1982, cuando aconsejó el empleo de antisépticos en los márgenes gingivales previamente a la manipulación odontológica, como práctica adicional a la administración profiláctica de antibióticos.

En 1990, la AHA³¹¹ recomendó la aplicación de clorhexidina u otros antisépticos (povidona yodada o la combinación de yodo y glicerina) durante 3 a 5 minutos alrededor del diente –propuesta también defendida por la BSAC en aquellos momentos³¹⁵– antes de efectuar una exodoncia en pacientes considerados de "alto riesgo" de EB y/o con hábitos de higiene oral inadecuados. Dos años más tarde, la BSAC³¹⁶ especificó la forma de presentación y la concentración de la clorhexidina que debía emplearse antes de iniciar el procedimiento dental: en gel al 1% sobre el margen gingival o en colutorio al 0,2% durante 5 minutos.

En el Consenso Europeo de 1995³¹⁷ nuevamente se aconsejó la aplicación de antisépticos como complemento a la profilaxis antibiótica. En sus últimas recomendaciones de 1997, la AHA³¹² reconoció la necesidad de utilizar enjuagues con antisépticos (clorhexidina o povidona yodada) previamente a la manipulación odontológica, aunque desaconsejaron su aplicación mediante irrigadores gingivales, y su uso continuado con el fin de evitar la selección de microorganismos resistentes.

Paradójicamente, en los 2 últimos protocolos recientemente publicados sobre prevención de EB secundaria a manipulaciones odontológicas^{318,319}, no se hace referencia al empleo de antisépticos previamente al inicio de la manipulación.

1.4.6. SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

En 1977, la AHA³⁰⁹ declaró que en los pacientes sometidos a tratamiento prolongado con penicilina (como en los casos de fiebre reumática), el médico o el odontólogo podían elegir cualquier pauta del régimen "B" (basado en varias inyecciones de penicilina G y estreptomicina, combinadas con penicilina V por vía oral; o bien la combinación de vancomicina y eritromicina) o bien prescribir eritromicina por vía oral (Anexo-Tabla 6). En situaciones infrecuentes como un retraso de la cicatrización, se aconsejó administrar dosis adicionales de antibiótico, preferiblemente por vía parenteral. En el último párrafo de estas recomendaciones, la AHA³⁰⁹ advirtió: *"El Comité reconoce que es imposible elaborar recomendaciones específicas para todas las posibles situaciones clínicas. Por ello, los profesionales haciendo uso de su juicio clínico, deberán elegir el antibiótico(s) y determinar la duración de la pauta cuando se planteen circunstancias especiales. Es más, ya que la EB puede desarrollarse a pesar de la profilaxis antibiótica, el médico y el odontólogo deberán mantenerse en situación de alerta frente a cualquier hallazgo clínico inusual que aparezca después de la manipulación. Un diagnóstico temprano es importante para reducir complicaciones, secuelas y mortalidad"*. Finalmente, la AHA³¹² en sus últimas recomendaciones afirmó que si el paciente estaba recibiendo quimioterapia prolongada con antibióticos frecuentemente utilizados en los protocolos profilácticos, la actitud más prudente sería aplicar una pauta con un fármaco perteneciente a otra familia.

En las situaciones en las que se precisen varias sesiones de tratamiento odontológico, la BSAC³¹⁴ modificó en 1986 la actitud recomendada con anterioridad, confirmando que se podía aplicar la misma cobertura antibiótica aunque no hubiese transcurrido un mes desde la prescripción de la anterior, excepto en los pacientes alérgicos a la penicilina, en los que sería preferible reemplazar la eritromicina por vancomicina. A principios de la década de los 90, la AHA³¹¹ sugirió realizar el mayor número posible de procedimientos en cada visita y dejar transcurrir 7 días entre sesiones para reducir la posibilidad de desarrollar resistencias bacterianas; posteriormente, este Comité³¹² amplió el "periodo de descanso" entre sesiones a 9-14 días, con el propósito no sólo de minimizar la aparición de resistencias bacterianas sino también de permitir la repoblación de la cavidad oral con una flora sensible al antibiótico de elección. Finalmente, los expertos británicos³¹⁹ han propuesto recientemente dejar transcurrir 30 días antes de administrar la misma pauta de profilaxis, o bien utilizar 2 antibióticos diferentes en visitas alternas como por ejemplo, amoxicilina-clindamicina-amoxicilina y en los niños amoxicilina-azitromicina-amoxicilina; esta secuencia antibiótica se utilizaría

hasta finalizar el tratamiento odontológico y el intervalo de tiempo transcurrido entre sesiones podría ser inferior a un mes³¹⁹.

1.5. PROTOCOLOS DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS RECOMENDADOS EN ESPAÑA

1.5.1. UN SONDEO DE OPINIÓN ENTRE MÉDICOS, ODONTÓLOGOS Y PACIENTES

En el año 2000, nuestro grupo de investigación se propuso conocer las pautas de profilaxis antibiótica de EB recomendadas en diferentes centros sanitarios españoles³²¹. Para ello, un odontólogo preguntó en 50 Servicios de Cardiología y/o Medicina Interna seleccionados aleatoriamente y distribuidos por toda la geografía española la profilaxis que debía administrar a un hipotético paciente portador de una prótesis valvular mitral antes de efectuar una exodoncia; los resultados obtenidos demostraron que sólo 36 (72%) utilizaban las últimas pautas recomendadas por la AHA^{311,312} o la BSAC³¹⁶; en pacientes no alérgicos a la penicilina, el antibiótico recomendado en todos los centros fue la amoxicilina, aunque se obtuvieron hasta 14 pautas de administración diferentes; en pacientes alérgicos a la penicilina, el antibiótico de elección fue la eritromicina (60%) seguida de la clindamicina (28%), aunque administradas en posologías muy diferentes (11 y 3 pautas distintas respectivamente); sólo en el 44% de los centros en los que se efectuó la encuesta las pautas aplicadas a pacientes alérgicos y no alérgicos correspondían al protocolo recomendado por el mismo Comité de expertos. La controversia generada en torno a las pautas e indicaciones de la profilaxis de EB podría justificar los resultados obtenidos entre los médicos; es evidente que en este colectivo no existe una postura consensuada con respecto al protocolo de profilaxis antibiótica que debe aplicarse en pacientes "de riesgo" de EB sometidos a tratamiento odontológico; esta disparidad de opiniones sin duda dificulta la aplicación de las recomendaciones profilácticas por parte de los odontólogos³²¹.

También planteamos averiguar las pautas de profilaxis antibiótica de EB recomendadas por los odontólogos³²². Para ello, se efectuó una encuesta telefónica, preguntando cuál era el régimen profiláctico que debía recibir un paciente "de riesgo" de EB ficticio, antes de someterse a una exodoncia; la información se obtuvo de 400 odontólogos seleccionados aleatoriamente y distribuidos por todo el territorio español; a 200 se les preguntó sobre la pauta recomendada en pacientes no alérgicos a la penicilina y a los 200 restantes sobre la aplicada en los alérgicos a la penicilina; del total de encuestados, 182 (45,5%) no sugirieron ningún régimen profiláctico, de éstos el 75% señalaron la necesidad de efectuar una exploración previa y el 25% refirieron al paciente a su médico general o al cardiólogo; de los 97 odontólogos que recomendaron antibióticos

para pacientes no alérgicos a la penicilina, solamente 30 (31%) contestaron correctamente algún régimen profiláctico de los publicados por la AHA^{311,312} o la BSAC³¹⁶ en la década de los 90; para los pacientes alérgicos a la penicilina, el 68% de los odontólogos recomendaron eritromicina como antibiótico de elección y el 18% clindamicina; sin embargo, menos del 30% de los encuestados prescribieron estos antibióticos en las posologías correctas. Estos resultados demuestran una importante carencia de conocimientos entre los odontólogos españoles sobre las pautas de profilaxis de EB para pacientes "de riesgo" que van a someterse a una manipulación dental³²².

Finalmente, analizamos la información transmitida a un grupo de pacientes catalogados de "alto riesgo" de EB sobre la necesidad de recibir profilaxis antibiótica previa a una manipulación odontológica³²³. Se efectuaron 50 entrevistas personales a pacientes con historia previa de EB o portadores de prótesis valvulares cardíacas; a todos ellos se les aplicó un cuestionario estandarizado en el que se detallaba si los pacientes habían recibido información directa de su médico (de forma oral o por escrito) sobre la necesidad de profilaxis ante un tratamiento odontológico; asimismo, se registraron los procedimientos odontológicos realizados con posterioridad al episodio de EB o a la inserción de la prótesis valvular cardíaca; el 86% de los pacientes reconocieron que habían sido advertidos de la necesidad de profilaxis ante una manipulación dental; de éstos, el 84% obtuvieron la información por escrito; aproximadamente la mitad de los pacientes no recibieron asistencia odontológica después del episodio de EB o de la colocación de la prótesis; de los enfermos que se sometieron a tratamiento odontológico, el 78% recibieron profilaxis, especialmente si se les iba a practicar una exodoncia; sólo el 9% de los pacientes sometidos a procedimientos cruentos, como exodoncias o tartrectomía, no recibieron profilaxis antibiótica. Aunque la mayoría de los pacientes considerados de "alto riesgo" de EB recibieron por escrito las pautas de profilaxis antibiótica que debían seguir antes de iniciar un tratamiento odontológico, el estado de salud oral de este colectivo es deficiente y paradójicamente la demanda de asistencia odontológica es escasa; el miedo a las complicaciones potenciales derivadas del tratamiento odontológico probablemente está condicionado por la información heterogénea que reciben de médicos y odontólogos, y por la inexistencia de una posición de consenso que favorezca la planificación de campañas específicas de promoción de la salud oral dirigidas a estos pacientes^{323,324}.

1.5.2. PROTOCOLO RECOMENDADO POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

En el año 2000, la Sociedad Española de Cardiología (SEC) publicó sus últimas recomendaciones sobre prevención de EB³²⁵. Con respecto a las cardiopatías predisponentes de EB, la SEC admitió la diferenciación en 3 niveles de riesgo establecida por la AHA³¹² en 1997. Por otra parte, enumeró los procedimientos odontológicos susceptibles de profilaxis antibiótica: exodoncias, técnicas periodontales, colocación subgingival de antibióticos, colocación de bandas de ortodoncia, inyecciones intraligamentosas y tartrectomías asociadas a sangrado; también definió aquéllos en los que no es necesaria la profilaxis: inyecciones no intraligamentosas, remoción de puntos de sutura, toma de impresiones dentales y exodoncias de dientes temporales.

La SEC³²⁵ estableció distintos regímenes profilácticos ante procedimientos dentales en función de las circunstancias individuales de cada paciente (Tabla 15).

Tabla 15. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana recomendado por la Sociedad Española de Cardiología en 2000³²⁵.

NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
ADULTOS 2 g de amoxicilina (oral) 1 h antes del tto	NIÑOS 50 mg/Kg de peso de amoxicilina (oral) 1 h antes del tto
INTOLERANCIA A LA VÍA ORAL	
ADULTOS 2 g de ampicilina (im o iv) 30 min antes del tto	NIÑOS 50 mg/Kg de peso de ampicilina (im o iv) 30 min antes del tto
ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
ADULTOS A) 600 mg de clindamicina (oral) 1 h antes del tto B) 2 g de cefalexina (oral) 1 h antes del tto	NIÑOS A) 20 mg/Kg de peso de clindamicina (oral) 1 h antes del tto B) 50 mg/Kg de peso de cefalexina (oral) 1 h antes del tto
ALÉRGICOS A LA PENICILINA E INTOLERANCIA A LA VÍA ORAL	
ADULTOS A) 600 mg de clindamicina (iv) 30 min antes del tto B) 1 g de cefazolina (im o iv) 30 min antes del tto	NIÑOS A) 20 mg/Kg de peso de clindamicina (iv) 30 min antes del tto B) 25 mg/Kg de peso de cefazolina (im o iv) 30 min antes del tto

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

1.6. CONTROVERSIAS SOBRE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN ORAL

1.6.1. RIESGO DE DESARROLLAR UNA ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS

En un artículo publicado en 1994, Wahl³²⁶ recopiló lo que él mismo denominó "mitos" sobre la EB de origen oral (Tabla 16), criticando sus contenidos en base al escaso rigor de algunas investigaciones y a los resultados paradójicos recogidos en la literatura especializada.

Tabla 16. Mitos sobre la EB de origen oral³²⁶.

1. La mayoría de las EB de origen oral son secundarias a procedimientos odontológicos.
2. En la mayor parte de los casos, los médicos y los odontólogos conocen y aceptan las directrices sobre la profilaxis antibiótica para la prevención de EB.
3. Los regímenes profilácticos propuestos por la Asociación Americana de Cardiología consiguen una protección casi total frente a la EB asociada a tratamientos dentales.
4. Los antibióticos se deben administrar ante cualquier procedimiento dental que cause sangrado.
5. Si el paciente estuvo recibiendo recientemente tratamiento antibiótico, no hay necesidad de modificar la pauta de profilaxis ante un procedimiento odontológico.
6. El riesgo de desarrollar una EB es casi siempre mayor que el asociado a los efectos tóxicos de los antibióticos.
7. Es preferible administrar antibióticos por vía parenteral antes de efectuar manipulaciones odontológicas en la mayor parte de los pacientes de "alto riesgo" (portadores de prótesis valvulares o con antecedentes de EB previa).
8. Todos los pacientes con prolapso de la válvula mitral deben recibir profilaxis antibiótica de forma rutinaria cuando se someten a tratamiento dental.
9. Los clínicos deberían tener en consideración los efectos adversos de la profilaxis antibiótica con el fin de evitar complicaciones médico-legales.

Existen en la literatura estudios basados en estimaciones, cuyos resultados cuestionan el riesgo de desarrollar una EB secundaria a una manipulación odontológica. En 1993, Gould y Buckingham³²⁷ calcularon que en Inglaterra y Gales se practicaban cada año aproximadamente 27 millones de procedimientos odontológicos considerados de "alto riesgo" de EB, y que el 5% de ellos (casi 1 millón y medio de tratamientos) se efectuaban en pacientes con valvulopatías; asumiendo que la mitad de estos pacientes reciben una profilaxis antibiótica adecuada³²⁸, habría cada año casi 700.000 cardiópatas susceptibles de EB sometidos a este tipo de manipulaciones dentales sin cobertura antibiótica. Según estos autores³²⁷, estas cifras tan elevadas contrastan drásticamente con el número de EB que se

diagnostican anualmente en Gran Bretaña y Gales (alrededor de 2.410 casos), sin tener en cuenta además que muchas de éstas no son de origen oral.

En Estados Unidos, unos 250 millones de personas visitan al odontólogo una media de 1,6 veces al año (400 millones de visitas/año); la incidencia de EB es de 11.200 casos/año (con una población total de 280 millones) y aproximadamente el 25% de estas infecciones son producidas por *Streptococcus viridans*. En este contexto, Pallasch¹⁹¹ estimó recientemente que el riesgo absoluto de desarrollar una EB secundaria a una manipulación odontológica era de 1 caso/142.258 habitantes, asumiendo que todos los casos de EB fueran por este motivo; si solamente el 1% de las EB estreptocócicas son secundarias a una manipulación dental (lo que representa 112 casos anualmente), el riesgo absoluto sería de 1 caso/14.258.714 habitantes entre la población general sin alteraciones cardíacas consideradas "de riesgo"; en los pacientes catalogados "de riesgo" de EB, estas cifras oscilarían entre 1 caso/95.058 habitantes con historia previa de EB y 1 caso/1.096.824 habitantes con prolapso de la válvula mitral con regurgitación¹⁹¹.

En 1998, Strom et al¹²⁷ evaluaron en un estudio de casos y controles el riesgo de desarrollar una EB después de realizar un tratamiento odontológico; para ello, analizaron una serie de 273 casos de EB diagnosticados entre 1988 y 1990 en 54 hospitales de Philadelphia, y la compararon con un grupo control que vivía en el mismo entorno. Como la frecuencia de manipulaciones odontológicas en los 3 meses previos no fue superior en los pacientes con EB que en los controles, pero la prevalencia de cardiopatía conocida fue del 38 y del 6% respectivamente, estos autores¹²⁷ concluyeron que los tratamientos dentales no constituían un factor de riesgo de EB, incluso en pacientes con valvulopatías, y sólo las lesiones cardíacas valvulares representaban un factor de riesgo consistente.

Estos trabajos motivaron a algunos expertos a hacer comentarios que reavivaron la polémica en torno a la EB de origen oral. En este contexto, Little³²⁹ afirmó en 1998: "*La prevalencia de EB secundarias a manipulaciones médicas u odontológicas es muy baja*". Para Pallasch¹⁹¹ uno de los principales puntos de controversia en las EB secundarias a tratamientos dentales era el "periodo de incubación" (tiempo transcurrido desde el desarrollo de la bacteriemia hasta el inicio de los síntomas); según este autor¹⁹¹, aunque se ha demostrado que las EB producidas por *Streptococcus viridans* se desarrollan en el 50% de los casos en los primeros 7 días tras la manipulación, en algunas series retrospectivas se recogen los antecedentes de manipulación dental hasta 9 meses antes de la aparición de los síntomas. En el año 2000 Seymour et al³³⁰, en su artículo titulado "*Infective*

endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink?", esgrimieron varios argumentos contrarios a la existencia de EB provocadas por tratamientos odontológicos, entre los que destacaban: que la magnitud de las bacteriemias secundarias a éstos procedimientos odontológicos era baja comparada con el tamaño de inóculo bacteriano que se precisa para conseguir una DI_{90} en animales de experimentación; que el sangrado que producen determinadas manipulaciones dentales es un factor de escaso valor predictivo en la aparición de bacteriemias post-manipulación; y que los tratamientos en los que está indicada la profilaxis antimicrobiana no son los que se asocian a un mayor riesgo de exposición acumulada a la bacteriemia³³⁰.

Actualmente, algunos autores¹⁹¹ defienden que es imposible determinar con rigor el origen oral de una EB, a menos que se compruebe genéticamente que las bacterias que infectaron las válvulas cardiacas son las mismas que colonizan o en su caso infectan la cavidad oral del paciente. Aún asumiendo estas aportaciones, otros investigadores^{190,331} señalaron la imposibilidad en algunos casos de determinar si la bacteriemia sería consecuencia de una manipulación dental o de la práctica de actividades cotidianas de higiene oral.

El debate generado en torno a la EB de origen oral, motivó a algunos expertos en la materia como Durack³³² a mostrarse partidarios de reservar la administración de profilaxis antibiótica para pacientes considerados de "alto riesgo" de EB (portadores de prótesis valvulares y/o con episodios previos de EB) y sólo ante manipulaciones odontológicas asociadas a un "alto riesgo" de bacteriemia (exodoncias y cirugía gingival).

1.6.2. EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA SECUNDARIA A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS

A pesar de las continuas revisiones de los protocolos de profilaxis antibiótica, la incidencia de EB de posible origen oral no ha disminuido en las últimas décadas. Delahaye y De Gevigney²⁴⁰ sugirieron varios motivos para explicar esta situación: un aumento del número de pacientes susceptibles de EB y de la práctica de manipulaciones "de riesgo", la ineficacia de los protocolos profilácticos en la prevención de la EB, y el incumplimiento de las pautas de profilaxis por parte de médicos, odontólogos o pacientes.

Aunque se ha demostrado que los antibióticos son eficaces para prevenir la EB en animales de experimentación^{274,283,291}, la efectividad de la profilaxis en humanos no ha sido analizada y seguramente nunca podrá serlo³²⁹. Según Durack³³³, se requeriría una serie retrospectiva con más de 6.000 pacientes cardiopatas que recibieran una pauta de profilaxis o un placebo antes de someterse a un procedimiento dental, para poder evaluar definitivamente la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de EB. Para otros autores³³⁴, la realización de un ensayo controlado aleatorio requeriría incluir aproximadamente 60.000 pacientes "de riesgo" de EB durante un periodo de 2 años.

Algunos autores han sugerido que, incluso asumiendo que la profilaxis antibiótica fuera eficaz en el 100% de los casos, su aplicación solamente prevendría un número reducido de EB³³⁵. En 1992, van der Meer et al³³⁶ analizaron retrospectivamente 427 casos de EB diagnosticados en Holanda, de los que 275 correspondieron a pacientes catalogados "de riesgo" (197 debido a la presencia de una lesión cardíaca y 78 por ser portadores de prótesis valvulares); 64 (23%) de ellos se habían sometido a una manipulación dental que requería profilaxis en los 180 días previos al inicio de los síntomas, aunque sólo 17 pacientes habían recibido una pauta de profilaxis; 31 pacientes (11%) habían recibido tratamiento odontológico en los 30 días previos, y de éstos sólo 8 recibieron la profilaxis antibiótica. Estos hallazgos permitieron a los autores³³⁶ concluir que: *"Asumiendo un periodo de incubación de 180 días, la administración de profilaxis habría evitado la infección cardíaca a 47 pacientes, lo que supone sólo el 17% de las EB diagnosticadas en pacientes con cardiopatías sometidos a manipulaciones que requerían profilaxis"*. Strom et al¹²⁷, en 1998, estimaron que la profilaxis antibiótica incluso con un 100% de efectividad, solamente reduciría la incidencia de EB en 2 casos/1.000.000 habitantes/año, considerando una frecuencia de 5 casos de EB/100.000 habitantes/año en la población general.

Se ha señalado que la profilaxis antibiótica no previene el desarrollo de EB en el 100% de los casos. En 1983, Durack et al³³⁷ revisaron 52 casos de EB en pacientes que presentaban lesiones cardiacas predisponentes, con antecedentes de manipulación odontológica previa, y que habían recibido una pauta de profilaxis con penicilina o eritromicina; solamente en 6 de los 52 casos se había administrado el protocolo profiláctico recomendado por la AHA³⁰⁹ en 1977; consecuentemente, la mayoría de los pacientes habían recibido una cobertura profiláctica inadecuada, lo que permitió sugerir que en muchos enfermos que desarrollan EB, ésta podría atribuirse a la aplicación de regímenes discordes con las recomendaciones publicadas por los diferentes Comités de expertos. Numerosas encuestas realizadas entre el colectivo de médicos y odontólogos han demostrado que en pacientes susceptibles de EB ante manipulaciones dentales "de riesgo", el antibiótico administrado y su posología difieren ostensiblemente, oscilando el porcentaje de respuestas acorde a los protocolos de la AHA y la BSAC entre el 6 y el 96%³³⁸⁻³⁴¹. Por otra parte, van der Meer et al¹⁰¹ señalaron que la eficacia de la estrategia preventiva podría estar condicionada por el escaso índice de cumplimiento de los pacientes, ya que en una serie de 318 pacientes en los que estaba indicada la profilaxis antibiótica de EB, sólo el 22% cumplieron adecuadamente la prescripción.

Recientemente, el grupo Cochrane³³⁴ publicó un meta-análisis en el que se evaluaba si la administración profiláctica de penicilina antes de efectuar tratamientos odontológicos invasivos en pacientes "de riesgo" de EB condicionaba la prevalencia de la infección cardiaca; de los 108 trabajos analizados, solamente 1 –el publicado por van der Meer et al³³⁶ en 1992– satisfacía los criterios de inclusión; en consecuencia, estos autores³³⁴ concluyeron que en la actualidad no existe evidencia científica de que la profilaxis con penicilina sea eficaz para prevenir la EB secundaria a manipulaciones dentales en pacientes considerados "de riesgo". Para Oakley³³¹, la eficacia de la administración profiláctica de antibióticos para prevenir la EB puede ser limitada aunque se administre correctamente, ya que es difícil precisar el momento en el que se produce la bacteriemia responsable de la infección cardiaca y porque existen casos de EB en pacientes sin cardiopatía previa.

En 1983, Durack et al³³⁷ en su serie retrospectiva de 52 EB atribuidas a un posible fracaso de la profilaxis antibiótica, no pudieron corroborar que los perfiles de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos responsables de la infección cardiaca representaran un factor de riesgo en los casos en los que se administró correctamente el régimen profiláctico. Sin embargo, en la literatura se recogen algunos casos como el publicado por

Eng et al³⁴² en 1982, que hace referencia a un paciente al que se administró eritromicina por vía intravenosa durante una intervención de sinusitis maxilar (y también en los días siguientes), que posteriormente desarrolló una EB por un *Streptococcus sanguis* resistente a eritromicina (el aislamiento presentó una CMI a eritromicina de 40 mg/l). En 2002, Hall y Baddour³⁴³ describieron un caso de EB aparecido en un paciente sometido a 2 sesiones de tratamiento periodontal bajo profilaxis antibiótica con 2 g de amoxicilina (con un intervalo entre las sesiones de 2 semanas); el posible fracaso de la profilaxis antibiótica se justificó por el hecho de que el microorganismo causal fue un *Streptococcus mitis* con una CMI a penicilina de 1 mg/l³⁴³. En este sentido, Durack³³² señaló recientemente que la razón principal para reevaluar los actuales protocolos profilácticos de EB es la creciente prevalencia de resistencias bacterianas –como consecuencia del continuo uso de antibióticos– que interesan especialmente al género *Streptococcus* spp.. Además, se ha demostrado que estas resistencias se asocian a la expresión de determinados genes que pueden ser transferidos de unas bacterias o otras del ecosistema oral³³². Sin embargo, Longman et al³⁴⁴ demostraron la eficacia de la profilaxis con amoxicilina en la prevención de EB en conejos a los que previamente inocularon aislamientos de *Streptococcus sanguis* resistentes a este agente beta-lactámico; en consecuencia, estos autores³⁴⁴ sugirieron que los perfiles de sensibilidad antimicrobiana testados *in vitro* no representan un factor predictivo de eficacia de la profilaxis antibiótica.

1.6.3. COSTE-BENEFICIO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Algunos autores han sugerido que el empleo de profilaxis antibiótica en la práctica dental para la prevención de EB podría ser rentable. En Gran Bretaña, Gould y Buckingham³²⁷ realizaron un estudio en base a la tasa anual de mortalidad por EB en pacientes de "alto riesgo", en el número de exodoncias practicadas sin profilaxis y en los costes estimados de acuerdo a los registros de salud de 63 pacientes con EB en el periodo comprendido entre 1980 y 1990; se calculó que por cada 10.000 exodoncias efectuadas en pacientes de "alto riesgo", la administración de una profilaxis adecuada evitaría aproximadamente 6 muertes y 22 casos de EB no fatales, supondría un ahorro en gastos hospitalarios de 289.600 libras (438.107 dólares). Por lo tanto, la profilaxis antibiótica de EB en pacientes "de riesgo" que van a someterse a exodoncias tendría una excelente rentabilidad. Si aumentara la proporción de pacientes "de riesgo" que reciben profilaxis del 50 al 100%, el ahorro anual sería de 2,5 millones de libras (aproximadamente 3,782 millones de dólares) y se conseguiría evitar 56 muertes³²⁷.

Devereux et al³⁴⁵ estudiaron la rentabilidad de la profilaxis de EB en casos de prolapso de la válvula mitral con o sin regurgitación; la profilaxis con amoxicilina en todos los pacientes con prolapso de la válvula mitral evitaría 32 casos de EB por cada millón de procedimientos odontológicos, con un coste de 119.000 dólares por cada caso evitado y de 21.000 dólares por año de vida salvada; limitando la profilaxis a los pacientes con soplos mitrales se podrían evitar 80 casos de EB por millón de manipulaciones a un coste de unos 19.000 dólares por caso evitado y de 3.000 dólares por año de vida salvada. La profilaxis con eritromicina resultó más valiosa que con penicilina, por su menor coste y la ausencia de reacciones anafilácticas³⁴⁵.

Por el contrario, estos mismos autores³⁴⁶ afirmaron que la prescripción de 3 a 5 millones de pautas de profilaxis de EB por año en los Estados Unidos no proporcionaría beneficios desde el punto de vista económico, ya que el coste de los antibióticos excedería al derivado del tratamiento de las EB producidas; según estos autores³⁴⁶, asumiendo que 200 millones de adultos acuden a la consulta del dentista 1,6 veces/año y aplicando los protocolos recomendados por la AHA³¹¹ en 1990 al 5% que precisan profilaxis, la prevención de 32 EB con pronóstico grave (asumiendo que todas fueran secundarias a manipulaciones odontológicas) requeriría 16 millones de regímenes de amoxicilina; considerando que cada pauta cuesta 6 dólares, el total supondría 96 millones de dólares, lo cuál representaría 3 millones de dólares por vida salvada (asumiendo una eficacia de la profilaxis del 100%).

Teniendo en cuenta que sólo el 10% de las EB producidas por *Streptococcus viridans* son de pronóstico fatal, que el coste para prevenir un caso alcanzaría los 300.000 dólares, y que el tratamiento de una EB cuesta 46.000 dólares, el coste aproximado de la prevención de una EB por *Streptococcus viridans* sería aproximadamente 250.000 dólares mayor que su tratamiento. Con la aplicación de los protocolos basados en dosis únicas, los costes de la profilaxis se han reducido, manteniéndose en el rango de 800.000-1.000.000 de dólares por vida salvada y de 80.000-100.000 dólares por caso prevenido¹⁹¹. Pallasch y Slots³⁴⁷ sugirieron que esta repercusión económica era mucho más significativa cuando el régimen profiláctico se aplicaba de forma inapropiada.

Recientemente, Lockhart et al³⁴⁸ determinaron en un trabajo realizado en Estados Unidos la carga económica que supondría la administración de una profilaxis antibiótica ante manipulaciones odontológicas realizadas en pacientes considerados "de riesgo" de infecciones focales de origen oral, que presentarían alguna de las siguientes condiciones: catéter o anastomosis por diálisis (211.679 casos/año), patología cardíaca en válvula nativa (5.700.000 casos/año), prótesis valvular cardíaca (253.283 casos/año), marcapasos (456.482 casos/año), derivaciones ventrículo-peritoneal y ventrículo-cardíaca (150.000 casos/año), injertos vasculares periféricos (1.000.000 casos/año), prótesis articulares (5.000.000 casos/año) y neutropenia secundaria a quimioterapia (700.000 casos/año). Estos autores³⁴⁸ multiplicaron el número total de individuos incluidos en cada grupo por el porcentaje de especialistas en enfermedades infecciosas que recomendarían la profilaxis (que osciló entre el 14% en pacientes portadores de derivaciones ventrículo-peritoneal y ventrículo-cardíaca y el 100% en portadores de prótesis valvulares cardíacas) y por el número estimado de procedimientos dentales de carácter invasivo que se practicarían a estos sujetos (2 visitas/año para todos los grupos excepto para los pacientes neutropénicos que se estimó en 1 visita/año). Finalmente, los resultados se multiplicaron por el coste medio de una dosis profiláctica de 2 g de amoxicilina (8,80 dólares). En definitiva, el coste anual derivado del empleo de profilaxis antibiótica en estos pacientes considerados "de riesgo" en los Estados Unidos ascendería a 128.655.774 dólares³⁴⁸.

1.6.4. RIESGO-BENEFICIO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Aunque resulta imposible calcular con exactitud el riesgo de aparición de reacciones alérgicas graves secundarias a la administración de penicilinas, se ha estimado que podrían producirse en el 0,04-0,2% de los pacientes que reciben el antibiótico^{349,350}, con una mortalidad asociada de 1 caso por cada 60.000 exposiciones a la penicilina (16 por cada millón de prescripciones)³⁵¹. Atkinson y Kaliner³⁵² señalaron que los índices de mortalidad podían ser considerablemente más altos, de 1 caso por cada 2.000-2.500 exposiciones a la penicilina.

A mediados de la década de los 80, se publicaron los primeros trabajos en los que se evaluó el beneficio de la profilaxis antibiótica teniendo en cuenta el número de muertes por EB evitadas por la profilaxis y las defunciones causadas por reacciones alérgicas severas secundarias a penicilinas³⁵³⁻³⁵⁵. Bor y Himmelstein³⁵³ estimaron que de cada 10 millones de procedimientos odontológicos en pacientes con prolapso de la válvula mitral podían producirse 47 casos de EB si no se administraba profilaxis antibiótica, y 2 de ellos desembocarían en la muerte del paciente; si se prescribiera la profilaxis con penicilina en cada visita, el número de casos de EB se reduciría a 5, y no se produciría ninguna muerte por esta causa, pero podrían fallecer hasta 175 personas como consecuencia de reacciones alérgicas a la penicilina. Tzukert et al³⁵⁵ calcularon la tasa de mortalidad anual por EB de origen odontológico y la atribuible a profilaxis antibiótica en pacientes con cardiopatía reumática sometidos a tratamiento dental; en una población de 100 millones de habitantes estimaron que se producirían alrededor de 26 muertes al año por EB secundaria a una manipulación odontológica; considerando una población de 3,4 millones de habitantes con cardiopatía reumática que presumiblemente acudieran al dentista una vez al año, administrándoles rutinariamente cobertura profiláctica con penicilina, se producirían cerca de 136 muertes anuales por shock anafiláctico³⁵⁵. En los Estados Unidos, Pallasch³⁵⁶ estimó que las reacciones alérgicas a la penicilina podrían ser responsables de 400 a 800 muertes por año, mientras que si se administrara profilaxis antibiótica sólo podrían prevenirse entre 240 y 480 casos de EB, lo que implica un mayor índice de mortalidad asociado a reacciones alérgicas secundarias a penicilinas^{355,356}, especialmente si consideramos que las EB de etiología oral producidas por *Streptococcus viridans* son mortales en menos del 10% de los casos. Asumiendo una incidencia de EB de 11-50 casos/1.000.000 habitantes/año y un porcentaje de mortalidad asociada del 25-40% *versus* una incidencia de mortalidad por reacciones anafilácticas secundarias a penicilina de 16 casos/1.000.000 habitantes/año, Pallasch³⁵⁶ concluyó que la mortalidad por EB superaba a la ocasionada por reacciones

alérgicas a las penicilinas solamente cuando se asumían los valores máximos de incidencia de EB y mortalidad asociada (50 casos/1.000.000 habitantes/año y 40% respectivamente).

Sin embargo, se ha señalado que la aparición de reacciones alérgicas secundarias al empleo de penicilinas depende de la dosis y la duración del tratamiento³⁵⁷. En este sentido, Wynn et al³⁵⁸ afirmaron que no hay ningún caso descrito en la literatura de reacción alérgica grave en un paciente sin antecedentes de alergia a la penicilina después de recibir una única dosis de 2 g de amoxicilina por vía oral; además, una única dosis de amoxicilina provoca pocos efectos indeseables gastrointestinales³⁵⁸. Tampoco se ha publicado ningún caso de colitis pseudomembranosa secundaria a una dosis única de 600 mg de clindamicina³⁵⁹. Por el contrario, Sefton et al²⁴² observaron que casi la mitad de los pacientes que recibían una pauta profiláctica de eritromicina por vía oral (1,5 g 1 h antes de la manipulación y 0,5 g 6 h después) presentaban efectos secundarios gastrointestinales.

Aunque Tong y Rothwell³⁶⁰ señalaron que la administración de antibióticos con fines profilácticos en el ámbito odontológico no representaba una causa importante de abuso del empleo de antibióticos y por consiguiente de desarrollo de resistencias bacterianas, los comentarios recogidos en la literatura contradicen esta afirmación. Autores como Woodman et al³⁶¹, y MacGregor y Hart³⁶², demostraron que una dosis única de 3 g de amoxicilina no provocaba un incremento significativo del número de estreptococos resistentes en la microbiota salival, pero la administración de una segunda o tercera dosis ocasionaba un notable aumento del porcentaje de aislamientos resistentes, que resultaron detectables durante 4 a 7 semanas. En 1987, Leviner et al³⁶³ administraron 4 g de fenoximetilpenicilina por vía oral durante un periodo de 10 horas (distribuidos en 3 dosis) a 29 voluntarios sanos no portadores de *Streptococcus viridans* resistentes a penicilina, determinando posteriormente si esta pauta de profilaxis condicionaba la prevalencia de resistencias bacterianas en la flora oral; transcurridas 6 horas desde la ingesta del antibiótico, en 9 individuos (31%) se aislaron *Streptococcus viridans* resistentes a este beta-lactámico que persistieron durante 9 días³⁶³. Southall et al³⁶⁴ investigaron la prevalencia de *Streptococcus* spp. resistentes a amoxicilina en un grupo de 12 voluntarios que ingirieron 2 dosis de 3 g de amoxicilina (con un intervalo de 8 horas) repitiendo el proceso semanalmente en 5 ocasiones; después de la administración de la última dosis, todos los individuos eran portadores de *Streptococcus* spp. orales resistentes a amoxicilina, recuperando la flora bacteriana la sensibilidad a las penicilinas en todos los sujetos 13 semanas después de la última dosis del antibiótico³⁶⁴. En relación a los protocolos

profilácticos con macrólidos, Harrison et al³⁶⁵ administraron a 10 sujetos sanos 3 dosis de estearato de eritromicina (dosis total de 2 g) en 2 ocasiones, con un intervalo entre ingestas de 1 semana; después de la segunda administración, en la cavidad oral de todos los participantes se aislaron *Streptococcus* spp. resistentes a eritromicina (CMI= 1-4 mg/l), detectándose en 4 casos aislamientos con CMI muy altas que oscilaron entre 16 y >256 mg/l; en 8 de los 10 voluntarios, estos aislamientos resistentes persistieron detectables hasta 23 semanas después de la ingesta, y en 5 de ellos la resistencia se prolongó durante 43 semanas³⁶⁵. En 1990, Maskell et al³⁶⁶ investigaron si la administración de 2 dosis de eritromicina y josamicina influía en la selección de estreptococos resistentes en la cavidad oral; estos autores observaron que la pequeña proporción de microorganismos con resistencia antes de la administración de la profilaxis antibiótica se incrementaba significativamente 48 horas después de la ingesta de los macrólidos; los porcentajes de estreptococos resistentes a los antibióticos administrados con una CMI de 1, 4 y 64 mg/l fueron 23, 17 y 6% respectivamente para la eritromicina, y 13, 6 y 4% respectivamente frente a la josamicina³⁶⁶.

Por el contrario, Fleming et al³⁶⁷ demostraron en pacientes que habían recibido una dosis profiláctica de penicilina V (2 g iniciales y 1 g 6 horas después) durante 3 lunes consecutivos, la presencia de estreptococos orales resistentes, pero éstos sólo representaron entre el 0,0003 y el 0,41% de toda la población estreptocócica cultivada. En consecuencia, estos autores³⁶⁷ concluyeron que la profilaxis con penicilina V administrada en varias ocasiones consecutivas (con un intervalo entre las mismas de una semana) no provocaba niveles de resistencia significativos entre los *Streptococcus* spp. de la cavidad oral.

1.6.5. REPERCUSIONES LEGALES

A pesar de la intensa controversia que gira en torno a la eficacia de la profilaxis antimicrobiana en la prevención de EB^{368,369}, es interesante destacar el estudio de Martin et al³⁷⁰, que en 1997 describieron 53 casos de EB secundarias a tratamientos dentales en pacientes con cardiopatías que desembocaron en litigios judiciales: 23 casos se asociaron a exodoncias, 21 a curetajes, 7 a endodoncias con instrumentación trans-apical y 2 a procedimientos de cirugía oral menor (extracción de restos radiculares); en 48 casos el odontólogo no había recomendado la profilaxis antibiótica, mientras que en 4 pacientes no había prescrito el antibiótico correcto y/o la posología adecuada (en relación con los protocolos publicados vigentes); solamente en 1 episodio, el odontólogo había administrado correctamente una profilaxis con amoxicilina, siendo éste el único caso en el se suspendió el proceso judicial.

***Justificación
y Objetivos***

El importante avance de las ciencias médicas en la segunda mitad del siglo XX, con la estandarización de los ensayos experimentales, el desarrollo de la epidemiología, y la sofisticación de los procedimientos de identificación y evaluación de la susceptibilidad bacteriana, han devuelto a la “Teoría de la infección focal” su justo protagonismo en la patogenia de determinadas infecciones extraorales, entre las que destaca por su trascendencia la EB. A pesar de la persistente controversia generada en torno a la EB de origen oral, su prevalencia en las series clínicas más recientes continúa siendo elevada, representando incluso en algunas de ellas, el principal argumento etiopatogénico de esta patología infecciosa. En estos pacientes, la génesis de la EB se vincula inexorablemente a la diseminación hematógona de focos infecciosos orales y/o es consecutiva a manipulaciones odontológicas terapéuticas. En este sentido, se ha demostrado que la exodoncia representa el procedimiento dental más frecuentemente implicado en la etiopatogénesis de la EB de origen oral, por lo que en el presente trabajo se planteó como primer objetivo:

✓ ***Investigar la prevalencia, duración y etiología de las bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias.***

En la actualidad, en los protocolos de profilaxis antibiótica de EB recomendados por los principales Comités de expertos, la amoxicilina representa el antibiótico de elección por vía oral para los pacientes considerados “de riesgo” de EB no alérgicos a la penicilina que van a someterse a determinadas manipulaciones odontológicas; para los pacientes alérgicos o con intolerancia a la penicilina, el antibiótico de elección es la clindamicina. En los escasos estudios recogidos en la literatura sobre la eficacia de estos antibióticos en la prevención de bacteriemias post-manipulación dental se exponen resultados contradictorios. Además, tampoco existen trabajos en los que se compare el efecto de la profilaxis con amoxicilina *versus* clindamicina en la prevención de bacteriemias consecutivas al tratamiento odontológico. Por otra parte, el incremento a nivel mundial de las resistencias bacterianas frente a beta-lactámicos y lincosamidas podría condicionar la eficacia de estas pautas de profilaxis, por lo que en el presente trabajo planteamos el siguiente objetivo:

✓ ***Investigar la prevalencia, duración y etiología de las bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias tras la administración de una pauta de profilaxis con amoxicilina o clindamicina.***

A pesar de las continuas actualizaciones a las que se someten los regímenes profilácticos de EB, no se ha conseguido reducir la prevalencia de EB secundaria a manipulaciones odontológicas, lo que ha permitido cuestionar la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de la infección cardiaca. Por otra parte, aún asumiendo una eficacia total de los protocolos de profilaxis, éstos presentan importantes limitaciones, ya que existen casos de EB consecutivos a procedimientos dentales no considerados “de riesgo” y en pacientes sin diagnóstico previo de cardiopatía. Además, esta polémica se ha intensificado con las recientes opiniones de algunos expertos que aseguran que la administración de profilaxis antibiótica contribuye a incrementar el riesgo de aparición de episodios alérgicos y el desarrollo de resistencias bacterianas, llegando incluso a rebatir la necesidad de administrar la profilaxis antibiótica en términos de “coste/beneficio”. Aunque en la literatura se recogen algunos estudios en los que se investiga la eficacia de la profilaxis antiséptica en la prevención de bacteriemias post-manipulación dental, su aplicación no está definitivamente fundamentada desde el punto de vista microbiológico. Además, tampoco existen trabajos en los que se compare el efecto de la profilaxis con antibióticos *versus* antisépticos en la prevención de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos, por lo que en el presente trabajo planteamos el siguiente objetivo:

✓ ***Investigar la prevalencia, duración y etiología de las bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias tras la realización de un lavado previo con clorhexidina.***

***Pacientes
y Métodos***

El presente estudio se planteó como un ensayo clínico a doble ciego. La fase clínica, en la que los pacientes seleccionados recibieron tratamiento odontológico, se efectuó en el Hospital Provincial de Conxo (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela). La fase microbiológica se realizó en la Unidad de Investigación del Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Xeral-Ciés de Vigo.

3.1. SELECCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

El colectivo de estudio lo constituyeron pacientes a los que, por razones conductuales (autismo, parálisis cerebral, retraso mental no filiado, hiperactividad, fobias, etc.), se les practicaron exodoncias bajo anestesia general entre los años 2000 y 2003.

Se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Haber recibido antibióticos en los 3 meses previos.
- Utilizar antisépticos orales de forma rutinaria.
- Tener antecedentes de alergia a amoxicilina o clindamicina (en los grupos bajo profilaxis antibiótica).
- Padecer algún tipo de inmunodeficiencia congénita o adquirida, o cualquier otra enfermedad que pudiera facilitar la aparición de infecciones o complicaciones hemorrágicas.

Aplicando estos criterios, se seleccionaron 216 pacientes que se distribuyeron de forma aleatoria en 4 grupos:

-Grupo control: 53 pacientes que no recibieron ningún tipo de profilaxis antes de la intervención.

-Grupo amoxicilina (AMX): 56 pacientes que recibieron una pauta profiláctica estandarizada de 2 g de amoxicilina por vía oral –en niños, 50 mg/Kg de peso– entre 1 y 2 horas antes de la intervención (protocolo de la AHA de 1997)³¹².

-Grupo clindamicina (CM): 54 pacientes que recibieron una pauta profiláctica estandarizada de 600 mg de clindamicina por vía oral –en niños, 20 mg/Kg de peso– entre 1 y 2 horas antes de la intervención (protocolo de la AHA de 1997)³¹².

-Grupo clorhexidina (CLX): 53 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.

El protocolo anestésico 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. La intubación endotraqueal se realizó en todos los pacientes por vía nasal.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela; en todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores de los pacientes para participar en el estudio.

3.2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE SALUD ORAL

A cada paciente se le realizó una exploración intraoral en la que se recogió información acerca de: depósitos de placa y de cálculo, presencia de sangrado gingival, profundidad de bolsas periodontales, grado de movilidad dentaria, número de caries (incluyendo restos radiculares), existencia de abscesos submucosos, fístulas y focos periapicales detectados clínica y/o radiológicamente. También se registró el tipo (temporal o permanente) y número de dientes exodonciados. Para cuantificar estas variables se utilizaron los índices que se detallan en la Tabla 17³⁷¹⁻³⁷³. Las exploraciones, que fueron realizadas por un único odontólogo, se completaron al finalizar la intubación nasotraqueal, antes de iniciar las exodoncias.

Tabla 17. Índices de higiene oral y estado de salud periodontal³⁷¹⁻³⁷³.

PLACA SUPRAGINGIVAL		CÁLCULO	INFLAMACIÓN GINGIVAL
ÍNDICE DE HIGIENE ORAL DE GREENE Y VERMILLION SIMPLIFICADO *ZONAS DE MEDICIÓN: Superficies vestibulares de los dientes 11, 16, 26 y 31; y superficies linguales del 36 y 46 *DEFINICIÓN DE LOS VALORES: 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 -Se suman las puntuaciones y se divide por el número de superficies dentarias		ÍNDICE DE CÁLCULO DE RAMFJORD *ZONAS DE MEDICIÓN: Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44 *DEFINICIÓN DE LOS VALORES: 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 -Se suman las puntuaciones y se divide por el número de dientes	ÍNDICE GINGIVAL DE LÖE Y SILNESS *ZONAS DE MEDICIÓN: Superficies vestibulares de los dientes 11, 16, 26 y 31; y superficies linguales del 36 y 46 *DEFINICIÓN DE LOS VALORES: 0= encía sana 1= encía inflamada con ausencia de sangrado 2= encía inflamada y sangrado al sondaje 3= encía inflamada y sangrado espontáneo -Se suman las puntuaciones y se divide por el número de superficies dentarias
BOLSAS PERIODONTALES		MOVILIDAD DENTARIA	
ÍNDICE DE RAMFJORD *ZONAS DE MEDICIÓN: Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44 *DEFINICIÓN DE LOS VALORES: Profundidad de bolsa (mm). Se asigna el valor del peor sextante		ÍNDICE DE MOVILIDAD DENTARIA DE RAMFJORD *ZONAS DE MEDICIÓN: Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44 *DEFINICIÓN DE LOS VALORES: 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.

A cada paciente se le atribuyó un grado de salud oral global, aplicando una escala de diseño propio que incorpora criterios de salud dental y periodontal (Tabla 18). El grado de salud dental asignado correspondió al alcanzado por al menos 2 de las 3 variables analizadas (placa supragingival, caries y abscesos submucosos/focos periapicales). El grado de salud periodontal asignado correspondió al alcanzado por al menos 3 de las 4 variables analizadas (cálculo, inflamación gingival, bolsas periodontales y movilidad dentaria), excepto en los niños, en los que no se evaluó la movilidad dentaria. Considerando los grados de salud dental y periodontal, el grado de salud oral global correspondió al mayor de los grados alcanzados.

Tabla 18. Escala de salud oral global.

GRADOS DE SALUD DENTAL				
	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
PLACA SUPRAGINGIVAL ^a	0	1	2	3
CARIES ^b	≤2	3-5	>5	>10
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES ^c	No	No	Sí	Sí
GRADOS DE SALUD PERIODONTAL				
	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
CÁLCULO ^d	0-1	0-1	2-3	2-3
INFLAMACIÓN GINGIVAL ^e	0-1	2	2	3
BOLSAS PERIODONTALES ^f	<4 mm	<4 mm	4-5 mm	≥6 mm
MOVILIDAD DENTARIA ^g	0	0	1	2-3

a- Valores obtenidos aplicando el índice de Greene y Vermillion simplificado; b- Número absoluto de caries; c- Presencia de abscesos submucosos y/o focos periapicales; d- Valores obtenidos aplicando el índice de Ramfjord; e- Valores obtenidos aplicando el índice de Løe y Silness; f- Valores obtenidos aplicando el índice de Ramfjord; g- Valores obtenidos aplicando el índice de Ramfjord.

En aquellos casos en los que las variables analizadas correspondieron a grados diferentes, se asignó el grado determinado por la variable "caries" (para la salud dental) y la variable "bolsas periodontales" (para la salud periodontal); en aquellos casos en los que se cumplían 2 de las 3 variables analizadas para el grado de salud dental, pero la variable "caries" se situaba 2 grados como mínimo por encima del grado correspondiente, se consideró el inmediatamente superior al inicialmente asignado; se aplicó el mismo criterio para establecer el grado de salud periodontal con la variable "bolsas periodontales".

3.3. RECOGIDA DE MUESTRAS PARA HEMOCULTIVO

Para determinar la prevalencia de las bacteriemias generadas post-exodoncia, de cada paciente se recogieron muestras de sangre venosa periférica en condiciones basales antes de efectuar cualquier manipulación odontológica (después de la intubación nasotraqueal y en su caso de la administración de la profilaxis antibiótica o antiséptica) y 30 segundos después de finalizar las exodoncias. Posteriormente, 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 (Figura 3).

La recogida de muestras de sangre para la obtención de hemocultivos, su manipulación y transporte (Figura 4), se efectuaron aplicando las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica³⁷⁴ (Tabla 19).

Tabla 19. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica para la obtención de hemocultivos³⁷⁴.

<p>1- ELECCIÓN DEL PUNTO DE VENOPUNCIÓN Y ASEPSIA DE LA PIEL</p> <p>-Las muestras de sangre para hemocultivos deben obtenerse por venopunción. Las venas del antebrazo son las que se utilizan generalmente para este fin.</p> <p>-Se limpiará rigurosamente el punto elegido de la piel con alcohol isopropílico o etílico al 70% y posteriormente se extenderá sobre el mismo tintura de yodo al 1% ó 2% durante 30 segundos o povidona yodada durante 1 minuto. Es importante esperar a que el compuesto yodado se seque para que ejerza su acción oxidante.</p> <p>-Evitar tocar con los dedos el lugar de la venopunción, así como hablar o toser mientras se realiza la extracción.</p> <p>-En pacientes alérgicos al yodo, la piel se limpiará dos veces con alcohol.</p> <p>-Antes de realizar la extracción se limpiarán con un antiséptico los tapones de los frascos de hemocultivo.</p>
<p>2- EXTRACCIÓN Y VOLUMEN DE SANGRE OBTENIDO</p> <p>-Se inserta la aguja en la vena elegida para extraer el volumen de sangre determinado. El volumen de sangre a cultivar admitido en general es de 10 ml por extracción. Una vez terminado el procedimiento se quitará el compresor y se retirará la jeringa con la aguja de la vena^a.</p> <p>-La extracción de sangre se hará sin anticoagulante.</p> <p>-Si la vena se pierde durante la extracción, utilizar un nuevo equipo de aguja y jeringa. Retirar los restos de yodo de la piel y cubrir con una gasa estéril.</p>
<p>3- DILUCIÓN E INOCULACIÓN DE LA SANGRE EN LOS MEDIOS DE CULTIVO</p> <p>-La dilución de la sangre es necesaria con el fin de neutralizar las propiedades bactericidas de ésta y el posible tratamiento antimicrobiano del paciente. Se recomienda una dilución 1/10.</p> <p>-Los 10 ml de sangre de cada extracción se repartirán a partes iguales en dos frascos con tapón de goma con medios de cultivo aerobio y anaerobio.</p> <p>-Se inocularán los frascos rápidamente, para evitar la coagulación de la sangre en la jeringa, atravesándolos con la aguja en posición vertical. No es necesario cambiar la aguja para hacerlo. Se inoculará en primer lugar el frasco anaerobio evitando la entrada de aire.</p>
<p>4- ETIQUETADO DE LOS FRASCOS Y TRANSPORTE</p> <p>-Los frascos se marcarán con una etiqueta en la que conste el nombre del paciente y la hora de la extracción para identificar correctamente las parejas de frascos de cada una de las extracciones.</p> <p>-Los hemocultivos se enviarán inmediatamente al Laboratorio de Microbiología. Si no es posible, se incubarán en estufa a 35-37 °C. Si no se dispone de ésta, se dejarán a temperatura ambiente, nunca en nevera.</p>

a- En el presente estudio, las muestras sanguíneas se obtuvieron de una única venopunción, insertándose un catéter para el mantenimiento de la vía; en cada extracción sanguínea se rechazaron los primeros 2-3 ml de sangre y después de obtener la muestra se procedió siempre al lavado de la vía con suero salino; esta metodología ha sido utilizada por numerosos autores en sus investigaciones sobre bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas^{188, 204-206}.

3.4. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LOS HEMOCULTIVOS

Los frascos con medios de cultivo aerobio y anaerobio (Bactec Plus, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA) 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 CO₂ 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, USA) para bacterias Gram-positivas (Tabla 20), *Neisseria* spp./*Haemophilus* spp. (Tabla 21) y bacterias anaerobias estrictas (Tabla 22) (Figura 4).

Tabla 20. Batería de pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias Gram-positivas.

TESTS	SUBSTRATO	TESTS	SUBSTRATO
PB	Peptona	LAC	Lactosa
-	Glucosa	MAN	Manitol
BAC	Bacitracina	RAF	Rafinosa
OPT	Hidrocloreto de etil-hidro-cupreína	SAL	Salicina
HCS	Hemicelulosa	SOR	Sorbitol
6NC	Cloruro sódico	SUC	Sucrosa
10B	10% bilis	TRE	Trealosa
40B	40% bilis	ARA	Arabinosa
ESC	Esculina	PYR	Ácido pirúvico
-	Citrato férrico de amonio	PUL	Pullulan
ANC	Decarboxilasa (base control)	INU	Inulina
ARG	Monohidrocloreto de arginina	MEL	Melibiosa
URE	Urea	MLZ	Melecitosa
TZR	Trifenil cloruro de tetrazolio	CEL	Celobiosa
NOV	Novobiocina de sodio	RIB	Ribosa
DEX	Dextrosa	XYL	Xilosa

Tabla 21. Batería de pruebas bioquímicas para la identificación de *Neisseria* spp./*Haemophilus* spp..

TESTS	SUBSTRATO	TESTS	SUBSTRATO
OPS	Fenilfosfonato	SUC	Sucrosa
PRO	Prolina-p-nitroanilida	MLT	Maltosa
GGT	Gamma-glutamyl-p-nitroanilida	TTZ	Trifenil-tetrazolio
GLY	Glicina-p-nitroanilida	RES	Resazurina
LYS	Lisina-p-nitroanilida	ORN	Ornitina
ONPG	O-nitrofenil-D-galactosida	URE	Urea
PHC	P-nitrofenil-fosforilcolina	PEN	Penicilina G
GLU	Glucosa		

Tabla 22. Batería de pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias anaerobias estrictas.

TESTS	SUBSTRATO	TESTS	SUBSTRATO
PO4	Fosfato de p-nitrofenil	BANA	N-benzoi-DL-arginina p-nitroanilida
PHC	Fosfato de p-nitrofenilcolina	LEU	L-leucina p-nitroanilida
ONPG	P-nitrofenil-beta, D-galactopiranosida	PRO	L-prolina p-nitroanilida
αGAL	P-nitrofenil-alfa, D-galactopiranosida	ALA	L-alanina p-nitroanilida
BGLU	P-nitrofenil-beta, D-glucopiranosida	LYS	L-lisina p-nitroanilida
αGLU	P-nitrofenil-alfa, D-glucopiranosida	GGT	Gamma-glutamyl p-nitroanilida
BGUR	P-nitrofenil-beta, D-glucuronida	TTZ	Trifenil-tetrazolio
BLAC	P-nitrofenil-beta, D-lactosida	ADH	Arginina
αMAN	P-nitrofenil-alfa, D-manopiranosida	URE	Urea
αFUC	P-nitrofenil-alfa, L-fucopiranosida	GLU	Glucosa
BFUC	P-nitrofenil-beta, D-fucopiranosida	TRE	Trealosa
BXYL	P-nitrofenil-beta, D-xilopiranosida	ARA	Arabinosa
αARA	P-nitrofenil-alfa, L-arabinofuranosida	RAF	Rafinosa
NAG	P-nitrofenil-N-acetilglucosaminida	XYL	Xilosa

La identificación de *Streptococcus viridans* se efectuó en base a las siguientes características: son cocos Gram-positivos que se asocian en parejas o cadenas cortas, catalasa negativos, no inhibidos por la optoquina, pirrolidín-arilamidasa negativos, leucina-aminopeptidasa positivos y no crecen en un medio con cloruro sódico al 6,5%. Aplicando los criterios de Ruoff^{375,376}, los *Streptococcus viridans* se clasificaron en 5 grupos que se detallan en la Tabla 23.

Tabla 23. Criterios de Ruoff para la identificación de los diferentes grupos de *Streptococcus viridans*^{375,376}.

<i>Streptococcus viridans</i>	TESTS FENOTÍPICOS			
	VP	ARG	MAN	SOR
Grupo mutans	+	-	+	+ ^a
Grupo salivarius	+ ^b	-	-	-
Grupo bovis	+	-	+/-	-
Grupo anginosus	+	+	+/-	-
Grupo mitis				
Hidrólisis de arginina positiva	-	+	-	+/-
Hidrólisis de arginina negativa	-	-	-	-

VP= test Voges-Proskauer; ARG= hidrólisis de arginina; MAN= producción de ácido a partir de manitol; SOR= producción de ácido a partir de sorbitol; +/-= variable.

a- *Streptococcus sobrinus* puede mostrar resultados variables en la producción de ácidos a partir del sorbitol; b- *Streptococcus vestibularis* es negativo en el test Voges-Proskauer.

Los aislamientos cocos Gram-positivos dispuestos en cadenas, catalasa negativos y no beta-hemolíticos, que no cumplían todas las características mencionadas previamente, se etiquetaron como *Streptococcus no viridans*³⁷⁷.

3.5. SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS

La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se determinó mediante el E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia) en medio Müeller-Hinton-agar suplementado con 5% de sangre de caballo e incubación en atmósfera de CO₂ al 5% (para aerobios, *Streptococcus* spp. y otros anaerobios facultativos), y en medio Brucella-agar suplementado con vitamina K y hemina e incubación en atmósfera de anaerobiosis (para anaerobios estrictos). Las lecturas se realizaron siguiendo las recomendaciones del fabricante (Figura 4). Para la interpretación cualitativa de las CMI se aplicaron los criterios del "National Committee for Clinical Laboratory Standard" (NCCLS) para *Streptococcus* spp. y bacterias anaerobias estrictas^{378,379}. Los antibióticos evaluados fueron penicilina, amoxicilina, ampicilina,

eritromicina y clindamicina (Tablas 24 y 25). Se utilizaron como microorganismos controles, *Streptococcus pneumoniae* ATCC-49619 y *Bacteroides fragilis* ATCC-25285.

Los resultados se expresarán mediante la CMI₅₀ y la CMI₉₀, que definen las concentraciones mínimas de antibiótico que inhiben respectivamente el crecimiento del 50 y del 90% de los aislamientos, así como detallando el rango de las CMI (valor mínimo y máximo). Igualmente, se calcularán las CMI₅₀ y CMI₉₀ para cada una de las categorías cualitativas de susceptibilidad antimicrobiana (sensible, intermedia y resistente).

Tabla 24. Interpretación cualitativa de las CMI de los antibióticos evaluados en el presente estudio para *Streptococcus* spp., según los criterios del NCCLS³⁷⁸.

ANTIBIÓTICO	SENSIBLE	INTERMEDIA	RESISTENTE
PENICILINA	≤0,12 mg/l	0,25-2 mg/l	≥4 mg/l
AMPICILINA	≤0,25 mg/l	0,5-4 mg/l	≥8 mg/l
AMOXICILINA	≤0,25 mg/l	0,5-4 mg/l	≥8 mg/l
ERITROMICINA	≤0,25 mg/l	0,5 mg/l	≥1 mg/l
CLINDAMICINA	≤0,25 mg/l	0,5 mg/l	≥1 mg/l

Tabla 25. Interpretación cualitativa de las CMI de los antibióticos evaluados en el presente estudio para bacterias anaerobias estrictas, según los criterios del NCCLS³⁷⁹.

ANTIBIÓTICO	SENSIBLE	INTERMEDIA	RESISTENTE
PENICILINA	≤0,5 mg/l	1 mg/l	≥2 mg/l
AMPICILINA	≤0,5 mg/l	1 mg/l	≥2 mg/l
AMOXICILINA	≤0,5 mg/l	1 mg/l	≥2 mg/l
ERITROMICINA	NE	NE	NE
CLINDAMICINA	≤2 mg/l	4 mg/l	≥8 mg/l

NE=No especificado.

Figura 3. Temporalización de la recogida de muestras para hemocultivo.

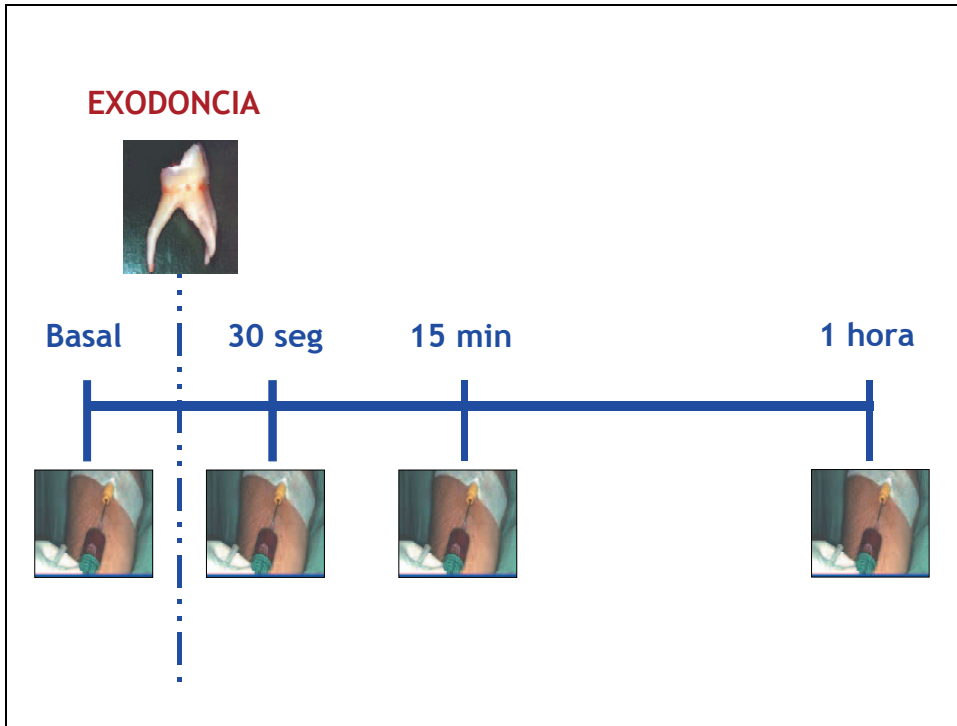
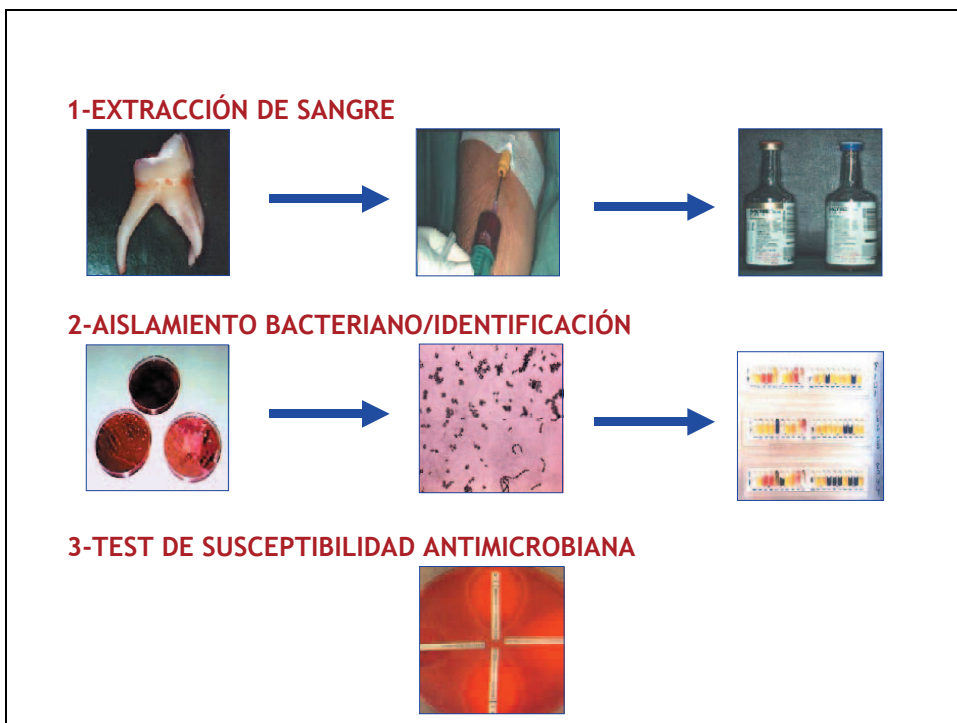


Figura 4. Recogida, transporte y procesamiento de los hemocultivos.



3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos en el presente estudio se analizaron con el programa informático SPSS versión 12.0 para Windows (Inc., Chicago, USA). Las variables cuantitativas se expresaron mediante los índices descriptivos: media, desviación estándar, intervalo o rango y percentiles (en el caso de las CMI). Las variables cualitativas se representaron por el tamaño y los porcentajes de cada una de sus categorías. Para el estudio de las variables cualitativas se aplicó el test exacto de Fisher (cuando se comparaban 2 muestras independientes con una variable cualitativa binaria) o el Chi-Cuadrado FxC (cuando se comparaban más de 2 muestras independientes y/o la variable cualitativa tenía más de 2 categorías). Cuando analizamos varias variables cualitativas en una misma muestra (como el caso de las resistencias cruzadas en *Streptococcus* spp.), se utilizó el estadístico de Kappa. Para el estudio de las variables cuantitativas en 2 muestras independientes se aplicó el test de la U de Mann-Whitney. Para el estudio de las variables cuantitativas en más de 2 muestras independientes se empleó el test ANOVA. La elección de un test paramétrico o no paramétrico dependió de si los valores de la variable cuantitativa analizada presentaban o no una distribución normal, lo que se determinó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

En el grupo control y en los grupos sometidos a profilaxis en los que se obtuvo una reducción significativa en la prevalencia y en la duración de las bacteriemias post-exodoncia, se efectuó un análisis uni y multivariante aplicando el método de regresión logística binaria. Para estimar el impacto de un factor de riesgo se calculó el Odds Ratio (OR) y su significación mediante la estimación del Intervalo de Confianza (IC 95%).

Resultados

4.1. CARACTERÍSTICAS DEL COLECTIVO DE ESTUDIO

De los 216 pacientes que conformaron el colectivo de estudio, 119 (55%) eran varones y 97 (45%) mujeres, con una edad media de $24,9 \pm 11,7$ años (rango 7-57 años). No se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexos y edades de los pacientes incluidos en los diferentes grupos de estudio (control, amoxicilina, clindamicina y clorhexidina) (Tablas 26 y 27).

Tabla 26. Distribución de los pacientes en función del sexo de los diferentes grupos de estudio.

SEXO	GRUPO CONTROL n° de pacientes (%)	GRUPO AMX n° de pacientes (%)	GRUPO CM n° de pacientes (%)	GRUPO CLX n° de pacientes (%)
Varones	29 (55%)	34 (61%)	34 (63%)	23 (43%)
Mujeres	24 (45%)	22 (39%)	20 (37%)	30 (57%)
TOTAL	53 (100%)	56 (100%)	54 (100%)	53 (100%)
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA test Chi-cuadrado	p= 0,166			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

Tabla 27. Distribución de los pacientes en función de la edad de los diferentes grupos de estudio.

EDAD	GRUPO CONTROL años	GRUPO AMX años	GRUPO CM años	GRUPO CLX años
Media	26,1	23,8	24,1	25,5
Desviación típica	12,3	13,7	10,0	10,3
Rango	8-52	7-57	9-40	9-57
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA test ANOVA	p= 0,654			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

En la Tabla 28 se recogen los resultados de la exploración intraoral del colectivo de estudio. El 63% de los pacientes presentaron $\geq 2/3$ de placa supragingival, el 53% depósitos de cálculo y el 49% sangrado gingival espontáneo; en el 43% de los participantes se detectaron bolsas periodontales de ≥ 4 mm y en el 34% movilidad dentaria; en el 35% se diagnosticaron entre 6 y 10 caries, y en el 34% más de 10; en el 48% de los casos se evidenció al menos un absceso submucoso y/o un foco periapical. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros clínicos evaluados entre los diferentes grupos de estudio (Tabla 29).

Tabla 28. Estado de salud oral de los 216 pacientes del colectivo de estudio.

VARIABLES ANALIZADAS*	Nº DE PACIENTES (%)
PLACA SUPRAGINGIVAL	
Grados 0-1	80 (37%)
Grados 2-3	136 (63%)
CÁLCULO	
Grados 0-1	101 (47%)
Grados 2-3	115 (53%)
INFLAMACIÓN GINGIVAL	
Grado <3	109 (51%)
Grado 3	107 (49%)
BOLSAS PERIODONTALES	
<4 mm	123 (57%)
≥4 mm	93 (43%)
MOVILIDAD DENTARIA	
Grado 0	142 (66%)
Grado ≥1	74 (34%)
CARIES	
≤5	67 (31%)
6-10	75 (35%)
>10	74 (34%)
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES	
Ausencia	112 (52%)
Presencia	104 (48%)

* Los índices aplicados se detallan en la Tabla 17.

Tabla 29. Distribución de los pacientes de los diferentes grupos de estudio en base a su estado de salud oral.

VARIABLES ANALIZADAS*	GRUPO CONTROL nº de pacientes (%)	GRUPO AMX nº de pacientes (%)	GRUPO CM nº de pacientes (%)	GRUPO CLX nº de pacientes (%)
PLACA SUPRAGINGIVAL				
Grados 0-1	19 (36%)	26 (46%)	22 (40%)	13 (24%)
Grados 2-3	34 (64%)	30 (54%)	32 (60%)	40 (76%)
CÁLCULO				
Grados 0-1	20 (38%)	30 (54%)	28 (52%)	23 (44%)
Grados 2-3	33 (62%)	26 (46%)	26 (48%)	30 (56%)
INFLAMACIÓN GINGIVAL				
Grado <3	24 (45%)	34 (60%)	30 (56%)	21 (40%)
Grado 3	29 (55%)	22 (40%)	24 (44%)	32 (60%)
BOLSAS PERIODONTALES				
<4 mm	28 (53%)	32 (58%)	38 (70%)	25 (48%)
≥4 mm	25 (47%)	24 (42%)	16 (30%)	28 (52%)
MOVILIDAD DENTARIA				
Grado 0	34 (64%)	32 (58%)	42 (78%)	34 (64%)
Grado ≥1	19 (36%)	24 (42%)	12 (22%)	19 (36%)
CARIES				
≤5	19 (36%)	16 (28%)	12 (22%)	20 (38%)
6-10	21 (40%)	18 (32%)	18 (34%)	18 (34%)
>10	13 (24%)	22 (40%)	24 (44%)	15 (28%)
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES				
Ausencia	25 (47%)	28 (50%)	36 (66%)	23 (44%)
Presencia	28 (53%)	28 (50%)	18 (34%)	30 (56%)
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA test Chi-cuadrado	p > 0,05			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

* Los índices aplicados se detallan en la Tabla 17.

La media aritmética de dientes exodonciados por paciente fue $5,7 \pm 5,4$ (rango 1-27 dientes), no apreciándose diferencias significativas entre los distintos grupos de estudio (Tabla 30).

Tabla 30. Número de exodoncias efectuadas en los pacientes de los diferentes grupos de estudio.

	GRUPO CONTROL n° de exodoncias	GRUPO AMX n° de exodoncias	GRUPO CM n° de exodoncias	GRUPO CLX n° de exodoncias
Media	5,7	6,0	5,9	5,4
Desviación típica	4,7	5,9	6,4	4,3
Rango	1-20	1-24	1-27	1-19
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA test ANOVA	p= 0,937			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

Aplicando la escala de salud oral global, a 43 pacientes (20%) se les atribuyó el grado 0-1, a 84 (39%) el grado 2 y a 89 (41%) el grado 3, no apreciándose diferencias significativas entre los distintos grupos de estudio (Tabla 31).

Tabla 31. Estado de salud oral global en los diferentes grupos de estudio.

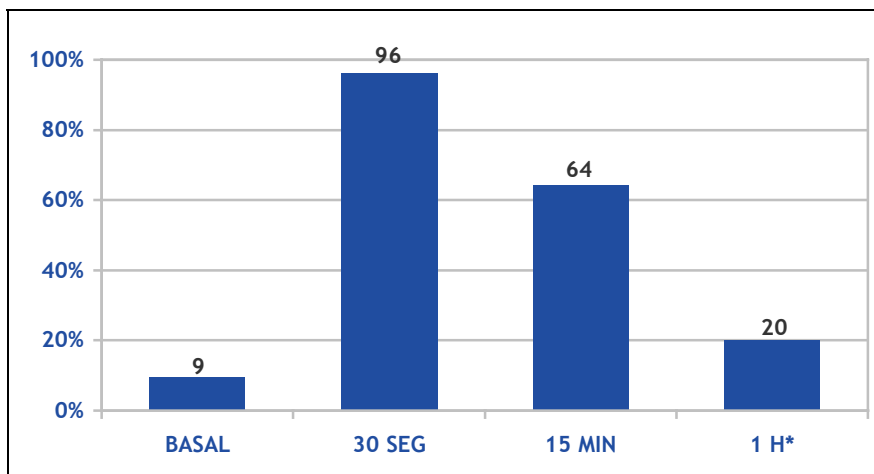
ESTADO DE SALUD ORAL GLOBAL	GRUPO CONTROL n° de pacientes (%)	GRUPO AMX n° de pacientes (%)	GRUPO CM n° de pacientes (%)	GRUPO CLX n° de pacientes (%)
Grados 0-1	10 (19%)	16 (29%)	8 (15%)	9 (17%)
Grado 2	21 (40%)	17 (30%)	28 (52%)	18 (34%)
Grado 3	22 (41%)	23 (41%)	18 (33%)	26 (49%)
TOTAL	53 (100%)	56 (100%)	54 (100%)	53 (100%)
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA Test Chi-cuadrado	p= 0,194			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

4.2. PREVALENCIA Y DURACIÓN DE LAS BACTERIEMIAS

El 9,4% de los pacientes del grupo control tenían hemocultivos positivos en situación basal (después de la intubación nasotraqueal y previamente a cualquier manipulación odontológica); la prevalencia de bacteriemias fue del 96,2% a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia; en el 64,2% de los pacientes se detectaron bacteriemias a los 15 minutos y en el 20% hasta 1 hora después de finalizar las exodoncias (Figura 5).

Figura 5. Prevalencia de bacteriemias en situación basal y post-exodoncia (a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora después de finalizar la manipulación dental) en los 53 pacientes del grupo control.



BASAL= muestra sanguínea recogida en condiciones basales (después de la intubación nasotraqueal y previa a cualquier manipulación odontológica).

30 SEG= muestra sanguínea recogida 30 segundos después de la última exodoncia.

15 MIN= muestra sanguínea recogida 15 minutos después de finalizar el acto quirúrgico.

1 H= muestra sanguínea recogida 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico.

* Por razones exclusivamente conductuales, la muestra sanguínea correspondiente a 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico sólo pudo recogerse en 50 pacientes.

En la Figura 6 se muestran los porcentajes de bacteriemias en situación basal y post-exodoncia (a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora después de finalizar la manipulación dental) en los pacientes del grupo control y en los que recibieron la profilaxis antibiótica o antiséptica. Con respecto a la toma basal, los pacientes a los que se administró amoxicilina presentaron el porcentaje más bajo de hemocultivos positivos (5 *versus* 9,4% en el grupo control, 12,5% en el grupo CM y 7,5% en el grupo CLX), sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística con relación a los restantes grupos de estudio.

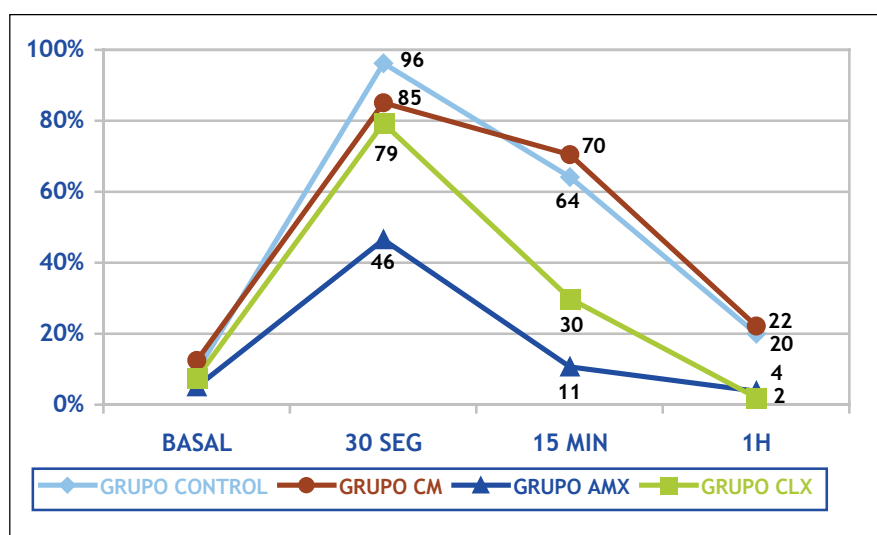
La prevalencia de bacteriemias a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia fue del 96,2% en el grupo control; este porcentaje resultó significativamente inferior en el grupo AMX (46,4%; $p < 0,001$) y en el grupo CLX (79,2%; $p = 0,008$), pero no en el grupo CM (85,1%; $p > 0,05$). La administración de amoxicilina resultó más eficaz en la reducción del porcentaje de hemocultivos positivos a los 30 segundos post-exodoncia que el empleo de clorhexidina (46,4 *versus* 79,2%; $p < 0,001$) o clindamicina (46,4 *versus* 85,1%; $p < 0,001$).

La prevalencia de bacteriemias post-exodoncia a los 15 minutos de finalizar el acto quirúrgico fue del 64,2% en el grupo control. Este porcentaje fue significativamente inferior en el grupo AMX (10,7%; $p < 0,001$) y en el grupo CLX (30%; $p < 0,001$), pero no en el grupo CM (70,4%; $p > 0,05$). La administración de amoxicilina fue más eficaz en la reducción

del porcentaje de hemocultivos positivos a los 15 minutos post-exodoncia que el empleo de clorhexidina (10,7 *versus* 30%; $p= 0,014$) o clindamicina (10,7 *versus* 70,4%; $p <0,001$). El lavado previo con la solución antiséptica resultó más eficaz que la clindamicina, alcanzando las diferencias observadas significación estadística (30 *versus* 70,4%, $p <0,001$).

La prevalencia de bacteriemias post-exodoncia 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico fue del 20% en el grupo control. Este porcentaje disminuyó significativamente en el grupo AMX (3,7%; $p= 0,01$) y en el grupo CLX (2%; $p= 0,005$), mientras que en el grupo CM alcanzó el 22,2% ($p >0,05$). La administración de amoxicilina y el lavado previo con clorhexidina mostraron una eficacia similar, y significativamente superior a la obtenida en los pacientes que recibieron clindamicina ($p= 0,004$ y $0,002$ respectivamente).

Figura 6. Prevalencia de bacteriemias en situación basal y post-exodoncia (a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora después de finalizar la manipulación dental) en los distintos grupos de estudio.



AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

BASAL= muestra sanguínea recogida en condiciones basales (después de la intubación nasotraqueal y previa a cualquier manipulación odontológica). En los grupos AMX y CM sólo se obtuvo en 40 pacientes.

30 SEG= muestra sanguínea recogida 30 segundos después de la última exodoncia.

15 MIN= muestra sanguínea recogida 15 minutos después de finalizar el acto quirúrgico.

1 H= muestra sanguínea recogida 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico. Por razones exclusivamente conductuales, en los grupos control y CLX sólo pudo obtenerse en 50 pacientes, y en el grupo AMX en 54.

En la Tabla 32 se detalla el “riesgo de aparición de bacteriemias” en condiciones basales, a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora post-exodoncia en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica o antiséptica con respecto al grupo control. El riesgo a los 30 segundos resultó 29 veces mayor en los controles que en los pacientes que recibieron amoxicilina (OR= 0,034; IC 95%= 0,008-0,153) y 7 veces mayor que en los individuos sometidos al lavado previo con clorhexidina (OR= 0,150; IC 95%= 0,031-0,713). El riesgo de

aparición de bacteriemias post-exodoncia a los 15 minutos fue 15 veces más alto en los controles que en los pacientes que recibieron amoxicilina (OR= 0,067; IC 95%= 0,024-0,185) y 4 veces más alto que en los sometidos al lavado previo con clorhexidina (OR= 0,233; IC 95%= 0,102-0,530). El riesgo de aparición de bacteriemias post-exodoncia a la hora fue 6 veces superior en los controles que en el grupo de amoxicilina (OR= 0,154; IC 95%= 0,032-0,742) y 11 veces superior que en el grupo que recibió un lavado previo con clorhexidina (OR= 0,087; IC 95%= 0,011-0,709).

Tabla 32. Riesgo de aparición de bacteriemias en condiciones basales, a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora post-exodoncia en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica o antiséptica con respecto al grupo control.

SECUENCIA DE LA RECOGIDA DE MUESTRAS	PROFILAXIS	Odds Ratio (OR)	Intervalo de confianza (IC) 95%
BASAL	No profilaxis		
	Amoxicilina	0,565	0,103-3,084
	Clindamicina	1,745	0,427-7,137
	Clorhexidina	0,784	0,198-3,095
30 SEGUNDOS POST-EXODONCIA	No profilaxis		
	Amoxicilina	0,034	0,008-0,153
	Clindamicina	0,216	0,043-1,069
	Clorhexidina	0,150	0,031-0,713
15 MINUTOS POST-EXODONCIA	No profilaxis		
	Amoxicilina	0,067	0,024-0,185
	Clindamicina	1,327	0,590-2,984
	Clorhexidina	0,233	0,102-0,530
1 HORA POST-EXODONCIA	No profilaxis		
	Amoxicilina	0,154	0,032-0,742
	Clindamicina	1,143	0,445-2,938
	Clorhexidina	0,087	0,011-0,709

4.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE BACTERIEMIAS

- **En condiciones basales**

De los 16 pacientes del colectivo de estudio con bacteriemias detectables en condiciones basales, 14 (87,5%) tenían $\geq 2/3$ de placa supragingival, 11 (68,7%) cálculo, 11 (68,7%) sangrado gingival espontáneo, 13 (81,2%) bolsas periodontales ≥ 4 mm y 11 (68,7%) movilidad dentaria; además, en 10 casos (62,5%) se detectaron abscesos submucosos y/o

focos periapicales y 8 (50%) tenían más de 10 caries activas. En relación al estado de salud oral global, a 1 (6,2%) se le asignó el grado 1, a 4 (25%) el grado 2 y a 11 (68,8%) el grado 3. No se analizó la influencia de los factores clínicos en los resultados obtenidos en condiciones basales, ya que la recogida de las muestras de sangre para hemocultivos se efectuó después de la intubación nasotraqueal, circunstancia que pudo condicionar la prevalencia de hemocultivos positivos.

- **A los 30 segundos de finalizar la última exodoncia**

En el grupo control, no se realizó el análisis univariante de los factores potencialmente condicionantes de la bacteriemia en los resultados obtenidos a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia, ya que sólo hubo 2 pacientes con hemocultivos negativos.

El análisis univariante de estos factores en el grupo AMX proporcionó resultados estadísticamente significativos en relación al sexo y a los niveles de placa supragingival (Tabla 33). El 72,7% de las mujeres presentaron hemocultivos positivos a los 30 segundos *versus* el 29,4% de los varones (OR= 6,400; IC 95%= 1,940-21,112). El 60% de los pacientes con grado 2-3 de placa supragingival presentaron hemocultivos positivos a los 30 segundos *versus* el 30,8% de los que tenían un grado 0-1 (OR= 3,375; IC 95%= 1,115-10,218).

En el análisis multivariante, en el grupo de pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina solamente el sexo condicionó significativamente la prevalencia de bacteriemias detectadas a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia. En este grupo, el riesgo de aparición de bacteriemias post-exodoncia fue 5 veces más alto en las mujeres que en los hombres (OR= 5,227; IC 95%= 1,527-17,888).

Nota: En el grupo de pacientes que recibieron profilaxis con clindamicina no se realizó el análisis univariante de los factores potencialmente condicionantes de la aparición de hemocultivos positivos, ya que la administración de esta profilaxis no condicionó significativamente la prevalencia ni la duración de las bacteriemias post-exodoncia.

Tabla 33. Edad, sexo y características clínicas de los pacientes del grupo amoxicilina con y sin bacteriemia detectable a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia (26 y 30 pacientes respectivamente).

VARIABLES ANALIZADAS	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)
EDAD (años)	23,9 ± 18,5	23,7 ± 7,7	1,001 (0,963-1,040)
SEXO			
Varones	10 (29,4%)	24 (70,6%)	6,400 (1,940-21,112)
Mujeres	16 (72,7%)	6 (27,3%)	
PLACA SUPRAGINGIVAL			
Grados 0-1	8 (30,8%)	18 (69,2%)	3,375 (1,115-10,218)
Grados 2-3	18 (60,0%)	12 (40,0%)	
CÁLCULO			
Grados 0-1	12 (40,0%)	18 (60,0%)	1,750 (0,605-5,062)
Grados 2-3	14 (53,8%)	12 (46,2%)	
INFLAMACIÓN GINGIVAL			
Grado <3	14 (41,2%)	20 (58,8%)	1,714 (0,581-5,058)
Grado ≥3	12 (54,5%)	10 (45,5%)	
BOLSAS PERIODONTALES			
<4 mm	14 (43,8%)	18 (56,2%)	1,286 (0,445-3,719)
≥4 mm	12 (50,0%)	12 (50,0%)	
MOVILIDAD DENTARIA			
Grado 0	12 (37,5%)	20 (62,5%)	2,333 (0,791-6,885)
Grado ≥1	14 (58,3%)	10 (41,7%)	
CARIES			
≤5	10 (62,5%)	6 (37,5%)	0,300 (0,073-1,227)
6-10	6 (33,3%)	12 (66,7%)	
>10	10 (45,5%)	12 (54,5%)	
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES			
Ausencia	14 (50,0%)	14 (50,0%)	0,750 (0,262-2,150)
Presencia	12 (42,9%)	16 (57,1%)	
EXODONCIAS (número)	5,3 ± 4,7	6,6 ± 6,9	0,963 (0,877-1,056)

Como puede observarse en la Tabla 34, en los pacientes del grupo CLX con y sin bacteriemia detectable a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia, ninguna de las variables estudiadas alcanzó significación estadística en el análisis univariante.

Tabla 34. Edad, sexo y características clínicas de los pacientes del grupo clorhexidina con y sin bacteriemia detectable a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia (42 y 11 pacientes respectivamente).

VARIABLE ANALIZADAS	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)
EDAD (años)	24,9 ± 9	27,6 ± 14,7	1,764 (0,463-6,719)
SEXO			
Varones	17 (73,9%)	6 (26,1%)	
Mujeres	25 (83,3%)	5 (16,7%)	0,976 (0,916-1,039)
PLACA SUPRAGINGIVAL			
Grados 0-1	11 (84,6%)	2 (15,4%)	
Grados 2-3	31 (77,5%)	9 (22,5%)	0,626 (0,117-3,359)
CÁLCULO			
Grados 0-1	18 (78,3%)	5 (21,7%)	
Grados 2-3	24 (80,0%)	6 (20,0%)	1,111 (0,292-4,222)
INFLAMACIÓN GINGIVAL			
Grado <3	18 (85,7%)	3 (14,3%)	
Grado 3	24 (75,0%)	8 (25,0%)	0,500 (0,116-2,156)
BOLSAS PERIODONTALES			
<4 mm	20 (80,0%)	5 (20,0%)	
≥4 mm	22 (78,6%)	6 (21,4%)	0,917 (0,242-3,474)
MOVILIDAD DENTARIA			
Grado 0	27 (79,4%)	7 (20,6%)	
Grado ≥1	15 (78,9%)	4 (21,1%)	0,972 (0,244-3,869)
CARIES			
≤5	18 (90,0%)	2 (10,0%)	
6-10	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0,289 (0,048-1,727)
>10	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0,306 (0,048-1,954)
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES			
Ausencia	18 (78,3%)	5 (21,7%)	
Presencia	24 (80,0%)	6 (20,0%)	1,111 (0,292-4,222)
EXODONCIAS (número)	5,3 ± 4,1	5,7 ± 5,2	0,979 (0,845-1,134)

- **A los 15 minutos de finalizar la última exodoncia**

Del análisis univariante de los factores que podrían condicionar la aparición de bacteriemias a los 15 minutos post-exodoncia en los pacientes del grupo control, sólo alcanzaron significación estadística los resultados obtenidos en relación al sexo y al grado de inflamación gingival (Tabla 35). El 79,2% de las mujeres presentaron hemocultivos positivos *versus* el 51,7% de los varones (OR= 3,547; IC 95%= 1,042-12,075). El 79,2% de los pacientes con un grado de inflamación gingival <3 presentaron hemocultivos positivos frente al 51,7% de los que mostraron un grado 3 (OR= 0,282; IC 95%= 0,083-0,960).

Tabla 35. Edad, sexo y características clínicas de los pacientes del grupo control con y sin bacteriemia detectable a los 15 minutos de finalizar la última exodoncia (34 y 19 pacientes respectivamente).

VARIABLES ANALIZADAS	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)
EDAD (años)	26,3 ± 10,8	26,7 ± 14,2	0,997 (0,951-1,045)
SEXO			
Varones	15 (51,7%)	14 (48,3%)	3,547 (1,042-12,075)
Mujeres	19 (79,2%)	5 (20,8%)	
PLACA SUPRAGINGIVAL			
Grados 0-1	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,746 (0,227-2,449)
Grados 2-3	21 (61,8%)	13 (38,2%)	
CÁLCULO			
Grados 0-1	13 (65,0%)	7 (35,0%)	0,942 (0,295-3,008)
Grados 2-3	21 (63,6%)	12 (36,4%)	
INFLAMACIÓN GINGIVAL			
Grado <3	19 (79,2%)	5 (20,8%)	0,282 (0,083-0,960)
Grado 3	15 (51,7%)	14 (48,3%)	
BOLSAS PERIODONTALES			
<4 mm	18 (64,3%)	10 (35,7%)	0,988 (0,321-3,041)
≥4 mm	16 (64,0%)	9 (36,0%)	
MOVILIDAD DENTARIA			
Grado 0	22 (64,7%)	12 (35,3%)	0,935 (0,291-3,006)
Grado ≥1	12 (63,2%)	7 (36,8%)	
CARIES			
≤5	11 (57,9%)	8 (42,1%)	2,327 (0,600-9,028)
6-10	16 (76,2%)	5 (23,8%)	
>10	7 (53,8%)	6 (46,2%)	
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES			
Ausencia	15 (60,0%)	10 (40,0%)	1,407 (0,456-4,341)
Presencia	19 (67,9%)	9 (32,1%)	
EXODONCIAS (número)	6,0 ± 4,9	5,9 ± 4,8	1,002 (0,891-1,127)

En el análisis multivariante, en los pacientes del grupo control tanto el sexo como el grado de inflamación gingival condicionaron significativamente la prevalencia de bacteriemias detectadas a los 15 minutos de finalizar la última exodoncia. El riesgo de aparición de bacteriemias fue 5 veces mayor en las mujeres que en los hombres (OR= 5,385; IC 95%= 1,356-21,378), y en los pacientes con un grado de inflamación gingival <3 con respecto a los que tenían un grado 3 (OR= 0,186; IC 95%= 0,047-0,737).

Como puede apreciarse en la Tabla 36, en los pacientes del grupo AMX con y sin bacteriemia detectable a los 15 minutos de finalizar la última exodoncia, ninguna de las variables analizadas alcanzó significación estadística en el análisis univariante.

Tabla 36. Edad, sexo y características clínicas de los pacientes del grupo amoxicilina con y sin bacteriemia detectable a los 15 minutos de finalizar la última exodoncia (6 y 50 pacientes respectivamente).

VARIABLES ANALIZADAS	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)
EDAD (años)	18,6 ± 8,6	24,4 ± 14,1	0,947 (0,854-1,051)
SEXO			
Varones	6 (17,6%)	28 (82,4%)	
Mujeres	-	22 (100%)	NA
PLACA SUPRAGINGIVAL			
Grados 0-1	6 (23,1%)	20 (76,9%)	
Grados 2-3	-	30 (100%)	NA
CÁLCULO			
Grados 0-1	2 (6,7%)	28 (93,3%)	
Grados 2-3	4 (15,4%)	22 (84,6%)	2,545 (0,426-15,192)
INFLAMACIÓN GINGIVAL			
Grado <3	6 (17,6%)	28 (82,4%)	
Grado 3	-	22 (100%)	NA
BOLSAS PERIODONTALES			
<4 mm	4 (12,5%)	28 (87,5%)	
≥4 mm	2 (8,3%)	22 (91,7%)	0,636 (0,107-3,800)
MOVILIDAD DENTARIA			
Grado 0	4 (12,5%)	28 (87,5%)	
Grado ≥1	2 (8,3%)	22 (91,7%)	0,636 (0,107-3,800)
CARIES			
≤5	4 (25,0%)	12 (75,0%)	
6-10	2 (11,1%)	16 (88,9%)	0,375 (0,059-2,397)
>10	-	22 (100%)	NA
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES			
Ausencia	2 (7,1%)	26 (92,9%)	
Presencia	4 (14,3%)	24 (85,7%)	2,166 (0,363-12,919)
EXODONCIAS (número)	2,6 ± 1,8	6,4 ± 6,1	0,733 (0,479-1,122)

NA= no aplicable.

Como queda reflejado en la Tabla 37, en los pacientes del grupo CLX con y sin bacteriemia detectable a los 15 minutos de finalizar la última exodoncia, ninguna de las variables analizadas alcanzó significación estadística en el análisis univariante.

Tabla 37. Edad, sexo y características clínicas de los pacientes del grupo clorhexidina con y sin bacteriemia detectable a los 15 minutos de finalizar la última exodoncia (16 y 37 pacientes respectivamente).

VARIABLE ANALIZADA	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)
EDAD (años)	23,2 ± 9,7	26,5 ± 10,7	0,968 (0,909-1,031)
SEXO			
Varones	5 (21,7%)	18 (78,3%)	2,000 (0,569-7,027)
Mujeres	11 (40,0%)	19 (60,0%)	
PLACA SUPRAGINGIVAL			
Grados 0-1	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,571 (0,151-2,161)
Grados 2-3	11 (27,5%)	29 (72,5%)	
CÁLCULO			
Grados 0-1	7 (30,4%)	16 (69,6%)	0,914 (0,273-3,062)
Grados 2-3	9 (30,0%)	21 (70,0%)	
INFLAMACIÓN GINGIVAL			
Grado <3	10 (47,6%)	11 (52,4%)	0,293 (0,084-1,027)
Grado 3	6 (18,7%)	26 (81,3%)	
BOLSAS PERIODONTALES			
<4 mm	6 (24,0%)	19 (76,0%)	1,676 (0,494-5,694)
≥4 mm	10 (35,7%)	18 (64,3%)	
MOVILIDAD DENTARIA			
Grado 0	10 (29,4%)	24 (70,6%)	1,179 (0,342-4,063)
Grado ≥1	6 (31,6%)	13 (68,4%)	
CARIES			
≤5	6 (30,0%)	14 (70,0%)	0,800 (0,177-3,618)
6-10	4 (22,2%)	14 (77,8%)	
>10	6 (40,0%)	9 (60,0%)	
ABSCESOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES			
Ausencia	6 (26,0%)	17 (74,0%)	1,200 (0,353-4,083)
Presencia	10 (33,3%)	20 (66,7%)	
EXODONCIAS (número)	5,3 ± 4,2	5,4 ± 4,6	0,993 (0,865-1,139)

- **Una hora después de finalizar la última exodoncia**

En los pacientes del grupo control con y sin bacteriemia detectable 1 hora después de finalizar la última exodoncia, ninguna de las variables analizadas alcanzó significación estadística en el análisis univariante (Tabla 38).

Tabla 38. Edad, sexo y características clínicas de los pacientes del grupo control con y sin bacteriemia detectable 1 hora después de finalizar la última exodoncia (10 y 40 pacientes respectivamente).

VARIABLES ANALIZADAS	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)
EDAD (años)	31,5 ± 8,9	25,3 ± 12,8	1,044 (0,983-1,109)
SEXO			
Varones	4 (13,8%)	25 (86,2%)	
Mujeres	6 (28,6%)	15 (71,4%)	2,500 (0,606-10,321)
PLACA SUPRAGINGIVAL			
Grados 0-1	1 (5,6%)	17 (94,4%)	
Grados 2-3	9 (28,1%)	23 (71,9%)	6,652 (0,768-57,624)
CÁLCULO			
Grados 0-1	2 (10,0%)	18 (90,0%)	
Grados 2-3	8 (26,7%)	22 (73,3%)	3,273 (0,616-17,385)
INFLAMACIÓN GINGIVAL			
Grado <3	6 (27,3%)	16 (72,7%)	
Grado 3	4 (14,3%)	24 (85,7%)	0,444 (0,108-1,829)
BOLSAS PERIODONTALES			
<4 mm	5 (19,2%)	21 (80,8%)	
≥4 mm	5 (20,8%)	19 (79,2%)	1,105 (0,276-4,421)
MOVILIDAD DENTARIA			
Grado 0	6 (18,8%)	26 (81,2%)	
Grado ≥1	4 (22,2%)	14 (77,8%)	1,238 (0,299-5,134)
CARIES			
≤5	3 (17,6%)	14 (82,4%)	
6-10	4 (19,0%)	17 (81,0%)	1,098 (0,210-5,750)
>10	3 (25,0%)	9 (75,0%)	1,556 (0,256-9,469)
ABSCEOS SUBMUCOSOS Y/O FOCOS PERIAPICALES			
Ausencia	5 (20,8%)	19 (79,2%)	
Presencia	5 (19,2%)	21 (80,8%)	0,905 (0,226-3,619)
EXODONCIAS (número)	7,4 ± 6,7	5,7 ± 4,4	1,067 (0,934-1,220)

* Por razones exclusivamente conductuales, la muestra sanguínea correspondiente a 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico sólo pudo recogerse en 50 pacientes.

En los grupos AMX y CLX, no se realizó el análisis univariante de los factores potencialmente condicionantes de la bacteriemia en los resultados obtenidos 1 hora después de finalizar las exodoncias, ya que en estos grupos sólo hubo 2 y 1 paciente respectivamente con hemocultivos positivos.

- **Estado de salud oral**

Al comparar el estado de salud oral global (grados 0-1 *versus* grados 2-3) de los pacientes de los grupos control, AMX y CLX que presentaron bacteriemias detectables post-exodoncia en las diferentes tomas con respecto a aquéllos con hemocultivos negativos, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas (Tablas 39, 40 y 41).

Tabla 39. Estado de salud oral global de los pacientes del grupo control con y sin bacteriemia detectable post-exodoncia (n= 53).

30 SEGUNDOS ^a			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0,718
GRADOS 2-3	43 (100%)	-	
15 MINUTOS ^b			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0,484
GRADOS 2-3	27 (62,8%)	16 (37,2%)	
1 HORA ^c			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,416
GRADOS 2-3	9 (22,0%)	32 (78,0%)	

a- Muestra sanguínea recogida 30 segundos después de finalizar la última exodoncia; b- Muestra sanguínea recogida a los 15 minutos de finalizar el acto quirúrgico; c- Muestra sanguínea recogida 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico. Por razones exclusivamente conductuales, sólo pudo obtenerse en 50 pacientes.

Tabla 40. Estado de salud oral global de los pacientes del grupo amoxicilina con y sin bacteriemia detectable post-exodoncia (n= 56).

30 SEGUNDOS ^a			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	10 (62,5%)	6 (37,5%)	0,110
GRADOS 2-3	16 (40,0%)	24 (60,0%)	
15 MINUTOS ^b			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	2 (12,5%)	14 (87,5%)	0,558
GRADOS 2-3	4 (10,0%)	36 (90,0%)	
1 HORA ^c			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA n° de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	-	16 (100%)	0,491
GRADOS 2-3	2 (5,3%)	36 (94,7%)	

a- Muestra sanguínea recogida 30 segundos después de finalizar la última exodoncia, b- Muestra sanguínea recogida a los 15 minutos de finalizar el acto quirúrgico; c- Muestra sanguínea recogida 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico. Por razones exclusivamente conductuales, sólo pudo obtenerse en 54 pacientes.

Tabla 41. Estado de salud oral global de los pacientes del grupo clorhexidina con y sin bacteriemia detectable post-exodoncia (n= 53).

30 SEGUNDOS ^a			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA nº de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA nº de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0,394
GRADOS 2-3	34 (77,3%)	10 (22,7%)	
15 MINUTOS ^b			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA nº de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA nº de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,468
GRADOS 2-3	14 (31,8%)	30 (68,2%)	
1 HORA ^c			
ESTADO DE SALUD ORAL	CON BACTERIEMIA nº de pacientes (%)	SIN BACTERIEMIA nº de pacientes (%)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)
GRADOS 0-1	-	8 (100%)	0,830
GRADOS 2-3	1 (2,4%)	41 (97,6%)	

a- Muestra sanguínea recogida 30 segundos después de finalizar la última exodoncia; b- Muestra sanguínea recogida a los 15 minutos de finalizar el acto quirúrgico; c- Muestra sanguínea recogida 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico. Por razones exclusivamente conductuales, sólo pudo obtenerse en 50 pacientes.

4.4. ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS

- **Características e identificación de los aislamientos bacterianos en los diferentes grupos de estudio**

En total se utilizaron 826 parejas de botellas de hemocultivo (para el procesado en atmósfera aeróbica y anaeróbica): 209 en el grupo control, 206 en el grupo AMX, 202 en el grupo CM y 209 en el grupo CLX. Se obtuvieron 300 hemocultivos positivos: en 232 (77,4%) se identificó solamente 1 bacteria, en 61 (20,3%) 2 bacterias, en 6 (2%) 3 bacterias y en el hemocultivo restante (0,3%) se identificaron 4 bacterias diferentes. Se aislaron 376 cepas bacterianas, de las que 40 (10,6%) eran aerobias, 293 (78%) anaerobias facultativas y 43 (11,4%) anaerobias estrictas. Con respecto a su morfología y patrón en la tinción Gram, 282 (75%) eran cocos Gram-positivos, 42 (11,2%) cocos Gram-negativos, 18 (4,8%) bacilos Gram-positivos y 34 (9%) bacilos Gram-negativos.

En la Tabla 42 se recogen los porcentajes de hemocultivos positivos y negativos, y de aislamientos uni y polimicrobianos en los diferentes grupos de estudio.

Tabla 42. Porcentajes de hemocultivos positivos y negativos, y de aislamientos uni y polimicrobianos en los diferentes grupos de estudio.

HEMOCULTIVOS	GRUPO CONTROL	GRUPO AMX	GRUPO CM	GRUPO CLX
POSITIVOS (%)*	100 (47,8%)	36 (17,5%)	101 (50,0%)	63 (30,2%)
NEGATIVOS (%)	109 (52,2%)	170 (82,5%)	101 (50,0%)	146 (69,8%)
TOTAL	209 (100%)	206 (100%)	202 (100%)	209 (100%)
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)	GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO AMX, p< 0,001 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CM, p= 0,368 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CLX, p< 0,001			
UNIMICROBIANOS (%)	71 (71,0%)	36 (100%)	69 (68,3%)	56 (88,9%)
POLIMICROBIANOS (%)**	29 (29,0%) ^a	-	32 (31,7%) ^b	7 (11,1%) ^c
TOTAL	100 (100%)	36 (100%)	101 (100%)	63 (100%)
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test exacto de Fisher)	GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO AMX, p< 0,001 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CM, p= 0,397 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CLX, p= 0,005			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

*Se consideró hemocultivo positivo cuando se detectó al menos 1 aislamiento en al menos 1 botella de una pareja de hemocultivos.** Se consideró hemocultivo polimicrobiano cuando se identificó más de 1 microorganismo en una pareja de botellas de hemocultivos.

a-En 26 hemocultivos se identificaron 2 bacterias, en 2 hemocultivos 3 bacterias y en 1 hemocultivo 4 bacterias; b- En 30 hemocultivos se identificaron 2 bacterias y en 2 hemocultivos 3 bacterias; c- En 5 hemocultivos se identificaron 2 bacterias y en 2 hemocultivos 3 bacterias.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de hemocultivos positivos entre el grupo control y los grupos AMX y CLX (47,8 *versus* 17,5 y 30,2% respectivamente; $p < 0,001$), pero no con respecto al grupo CM (47,8 *versus* 50%; $p = 0,368$). También se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hemocultivos polimicrobianos entre el grupo control y los grupos AMX (29 *versus* 0%; $p < 0,001$) y CLX (29 *versus* 11,1%; $p = 0,005$), pero no con respecto al grupo CM (29 *versus* 31,7%; $p = 0,397$) (Tabla 42).

El 7% de los hemocultivos positivos detectados en el total de la muestra a los 15 minutos de finalizar la manipulación, correspondieron a pacientes con hemocultivos negativos en la toma efectuada a los 30 segundos (más de la mitad de estos hemocultivos se obtuvieron en pacientes que recibieron amoxicilina). El 12% de los hemocultivos positivos detectados en el total de la muestra 1 hora después de finalizar la manipulación, correspondieron a pacientes con hemocultivos negativos en la toma efectuada a los 15 minutos (estos hemocultivos se obtuvieron en pacientes que recibieron amoxicilina o el lavado previo con clorhexidina).

En la Tabla 43 se recogen las principales características de las bacterias identificadas en los diferentes grupos de estudio (atmósfera necesaria para su crecimiento,

morfología y patrón en la tinción Gram). Las bacterias anaerobias (facultativas y estrictas) fueron las más frecuentes en todos los grupos de estudio; el porcentaje de anaerobias facultativas con relación al total de aislamientos osciló entre el 86,1% detectado en el grupo CLX y el 66,7% en el grupo AMX; el porcentaje de anaerobias estrictas entre el 22,2% en el grupo AMX y el 5,6% en el grupo CLX. Los cocos Gram-positivos fueron los aislamientos más frecuentes en todos los grupos de estudio; la prevalencia mayor se alcanzó en el grupo CLX (86,1%) y la menor en el grupo AMX (66,7%). En los pacientes sometidos a profilaxis antibiótica con amoxicilina se detectó el mayor porcentaje de bacilos Gram-negativos de la serie (27,8 *versus* 1,4-8,9% en el resto de grupos).

Tabla 43. Características de las bacterias identificadas en los hemocultivos positivos en los diferentes grupos de estudio (atmósfera necesaria para su crecimiento, morfología y patrón en la tinción Gram).

BACTERIAS	GRUPO CONTROL	GRUPO AMX	GRUPO CM	GRUPO CLX
Aerobias	10 (7,5%)	4 (11,1%)	20 (14,8%)	6 (8,3%)
Anaerobias facultativas	110 (82,7%)	24 (66,7%)	97 (71,9%)	62 (86,1%)
Anaerobias estrictas	13 (9,8%)	8 (22,2%)	18 (13,3%)	4 (5,6%)
TOTAL	133 (100%)	36 (100%)	135 (100%)	72 (100%)
Cocos Gram-positivos	105 (78,9%)	24 (66,7%)	91 (67,4%)	62 (86,1%)
Cocos Gram-negativos	11 (8,3%)	2 (5,5%)	22 (16,3%)	7 (9,7%)
Bacilos Gram-positivos	6 (4,5%)	-	10 (7,4%)	2 (2,8%)
Bacilos Gram-negativos	11 (8,3%)	10 (27,8%)	12 (8,9%)	1 (1,4%)
TOTAL	133 (100%)	36 (100%)	135 (100%)	72 (100%)

En la Tabla 44 se detallan los géneros y especies de las 133 bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes del grupo control. Los más frecuentes fueron *Streptococcus* spp. (63,8%) –especialmente del grupo *viridans*–, seguidos de *Staphylococcus* spp. (11,2%) y *Neisseria* spp. (7,5%). De los 73 aislamientos de *Streptococcus viridans*, 44 (60%) pertenecían al grupo *mitis*, 21 (29%) al *anginosus*, 4 (5,5%) al *salivarius*, 3 (4,1%) al *bovis*, y 1 (1,4%) al *mutans*. Las bacterias anaerobias estrictas más prevalentes fueron *Fusobacterium* spp. (3 aislamientos), *Peptostreptococcus* spp. (2 aislamientos), *Bacteroides* spp. (2 aislamientos) y *Prevotella* spp. (2 aislamientos).

Tabla 44. Bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes del grupo control (n= 133 aislamientos).

<i>Streptococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Staphylococcus</i> spp.	n°	(%)
<u><i>Streptococcus viridans</i></u>					
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>mitis</i>	44		- <i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)	4	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>anginosus</i>	21		- <i>Staphylococcus capitis</i>	3	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>salivarius</i>	4		- <i>Staphylococcus auricularis</i>	3	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>bovis</i>	3		- <i>Staphylococcus schleiferi</i>	2	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>mutans</i>	1		- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
<u><i>Streptococcus no viridans</i></u>					
- <i>Streptococcus no viridans</i>	12		- <i>Staphylococcus sacharolyticus</i>	1	
TOTAL	85	(63,8%)	- <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	
			TOTAL	15	(11,2%)
<i>Neisseria</i> spp.	n°	(%)	<i>Fusobacterium</i> spp.	n°	(%)
- <i>Neisseria cinerea</i>	8		- <i>Fusobacterium varium</i>	2	
- <i>Neisseria mucosa</i>	1		- <i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	
- <i>Neisseria suflava</i>	1				
TOTAL	10	(7,5%)	TOTAL	3	(2,2%)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Actinomyces</i> spp.	n°	(%)
- <i>Peptostreptococcus micros</i>	2		- <i>Actinomyces odontolyticus</i>	2	
TOTAL	2	(1,5%)	TOTAL	2	(1,5%)
<i>Gemella</i> spp.	n°	(%)	<i>Bacteroides</i> spp.	n°	(%)
- <i>Gemella morbillorum</i>	2		- <i>Bacteroides fragilis</i>	1	
			- <i>Bacteroides distasonis</i>	1	
TOTAL	2	(1,5%)	TOTAL	2	(1,5%)
<i>Lactobacillus</i> spp.	n°	(%)	<i>Haemophilus</i> spp.	n°	(%)
- <i>Lactobacillus acidophilus</i>	2		- <i>Haemophilus parainfluenza</i>	2	
TOTAL	2	(1,5%)	TOTAL	2	(1,5%)
<i>Prevotella</i> spp.	n°	(%)	<i>Enterococcus</i> spp.	n°	(%)
- <i>Prevotella corporis</i>	2		- <i>Enterococcus gallinarum</i>	1	
TOTAL	2	(1,5%)	TOTAL	1	(0,8%)
<i>Eubacterium</i> spp.	n°	(%)	<i>Veillonella</i> spp.	n°	(%)
- <i>Eubacterium aeroficiens</i>	1		- <i>Veillonella parvula</i>	1	
TOTAL	1	(0,8%)	TOTAL	1	(0,8%)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	n°	(%)	<i>Pantoea</i> spp.	n°	(%)
- <i>Bifidobacterium</i> spp.	1		- <i>Pantoea aglomerans</i>	1	
TOTAL	1	(0,8%)	TOTAL	1	(0,8%)
<i>Enterobacter</i> spp.	n°	(%)			
- <i>Enterobacter aerogenes</i>	1				
TOTAL	1	(0,8%)			

En la Tabla 45 se detallan los géneros y especies de las 36 bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes que recibieron amoxicilina. Los más frecuentes fueron los *Streptococcus viridans* (44,6%), todos del grupo *mitis*, seguidos de bacterias anaerobias estrictas como *Peptostreptococcus* spp. (11,2%) y *Prevotella* spp. (11,2%).

Tabla 45. Bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica con amoxicilina (n= 36 aislamientos).

<i>Streptococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	n°	(%)
<i>Streptococcus viridans</i>					
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>mitis</i>	16		- <i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	
TOTAL	16	(44,6%)	TOTAL	4	(11,2%)
<i>Prevotella</i> spp.	n°	(%)	<i>Neisseria</i> spp.	n°	(%)
- <i>Prevotella</i> spp.	4		- <i>Neisseria</i> spp.	2	
TOTAL	4	(11,2%)	TOTAL	2	(5,5%)
<i>Enterococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Providencia</i> spp.	n°	(%)
- <i>Enterococcus faecalis</i>	2		- <i>Providencia</i> spp.	2	
TOTAL	2	(5,5%)	TOTAL	2	(5,5%)
<i>Eikenella</i> spp.	n°	(%)	<i>Leuconostoc</i> spp.	n°	(%)
- <i>Eikenella corrodens</i>	2		- <i>Leuconostoc</i> spp.	2	
TOTAL	2	(5,5%)	TOTAL	2	(5,5%)
BGN no fermentador*	n°	(%)			
-BGN no fermentador	2				
TOTAL	2	(5,5%)			

BGN= bacilo Gram-negativo.

* Por limitaciones técnicas, no se pudo efectuar la identificación de género y especie de este microorganismo.

En la Tabla 46 se detallan los géneros y especies de las 135 bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes que recibieron clindamicina. Los más frecuentes fueron *Streptococcus* spp. (57%) –especialmente del grupo *viridans*–, seguidos de *Neisseria* spp. (14,7%) y *Prevotella* spp. (5,9%). De los 75 aislamientos de *Streptococcus viridans*, 42 (56%) pertenecían al grupo *mitis*, 19 (25,4%) al *anginosus*, 10 (13,3%) al *mutans* y 4 (5,3%) al *salivarius*. Las bacterias anaerobias estrictas más prevalentes fueron *Prevotella* spp. (8 aislamientos) y *Peptostreptococcus* spp. (4 aislamientos).

Tabla 46. Bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica con clindamicina (n= 135 aislamientos).

<i>Streptococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Neisseria</i> spp.	n°	(%)
<u><i>Streptococcus viridans</i></u>					
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>mitis</i>	42		- <i>Neisseria cinerea</i>	10	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>anginosus</i>	19		- <i>Neisseria sicca</i>	8	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>mutans</i>	10		- <i>Neisseria</i> spp.	2	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>salivarius</i>	4				
<u><i>Streptococcus no viridans</i></u>					
- <i>Streptococcus no viridans</i>	2				
TOTAL	77	(57%)	TOTAL	20	(14,7%)
<i>Prevotella</i> spp.	n°	(%)	<i>Staphylococcus</i> spp.	n°	(%)
- <i>Prevotella</i> spp.	8		- <i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)	6	
TOTAL	8	(5,9%)	TOTAL	6	(4,4%)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Actinomyces</i> spp.	n°	(%)
- <i>Peptostreptococcus</i> spp.	4		- <i>Actinomyces</i> spp.	2	
			- <i>Actinomyces odontolyticus</i>	2	
TOTAL	4	(3%)	TOTAL	4	(3%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	n°	(%)	<i>Abiotrophia</i> spp.	n°	(%)
- <i>Corynebacterium</i> spp.	4		- <i>Abiotrophia defectiva</i>	4	
TOTAL	4	(3%)	TOTAL	4	(3%)
<i>Fusobacterium</i> spp.	n°	(%)	<i>Eikenella</i> spp.	n°	(%)
- <i>Fusobacterium</i> spp.	2		- <i>Eikenella corrodens</i>	2	
TOTAL	2	(1,5%)	TOTAL	2	(1,5%)
<i>Veillonella</i> spp.	n°	(%)	<i>Lactobacillus</i> spp.	n°	(%)
- <i>Veillonella</i> spp.	2		- <i>Lactobacillus</i> spp.	2	
TOTAL	2	(1,5%)	TOTAL	2	(1,5%)

En la Tabla 47 se detallan los géneros y especies de las 72 bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes que recibieron el lavado intraoral con clorhexidina. Los más frecuentes fueron *Streptococcus* spp. (68%) –especialmente del grupo *viridans*–, seguidos de *Staphylococcus* spp. (8,4%), *Neisseria* spp. (5,5%) y *Gemella* spp (5,5%). De los 44 aislamientos de *Streptococcus viridans*, 24 (54,5%) pertenecían al grupo *mitis*, 16 (36,4%) al *anginosus* y 4 (9,1%) al *salivarius*. Con respecto a las bacterias anaerobias estrictas, se identificaron 3 aislamientos del género *Veillonella* spp. (4,2%) y 1 del género *Peptostreptococcus* spp. (1,4%).

Tabla 47. Bacterias identificadas en los hemocultivos positivos de los pacientes que recibieron el lavado intraoral con clorhexidina (n= 72 aislamientos).

<i>Streptococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Staphylococcus</i> spp.	n°	(%)
<u><i>Streptococcus viridans</i></u>					
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>mitis</i>	24		- <i>Staphylococcus</i> <i>coagulasa</i> (-)	4	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>anginosus</i>	16		- <i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	2	
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>salivarius</i>	4				
<u><i>Streptococcus no viridans</i></u>					
- <i>Streptococcus</i> no <i>viridans</i>	5				
TOTAL	49	(68%)	TOTAL	6	(8,4%)
<i>Neisseria</i> spp.	n°	(%)	<i>Gemella</i> spp.	n°	(%)
- <i>Neisseria</i> <i>cinerea</i>	2		- <i>Gemella</i> spp.	3	
- <i>Neisseria</i> <i>lactámica</i>	1		- <i>Gemella</i> <i>morbilorum</i>	1	
- <i>Neisseria</i> <i>sufflava</i>	1				
TOTAL	4	(5,5%)	TOTAL	4	(5,5%)
<i>Veillonella</i> spp.	n°	(%)	<i>Actinomyces</i> spp.	n°	(%)
- <i>Veillonella</i> <i>parvula</i>	3		- <i>Actinomyces</i> <i>odontolyticus</i>	2	
TOTAL	3	(4,2%)	TOTAL	2	(2,8%)
<i>Micrococcus</i> spp.	n°	(%)	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	n°	(%)
- <i>Micrococcus</i> spp.	2		- <i>Peptostreptococcus</i> <i>micros</i>	1	
TOTAL	2	(2,8%)	TOTAL	1	(1,4%)
<i>Haemophilus</i> spp.	n°	(%)			
- <i>Haemophilus</i> <i>parainfluenza</i>	1				
TOTAL	1	(1,4%)			

- **Distribución de los aislamientos bacterianos en relación al momento de recogida de las muestras sanguíneas**

En el 43% de los hemocultivos positivos detectados en el total de la muestra a los 15 minutos de finalizar la manipulación, se identificó como mínimo 1 aislamiento diferente (de género o especie) a los obtenidos en las tomas anteriores (basal y 30 segundos). En el 24% de los hemocultivos positivos detectados en el total de la muestra 1 hora después de finalizar la manipulación, se identificó como mínimo 1 aislamiento diferente (de género o especie) a los detectados en las tomas anteriores (basal, 30 segundos y 15 minutos).

Tanto en el grupo control como en los grupos CM y CLX, se detectaron 5, 4 y 4 aislamientos respectivamente en la toma basal (en el grupo control: 3 *Staphylococcus* spp., 1 *Streptococcus* spp. y 1 *Bacteroides* spp.; en el grupo CM: 2 *Streptococcus* spp. y 2 *Staphylococcus* spp.; y en el grupo CLX: 2 *Streptococcus* spp., 1 *Staphylococcus* spp. y 1

Peptostreptococcus spp.). En el grupo AMX sólo se identificaron 2 bacterias en la toma basal, que correspondieron al género *Providencia* spp.. Después de las exodoncias, en los grupos control, CM y CLX el género bacteriano predominante fue *Streptococcus* spp. (con porcentajes que oscilaron entre 67,7 y 70,2%), seguido de *Neisseria* spp. (con porcentajes que oscilaron entre 8,5 y 17,7%). En el grupo AMX, aunque los *Streptococcus* spp. también fueron las bacterias predominantes, su prevalencia (38,4%) resultó inferior a la detectada en los restantes grupos, obteniéndose además un porcentaje más elevado de bacterias anaerobias estrictas (15,4% de *Peptostreptococcus* spp. y 15,4% de *Prevotella* spp.) (Tabla 48).

Tabla 48. Distribución de los aislamientos bacterianos en los hemocultivos efectuados en condiciones basales y 30 segundos después de finalizar las exodoncias en los diferentes grupos de estudio.

BASAL ^a	GRUPO CONTROL nº de bacterias (%)	GRUPO AMX nº de bacterias (%)	GRUPO CM nº de bacterias (%)	GRUPO CLX nº de bacterias (%)
- <i>Staphylococcus</i> spp.	3 (60%)	-	2 (50%)	1 (25%)
- <i>Streptococcus</i> spp.	1 (20%)	-	2 (50%)	2 (50%)
- <i>Bacteroides</i> spp.	1 (20%)	-	-	-
- <i>Peptostreptococcus</i> spp.	-	-	-	1 (25%)
- <i>Providencia</i> spp.	-	2 (100%)	-	-
TOTAL	5 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
30 SEGUNDOS ^b	GRUPO CONTROL nº de bacterias (%)	GRUPO AMX nº de bacterias (%)	GRUPO CM nº de bacterias (%)	GRUPO CLX nº de bacterias (%)
- <i>Streptococcus</i> spp.	50 (69,4%)	10 (38,4%)	46 (67,7%)	33 (70,2%)
- <i>Neisseria</i> spp.	7 (9,6%)	2 (7,7%)	12 (17,7%)	4 (8,5%)
- <i>Staphylococcus</i> spp.	2 (2,8%)	-	-	3 (6,3%)
- <i>Actinomyces</i> spp.	2 (2,8%)	-	-	2 (4,3%)
- <i>Peptostreptococcus</i> spp.	2 (2,8%)	4 (15,4%)	2 (2,9%)	-
- <i>Fusobacterium</i> spp.	2 (2,8%)	-	-	-
- <i>Haemophilus</i> spp.	1 (1,4%)	-	-	-
- <i>Enterobacter</i> spp.	1 (1,4%)	-	-	-
- <i>Pantoea</i> spp.	1 (1,4%)	-	-	-
- <i>Gemella</i> spp.	1 (1,4%)	-	-	2 (4,3%)
- <i>Enterococcus</i> spp.	1 (1,4%)	-	-	-
- <i>Eubacterium</i> spp.	1 (1,4%)	-	-	-
- <i>Prevotella</i> spp.	1 (1,4%)	4 (15,4%)	4 (5,9%)	-
- <i>Eikenella</i> spp.	-	2 (7,7%)	-	-
- <i>Leuconostoc</i> spp.	-	2 (7,7%)	-	-
- <i>Corynebacterium</i> spp.	-	-	2 (2,9%)	-
- <i>Micrococcus</i> spp.	-	-	-	1 (2,1%)
- <i>Veillonella</i> spp.	-	-	2 (2,9%)	2 (4,3%)
-BGN no fermentador	-	2 (7,7%)	-	-
TOTAL	72 (100%)	26 (100%)	68 (100%)	47 (100%)

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina; BGN= bacilo Gram-negativo.

a- Muestra sanguínea recogida en condiciones basales (después de la intubación nasotraqueal y previa a cualquier manipulación odontológica); b- Muestra sanguínea recogida 30 segundos después de finalizar la última exodoncia.

En las muestras sanguíneas recogidas 15 minutos después de finalizar el acto quirúrgico, *Streptococcus* spp. fueron las bacterias que se identificaron con mayor frecuencia en todos los grupos de estudio, con porcentajes que oscilaron entre el 49,1% en el grupo CM y el 70% en el grupo CLX; le siguieron en prevalencia *Staphylococcus* spp. en el grupo control, *Neisseria* spp. en el grupo CM y *Gemella* spp. en el grupo CLX. En las muestras sanguíneas recogidas 1 hora después de efectuar las exodoncias se identificaron 27 aislamientos (en el grupo control: 6 *Streptococcus* spp., 4 *Staphylococcus* spp. y 2 *Lactobacillus* spp.; en el grupo CM: 4 *Streptococcus* spp., 2 *Staphylococcus* spp., 2 *Lactobacillus* spp., 2 *Abiotrophia* spp. y 2 *Prevotella* spp.; en los grupos AMX y CLX sólo se aislaron 2 *Streptococcus* spp. y 1 *Staphylococcus* spp. respectivamente) (Tabla 49).

Tabla 49. Distribución de los aislamientos bacterianos en los hemocultivos efectuados a los 15 minutos y 1 hora después de finalizar las exodoncias en los diferentes grupos de estudio.

15 MINUTOS ^a	GRUPO CONTROL n° de bacterias (%)	GRUPO AMX n° de bacterias (%)	GRUPO CM n° de bacterias (%)	GRUPO CLX n° de bacterias (%)
- <i>Streptococcus</i> spp.	28 (63,6%)	4 (66,7%)	25 (49,1%)	14 (70,0%)
- <i>Staphylococcus</i> spp.	6 (13,5%)	-	2 (3,9%)	1 (5,0%)
- <i>Neisseria</i> spp.	3 (6,8%)	-	8 (15,7%)	-
- <i>Gemella</i> spp.	1 (2,3%)	-	-	2 (10,0%)
- <i>Haemophilus</i> spp.	1 (2,3%)	-	-	1 (5,0%)
- <i>Fusobacterium</i> spp.	1 (2,3%)	-	2 (3,9%)	-
- <i>Bifidobacterium</i> spp.	1 (2,3%)	-	-	-
- <i>Bacteroides</i> spp.	1 (2,3%)	-	-	-
- <i>Prevotella</i> spp.	1 (2,3%)	-	2 (3,9%)	-
- <i>Veillonella</i> spp.	1 (2,3%)	-	-	1 (5,0%)
- <i>Peptostreptococcus</i> spp.	-	-	2 (3,9%)	-
- <i>Enterococcus</i> spp.	-	2 (33,3%)	-	-
- <i>Actinomyces</i> spp.	-	-	4 (7,9%)	-
- <i>Corynebacterium</i> spp.	-	-	2 (3,9%)	-
- <i>Eikenella</i> spp.	-	-	2 (3,9%)	-
- <i>Micrococcus</i> spp.	-	-	-	1 (5,0%)
- <i>Abiotrophia</i> spp.	-	-	2 (3,9%)	-
TOTAL	44 (100%)	6 (100%)	51 (100%)	20 (100%)
1 HORA ^b	GRUPO CONTROL n° de bacterias (%)	GRUPO AMX n° de bacterias (%)	GRUPO CM n° de bacterias (%)	GRUPO CLX n° de bacterias (%)
- <i>Streptococcus</i> spp.	6 (50,0%)	2 (100%)	4 (33,3%)	-
- <i>Staphylococcus</i> spp.	4 (33,2%)	-	2 (16,7%)	1 (100%)
- <i>Lactobacillus</i> spp.	2 (16,8%)	-	2 (16,7%)	-
- <i>Abiotrophia</i> spp.	-	-	2 (16,7%)	-
- <i>Prevotella</i> spp.	-	-	2 (16,7%)	-
TOTAL	12 (100%)	2 (100%)	12 (100%)	1 (100%)

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

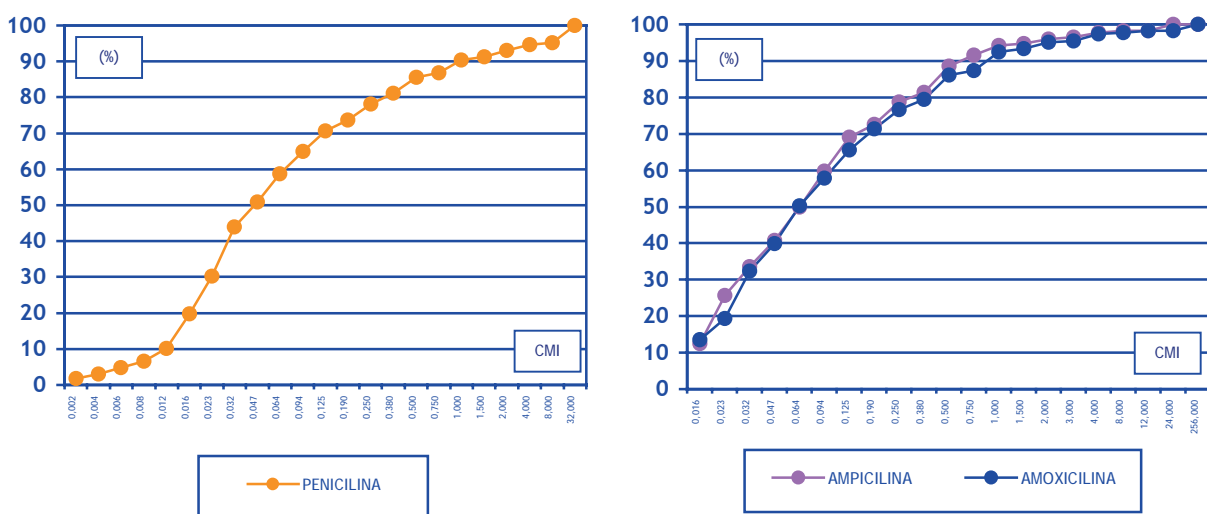
a- Muestra sanguínea recogida a los 15 minutos de finalizar el acto quirúrgico; b- Muestra sanguínea recogida 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico.

4.5. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS BACTERIAS AISLADAS EN HEMOCULTIVOS POST-EXODONCIA

Se estudiaron los patrones de sensibilidad antimicrobiana a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina de 229 cepas bacterianas procedentes de los hemocultivos positivos post-exodoncia.

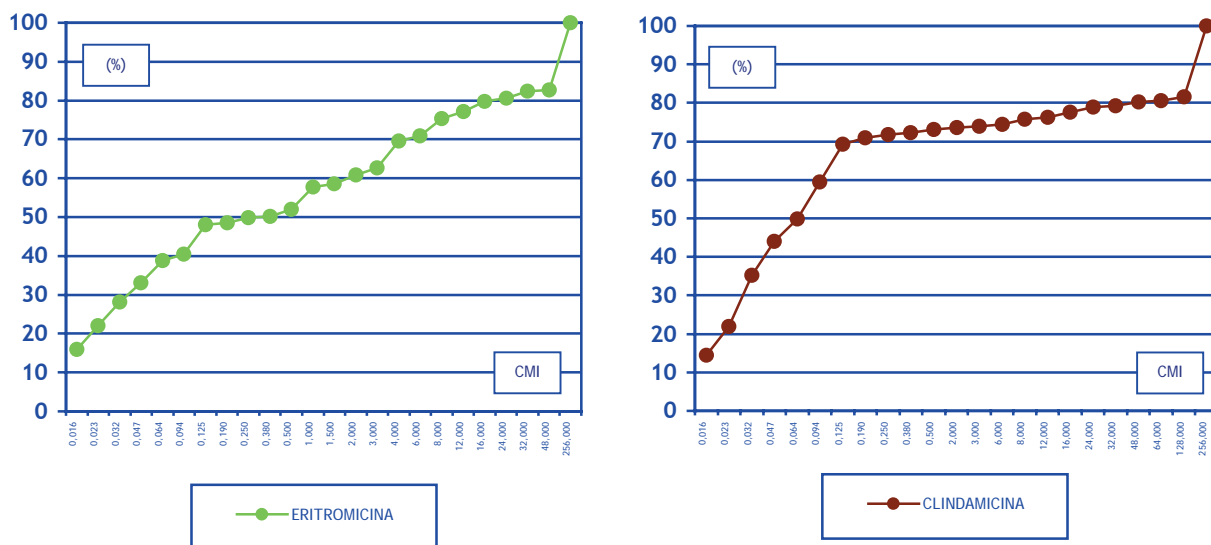
Como se puede apreciar en las Figuras 7 y 8, el 50% de los aislamientos fueron inhibidos a una concentración de penicilina inferior a 0,047 mg/l y el 90% a una concentración de 1 mg/l; sólo el 4,8% de las bacterias presentaron una CMI ≥ 32 mg/l. Con respecto a la ampicilina y la amoxicilina, el 50% de los aislamientos fueron inhibidos a una concentración de 0,064 mg/l de ambos beta-lactámicos, y el 90% a una concentración de 0,75 y 1 mg/l respectivamente; sólo el 2,1% de las bacterias presentaron una CMI ≥ 12 mg/l frente a ampicilina y una CMI ≥ 24 mg/l frente a amoxicilina.

Figuras 7 y 8. Porcentaje acumulado de CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) frente a beta-lactámicos de 229 aislamientos bacterianos procedentes de hemocultivos post-exodoncia.



El 50% de los aislamientos fueron inhibidos a una concentración de eritromicina de 0,38 mg/l y el 90% a una concentración ≥ 256 mg/l; el 30% presentaron una CMI ≥ 6 mg/l. Frente a clindamicina, el 50% de los aislamientos fueron inhibidos a una concentración de 0,094 mg/l y el 90% a una concentración ≥ 256 mg/l; el 26% presentaron una CMI ≥ 6 mg/l (Figuras 9 y 10).

Figuras 9 y 10. Porcentaje acumulado de CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) frente a los 3 beta-lactámicos de 229 aislamientos bacterianos procedentes de hemocultivos post-exodoncia.



Para estudiar los patrones de sensibilidad antimicrobiana en base a la naturaleza de los aislamientos, las 229 bacterias se distribuyeron en 3 grupos: *Streptococcus* spp., bacterias anaerobias estrictas y otras bacterias.

- ***Streptococcus* spp.**

Se estudiaron los patrones de sensibilidad antimicrobiana a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina de 172 *Streptococcus* spp. aislados en hemocultivos post-exodoncia; 86 *Streptococcus viridans* correspondían al grupo *mitis*, 43 al *anginosus*, 17 al *salivarius*, 14 al *mutans* y 12 eran *Streptococcus* no *viridans*; 56 aislamientos se identificaron en los hemocultivos de pacientes del grupo control, 16 del grupo AMX, 53 del grupo CM y 47 del grupo CLX.

Aplicando los criterios del NCCLS³⁷⁸, 83 *Streptococcus* spp. (48,3%) eran sensibles a todos los antibióticos evaluados; de los 89 restantes, 28 (31,5%) presentaban sensibilidad intermedia o resistencia a 1 antibiótico, 35 (39,3%) a 2, 14 (15,7%) a 3, 8 (9%) a 4 y 4 (4,5%) a los 5 antibióticos testados.

En la Tabla 50 se detallan los perfiles de sensibilidad frente a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina, así como los valores de

las CMI₅₀, CMI₉₀ y el rango de las CMI de 172 *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos post-exodoncia.

Tabla 50. CMI₅₀, CMI₉₀, rango de las CMI y perfiles de sensibilidad frente a beta-lactámicos, eritromicina y clindamicina de 172 *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos post-exodoncia.

ANTIBIÓTICO	n° de <i>Streptococcus</i> spp. (%)	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	Rango de CMI (mg/l)
PENICILINA				
Sensible	142 (82,5%)	0,032	0,094	0,002-0,125
Intermedio	28 (16,3%)	0,5	2	0,19-2
Resistente	2 (1,2%)	-	-	4-32
TOTAL		0,032	0,5	0,002-32
AMPICILINA				
Sensible	150 (87,2%)	0,047	0,19	0,016-0,25
Intermedio	21 (12,2%)	0,5	2	0,38-2
Resistente	1 (0,6%)	-	-	≥256
TOTAL		0,064	0,5	0,016-≥256
AMOXICILINA				
Sensible	150 (87,2%)	0,047	0,19	0,016-0,25
Intermedio	21 (12,2%)	1	3	0,38-4
Resistente	1 (0,6%)	-	-	≥256
TOTAL		0,064	0,5	0,016-≥256
ERITROMICINA				
Sensible	94 (54,7%)	0,032	0,125	0,016-0,25
Intermedio	3 (1,7%)	-	-	0,38-0,5
Resistente	75 (43,6%)	16	≥256	1-≥256
TOTAL		0,125	≥256	0,016-≥256
CLINDAMICINA				
Sensible	133 (77,3%)	0,047	0,125	0,016-0,25
Intermedio	1 (0,6%)	-	-	0,5
Resistente	38 (22,1%)	≥256	≥256	12-≥256
TOTAL		0,064	≥256	0,016-≥256

CMI= Concentración mínima inhibitoria; CMI₅₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población bacteriana; CMI₉₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 90% de la población bacteriana; para la interpretación cualitativa de las CMI se aplicaron los criterios del NCCLS³⁷⁸.

Las CMI₉₀ obtenidas frente a penicilina, ampicilina y amoxicilina fueron 0,5 mg/l para los 3 antibióticos (rango de las CMI 0,002-32 mg/l, 0,016-≥256 mg/l y 0,016-≥256 mg/l

respectivamente). Aplicando los criterios del NCCLS³⁷⁸, el 82,5, 87,2 y 87,2% de los *Streptococcus* spp. eran sensibles a los 3 beta-lactámicos estudiados (CMI_{90S}= 0,094 mg/l a penicilina y CMI_{90S}= 0,19 mg/l a ampicilina y amoxicilina). El 16,3, 12,2 y 12,2% de los aislamientos presentaban sensibilidad intermedia a los 3 agentes beta-lactámicos (CMI_{90I}= 2 mg/l a penicilina, CMI_{90I}= 2 mg/l a ampicilina y CMI_{90I}= 3 mg/l a amoxicilina). Solamente el 1,2, 0,6 y 0,6% de los *Streptococcus* spp. fueron resistentes a penicilina, ampicilina y amoxicilina (2, 1 y 1 aislamientos respectivamente) (Tabla 50).

Las CMI₅₀ obtenidas frente a eritromicina y clindamicina fueron 0,125 mg/l y 0,064 mg/l respectivamente, mientras que las CMI₉₀ alcanzaron valores ≥ 256 mg/l frente a ambos antibióticos (rango 0,016- ≥ 256 mg/l). Aplicando los criterios del NCCLS³⁷⁸, el 43,6 y el 22,1% de los *Streptococcus* spp. fueron resistentes a eritromicina (CMI_{50R}= 16 mg/l y CMI_{90R} ≥ 256 mg/l) y clindamicina (CMI_{50R} ≥ 256 mg/l y CMI_{90R} ≥ 256 mg/l) respectivamente (Tabla 50).

En la Tabla 51 se muestran los perfiles de sensibilidad frente a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina, así como los valores de las CMI₉₀ y rango de las CMI de 172 *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos post-exodoncia, distribuidos en base a las distintas especies identificadas.

Los *Streptococcus viridans* del grupo *mitis* fueron los aislamientos que presentaron la CMI₉₀ más elevada frente a los 3 agentes beta-lactámicos (1 mg/l); en este grupo bacteriano se detectó el porcentaje más alto de sensibilidad intermedia a penicilina, ampicilina y amoxicilina (26,7, 19,8 y 19,8% respectivamente) y fue el único en el que se alcanzaron niveles de resistencia (2,3, 1,2 y 1,2% respectivamente). A diferencia del resto de grupos estreptocócicos, todos los *Streptococcus viridans* del grupo *mutans* fueron sensibles a penicilina, ampicilina y amoxicilina.

En todos los grupos de *Streptococcus* spp., exceptuando los del grupo *mutans*, la CMI₉₀ a eritromicina y clindamicina fue de ≥ 256 mg/l. La mayor prevalencia de sensibilidad intermedia y resistencia a eritromicina se detectó en los *Streptococcus viridans* del grupo *mitis* (57%), seguida de los *Streptococcus* no *viridans* (50%), *Streptococcus viridans* del grupo *salivarius* (41,2%) y *Streptococcus viridans* del grupo *anginosus* (34,9%). Los porcentajes de resistencia a clindamicina entre los diferentes grupos de *Streptococcus* spp., oscilaron entre el 20,9 y el 33,3%. Los aislamientos del grupo *mutans* presentaron el

porcentaje más bajo de resistencia a eritromicina (7,1%) y ningún aislamiento fue resistente a clindamicina.

Tabla 51. Porcentajes de sensibilidad, CMI₉₀ y rango de las CMI frente a beta-lactámicos, eritromicina y clindamicina, de las diferentes especies estreptocócicas aisladas en los hemocultivos post-exodoncia (n= 172).

ANTIBIÓTICO	<i>Streptococcus</i> spp. (n)	CMI ₉₀ (mg/l)	Rango de CMI (mg/l)	S	I	R
PENICILINA	SV grupo mitis (86)	1	0,002-32	71,0%	26,7%	2,3%
	SV grupo anginosus (43)	0,094	0,004-0,75	95,3%	4,7%	-
	SV grupo salivarius (17)	0,38	0,016-0,5	88,2%	11,8%	-
	SV grupo mutans (14)	0,125	0,012-0,125	100%	-	-
	SNV (12)	0,38	0,004-0,5	90,9%	9,1%	-
AMPICILINA	SV grupo mitis (86)	1	0,016-≥256	79,0%	19,8%	1,2%
	SV grupo anginosus (43)	0,19	0,016-0,75	95,3%	4,7%	-
	SV grupo salivarius (17)	0,5	0,016-0,5	88,2%	11,8%	-
	SV grupo mutans (14)	0,19	0,016-0,19	100%	-	-
	SNV (12)	0,094	0,016-0,094	100%	-	-
AMOXICILINA	SV grupo mitis (86)	1	0,016-≥256	79,0%	19,8%	1,2%
	SV grupo anginosus (43)	0,19	0,016-4	95,3%	4,7%	-
	SV grupo salivarius (17)	0,5	0,016-0,5	88,2%	11,8%	-
	SV grupo mutans (14)	0,19	0,016-0,19	100%	-	-
	SNV (12)	0,094	0,016-0,094	100%	-	-
ERITROMICINA	SV grupo mitis (86)	≥256	0,016-≥256	43,0%	3,5%	53,5%
	SV grupo anginosus (43)	≥256	0,016-≥256	65,1%	-	34,9%
	SV grupo salivarius (17)	≥256	0,016-≥256	58,8%	-	41,2%
	SV grupo mutans (14)	8	0,023-16	92,9%	-	7,1%
	SNV (12)	≥256	0,016-≥256	50,0%	-	50,0%
CLINDAMICINA	SV grupo mitis (86)	≥256	0,016-≥256	79,1%	-	20,9%
	SV grupo anginosus (43)	≥256	0,016-≥256	72,1%	2,3%	25,6%
	SV grupo salivarius (17)	≥256	0,016-≥256	70,6%	-	29,4%
	SV grupo mutans (14)	0,125	0,023-0,125	100%	-	-
	SNV (12)	≥256	0,016-≥256	66,7%	-	33,3%

SV=*Streptococcus viridans*; SNV=*Streptococcus* no *viridans*; CMI= Concentración mínima inhibitoria; CMI₅₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población bacteriana; CMI₉₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 90% de la población bacteriana; para la interpretación cualitativa de las CMI se aplicaron los criterios del NCCLS³⁷⁸ (S= Sensible; I= Intermedia; R= Resistente).

En la Tabla 52 se comparan los valores de las CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de las CMI frente a los 3 antibióticos beta-lactámicos testados de los *Streptococcus* spp. aislados en el grupo control *versus* los grupos AMX, CM y CLX.

Tabla 52. CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de las CMI a penicilina, ampicilina y amoxicilina de los *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos post-exodoncia de los diferentes grupos de estudio.

ANTIBIÓTICO	GRUPO CONTROL	GRUPO AMX	GRUPO CM	GRUPO CLX
PENICILINA				
CMI ₅₀ (mg/l)	0,032	0,125	0,032	0,032
CMI ₉₀ (mg/l)	0,38	1,5	0,5	0,19
Rango de CMI (mg/l)	0,004-4	0,002-2	0,004-1	0,012-2
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test U de Mann-Whitney)	GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO AMX, p= 0,002 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CM, p= 0,236 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CLX, p= 0,590			
ANTIBIÓTICO	GRUPO CONTROL	GRUPO AMX	GRUPO CM	GRUPO CLX
AMPICILINA				
CMI ₅₀ (mg/l)	0,032	0,25	0,094	0,064
CMI ₉₀ (mg/l)	0,38	1,5	0,5	0,19
Rango de CMI (mg/l)	0,012-1	0,016-2	0,016-1	0,016-2
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test U de Mann-Whitney)	GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO AMX, p= 0,003 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CM, p= 0,017 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CLX, p= 0,080			
ANTIBIÓTICO	GRUPO CONTROL	GRUPO AMX	GRUPO CM	GRUPO CLX
AMOXICILINA				
CMI ₅₀ (mg/l)	0,047	0,25	0,094	0,047
CMI ₉₀ (mg/l)	0,5	2	0,5	0,38
Rango de CMI (mg/l)	0,016-1,5	0,016-3	0,016-1	0,016-4
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test U de Mann-Whitney)	GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO AMX, p= 0,005 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CM, p= 0,005 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CLX, p= 0,326			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

Los *Streptococcus* spp. del grupo AMX presentaron CMI₅₀ y CMI₉₀ a penicilina, ampicilina y amoxicilina significativamente superiores a las encontradas en los aislamientos del grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las CMI₅₀ y CMI₉₀ frente a los 3 agentes beta-lactámicos testados entre los *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos del grupo control y los del grupo CLX (Tabla 52).

En la Tabla 53 se analizan los valores de las CMI₅₀, CMI₉₀ y el rango de las CMI frente a eritromicina y clindamicina de los *Streptococcus* spp. aislados en el grupo control *versus* los grupos AMX, CM y CLX. Al comparar estos resultados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 53. CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de las CMI a eritromicina y clindamicina de los *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos post-exodoncia de los diferentes grupos de estudio.

ANTIBIÓTICO	GRUPO CONTROL	GRUPO AMX	GRUPO CM	GRUPO CLX
ERITROMICINA				
CMI ₅₀ (mg/l)	1	0,064	0,5	0,064
CMI ₉₀ (mg/l)	≥256	≥256	≥256	≥256
Rango de CMI (mg/l)	0,016-≥256	0,016-≥256	0,016-≥256	0,016-≥256
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test U de Mann-Whitney)	GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO AMX, p= 0,774 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CM, p= 0,378 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CLX, p= 0,392			
ANTIBIÓTICO	GRUPO CONTROL	GRUPO AMX	GRUPO CM	GRUPO CLX
CLINDAMICINA				
CMI ₅₀ (mg/l)	0,047	0,094	0,064	0,047
CMI ₉₀ (mg/l)	≥256	≥256	≥256	≥256
Rango de CMI (mg/l)	0,016-≥256	0,016-≥256	0,016-≥256	0,016-≥256
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (test U de Mann-Whitney)	GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO AMX, p= 0,155 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CM, p= 0,258 GRUPO CONTROL <i>versus</i> GRUPO CLX, p= 0,551			

AMX= amoxicilina; CM= clindamicina; CLX= clorhexidina.

Al analizar los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los *Streptococcus* spp. del grupo control con respecto a los de los aislamientos procedentes de los pacientes que recibieron la profilaxis antibiótica (amoxicilina o clindamicina) o antiséptica, las mayores diferencias se detectaron en los porcentajes de sensibilidad intermedia y resistencia frente a penicilina, ampicilina y amoxicilina entre los *Streptococcus* spp. del grupo control y los del grupo AMX (12 *versus* 44%, 10 *versus* 25% y 10 *versus* 19% respectivamente), aunque sólo los valores obtenidos frente a penicilina alcanzaron significación estadística (p= 0,009).

El 70% de los *Streptococcus* spp. con sensibilidad intermedia (CMI= 0,25-2 mg/l) y resistencia a penicilina (CMI ≥4 mg/l), presentaron valores de CMI superiores a 0,25 mg/l frente a ampicilina (Kappa= 0,793 ± 0,066) y amoxicilina (Kappa= 0,792 ± 0,066) respectivamente. Todos los *Streptococcus* spp., excepto 1, con sensibilidad intermedia (CMI= 0,5-4 mg/l) o resistencia a ampicilina (CMI ≥8 mg/l) también mostraron perfiles de resistencia frente a amoxicilina (Kappa= 0,948 ± 0,037). Estas asociaciones en los patrones de sensibilidad frente a antibióticos beta-lactámicos fueron estadísticamente significativas (p<0,001). De todos los *Streptococcus* spp. con sensibilidad intermedia o resistencia a alguno de los beta-lactámicos testados, el 63,3% también eran resistentes a eritromicina (Kappa= 0,134 ± 0,062) y el 30% a clindamicina (Kappa= 0,079 ± 0,081), aunque solamente la relación con la eritromicina alcanzó significación estadística (p= 0,029). De los *Streptococcus* spp. resistentes a eritromicina, el 48,7% también lo eran a clindamicina

(Kappa= 0,498 ± 0,060). De los 33 aislamientos que mostraron una CMI a eritromicina ≥ 256 mg/l, 32 (97%) presentaron resistencia cruzada a clindamicina. Todos los *Streptococcus* spp. resistentes a clindamicina, excepto 1, también lo eran a eritromicina (Kappa= 0,498 ± 0,060). Estas asociaciones en los patrones de sensibilidad frente a eritromicina y clindamicina resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

- **Bacterias anaerobias estrictas**

Se estudiaron los patrones de sensibilidad antimicrobiana a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina de 23 bacterias anaerobias estrictas, aisladas en hemocultivos post-exodoncia. Los aislamientos correspondieron a los siguientes géneros bacterianos: 7 *Prevotella* spp., 5 *Peptostreptococcus* spp., 5 *Fusobacterium* spp., 4 *Veillonella* spp., 1 *Bacteroides* spp. y 1 *Eubacterium* spp.. Con respecto a los diferentes grupos de estudio, 6 aislamientos se identificaron en hemocultivos del grupo control, 6 del grupo AMX, 8 del grupo CM y 3 del grupo CLX.

Aplicando los criterios del NCCLS (en los que no se incluye la interpretación cualitativa de las CMI a eritromicina)³⁷⁹, 9 anaerobios estrictos (39,1%) fueron sensibles a todos los antibióticos evaluados, mientras que de los 14 aislamientos restantes, 5 (35,7%) presentaban sensibilidad intermedia o resistencia a 1 antibiótico, 2 (14,3%) a 2, 6 (42,9%) a 3, y 1 (7,1%) a los 4 antibióticos testados.

En la Tabla 54 se muestran los perfiles de sensibilidad frente a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina, así como los valores de las CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de las CMI de los 23 aislamientos anaerobios estrictos identificados en los hemocultivos post-exodoncia. Las CMI₉₀ obtenidas frente a penicilina, ampicilina y amoxicilina fueron 32, 192 y ≥ 256 mg/l respectivamente. Aplicando los criterios del NCCLS³⁷⁹, el 43,5% de las bacterias fueron resistentes a penicilina, el 30,5% a ampicilina y el 33,3% a amoxicilina. La CMI₅₀ y la CMI₉₀ frente a eritromicina fueron 8 y ≥ 256 mg/l respectivamente. La CMI₉₀ obtenida frente a clindamicina fue ≥ 256 mg/l; aplicando los criterios del NCCLS³⁷⁹, el 17,4% de las bacterias anaerobias estrictas presentaron resistencia a clindamicina.

Tabla 54. CMI₅₀, CMI₉₀, rango de las CMI y perfiles de sensibilidad frente a beta-lactámicos, eritromicina y clindamicina, de los 23 aislamientos anaerobios estrictos identificados en los hemocultivos post-exodoncia.

ANTIBIÓTICO	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	Rango de CMI (mg/l)	S	I	R
PENICILINA	0,5	32	0,002-32	56,5%	-	43,5%
AMPICILINA	0,094	192	0,002-≥256	65,2%	4,3%	30,5%
AMOXICILINA	0,38	≥256	0,016-≥256	61,9%	4,8%	33,3%
ERITROMICINA	8	≥256	0,016-≥256	NA	NA	NA
CLINDAMICINA	0,094	≥256	0,016-≥256	82,6%	-	17,4%

CMI= Concentración mínima inhibitoria; CMI₅₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población bacteriana; CMI₉₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 90% de la población bacteriana; NA= no aplicable; para la interpretación cualitativa de las CMI se aplicaron los criterios del NCCLS³⁷⁹ (S= Sensible; I= Intermedia; R= Resistente).

- **Otras bacterias (aerobias y anaerobias facultativas)**

Se estudiaron los patrones de sensibilidad antimicrobiana a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina de 34 bacterias aerobias y anaerobias facultativas (exceptuando los *Streptococcus* spp.), aisladas en hemocultivos post-exodoncia. Los aislamientos correspondieron a los siguientes géneros bacterianos: 14 *Neisseria* spp., 5 *Actinomyces* spp., 4 *Gemella* spp., 3 *Lactobacillus* spp., 3 *Haemophilus* spp., 2 *Enterococcus* spp., 2 *Eikenella* spp. y 1 *Micrococcus* spp.. Con respecto a los diferentes grupos de estudio, 7 aislamientos se identificaron en hemocultivos positivos del grupo control, 5 del grupo AMX, 9 del grupo CM y 13 del grupo CLX.

En la Tabla 55 se muestran los valores de las CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de las CMI frente a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina), eritromicina y clindamicina de los 34 aislamientos aerobios y anaerobios facultativos (exceptuando *Streptococcus* spp.) identificados en los hemocultivos post-exodoncia. Las CMI₉₀ frente a penicilina, ampicilina y amoxicilina fueron 4, 1,5 y 3 mg/l respectivamente. La CMI₉₀ frente a eritromicina fue 24 mg/l y frente a clindamicina ≥256 mg/l.

Tabla 55. CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de las CMI de los 34 aislamientos aerobios y anaerobios facultativos (exceptuando *Streptococcus* spp.), identificados en hemocultivos post-exodoncia.

ANTIBIÓTICO	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	Rango de CMI (mg/l)
PENICILINA	0,38	4	0,016-32
AMPICILINA	0,38	1,5	0,016-≥256
AMOXICILINA	0,38	3	0,004-≥256
ERITROMICINA	1	24	0,023-≥256
CLINDAMICINA	8	≥256	0,023-≥256

CMI= Concentración mínima inhibitoria; CMI₅₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población bacteriana; CMI₉₀= Concentración que inhibe el crecimiento del 90% de la población bacteriana; no se efectuó la interpretación cualitativa de las CMI debido al escaso número de microorganismos identificados de algunos géneros bacterianos y a la inexistencia de criterios específicos del NCCLS para algunos de estos aislamientos.

Discusión

En 1935, Okell y Elliott⁵¹ fueron los primeros investigadores que demostraron la presencia de bacterias en el torrente circulatorio después de efectuar una exodoncia. Dos años más tarde, Burket y Burn⁶⁵ inyectaron *Serratia marcescens* pigmentada en el surco gingival de 90 pacientes y después de someterlos a una exodoncia aislaron la bacteria en el 20% de los hemocultivos, lo que confirmó que algunos microorganismos de la flora oral podían acceder a la circulación general en el transcurso de una exodoncia. Desde entonces, numerosos autores han estudiado la prevalencia de bacteriemias asociadas a la realización de exodoncias^{188,192-207}, aunque las diferencias detectadas en la metodología aplicada y en las características de los grupos de estudio, dificultan la comparación de los resultados obtenidos en las distintas series. En el presente estudio, se planteó investigar las bacteriemias originadas como consecuencia de la realización de exodoncias, por ser ésta la manipulación que se asocia con mayor frecuencia a la aparición de bacteriemias¹⁸⁸ y al consiguiente desarrollo de EB de origen oral^{114,117}.

5.1. VOLUMEN DE LAS MUESTRAS Y PROCESAMIENTO MICROBIOLÓGICO DE LOS HEMOCULTIVOS

- **Volumen de las muestras**

En numerosos estudios se ha demostrado una relación directa entre el volumen de sangre analizado y los hallazgos microbiológicos^{380,381}. La mayoría de los autores^{177,382} coinciden en que se precisan entre 10 y 30 ml de sangre para cada pareja de botellas de hemocultivos; en los pacientes pediátricos los volúmenes requeridos son inferiores, oscilando entre 1 y 5 ml^{177,383}. En el presente estudio, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica³⁷⁴, se recogieron 10 ml de sangre para cada pareja de botellas de hemocultivos.

La relación entre los volúmenes de sangre y el medio de cultivo debe situarse entre 1:5 y 1:10, para neutralizar las propiedades bactericidas de la sangre³⁸⁴. En nuestra serie, la proporción entre ambos volúmenes fue 1:5 (5 ml de sangre inoculados en 25 ml de medio de cultivo). Se ha sugerido que otro método eficaz de neutralización consiste en provocar la lisis de las células hemáticas mediante la utilización de saponinas³⁷⁴.

En la metodología de los trabajos sobre profilaxis antibiótica y prevalencia de bacteriemias post-manipulación dental, no puede pasar inadvertido un importante detalle metodológico, la neutralización de la actividad del antibiótico presente en la muestra

sanguínea³⁸⁵. Para ello, en ocasiones, se añaden sustancias específicas como el polianetolsulfonato sódico, un anticoagulante que además de inhibir la actividad bactericida de la sangre bloquea la acción de los antibióticos aminoglucósidos³⁸⁵. Para la inactivación de las penicilinas se pueden incorporar al medio de cultivo penicilinasas¹⁹⁷. También se ha empleado la centrifugación como un método de neutralización de antibióticos³⁸⁵. Sin embargo, la técnica aplicada en la mayoría de los trabajos es la dilución de la muestra^{196,242,243}, que en algunas series se efectuó en diferentes tiempos (inmediatamente después de la recogida de la muestra, a las 6 horas y a las 24 horas) con la finalidad de investigar las curvas de supervivencia bacteriana *in vitro*^{196,243}. En el presente estudio, la muestra sanguínea se diluyó, debido al gran volumen de medio de cultivo presente en las botellas de hemocultivo comercializadas (Bactec Plus). Por otra parte, estas botellas con medios de cultivo aerobio (caldo enriquecido de digerido de soja-caseína con CO₂) y anaerobio (caldo enriquecido prerreducido de digerido de soja-caseína con CO₂) contienen compuestos resinosos que lisan células leucocitarias, absorben inhibidores bacterianos^{386,387} y bloquean la actividad de los antibióticos presentes en la muestra^{386,388}. Esta última acción se atribuye a la presencia de resinas catiónicas que se fijan a los antibióticos con carga aniónica (como los aminoglucósidos) y resinas de absorción que se unen a las regiones hidrofóbicas de cualquier agente antimicrobiano, neutralizando concentraciones elevadas de antibióticos de forma rápida y eficiente pero sin llegar a provocar la saturación del sistema³⁸⁹.

Recientemente, Wilson et al³⁹⁰ demostraron que el empleo de una pareja de hemocultivos Bactec Plus (los utilizados en el presente estudio) permite detectar de forma significativa más episodios de bacteriemia que otros medios estándar comercializados, especialmente si los agentes etiológicos son *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. o *Enterobacter* spp..

- **Procesamiento microbiológico**

Existen diferentes procedimientos para el análisis microbiológico de los hemocultivos post-exodoncia³⁷⁴. En los primeros estudios, se emplearon métodos cuantitativos que permitían establecer el número de bacterias por ml de sangre cultivada¹⁹²; esta técnica consiste en extender la muestra de sangre en agar nutriente y posteriormente incubarla³⁷⁴; pero este procedimiento es complejo, necesita personal experto en la preparación del medio, debe realizarse en el momento en que se sospecha la

bacteriemia y se extrae la sangre, y no es eficaz para el aislamiento de bacterias anaerobias³⁷⁴.

En trabajos más recientes, otros autores¹⁸⁸ utilizaron la técnica de lisis-centrifugación, cuyo fundamento es inocular la sangre en un tubo "sistema vacutainer" con saponinas que rompen las células hemáticas; la sangre se centrifuga y el sedimento se siembra directamente en las placas de cultivo. Una variante de esta técnica es la llamada lisis-filtración, en la que después de la primera etapa de lisis, la sangre se filtra y son los filtros los que se siembran directamente en las placas de cultivo²⁰². Estas 2 técnicas permiten obtener una estimación semicuantitativa por recuento de las colonias aisladas, aunque se ha sugerido que la manipulación de la muestra podría aumentar la posibilidad de contaminación³⁷⁴.

En numerosos estudios, incluido el presente, se utilizaron métodos cualitativos en los que la sangre se cultiva en frascos con medio líquido o bifásico^{204,205}; en este caso, el medio de cultivo debe examinarse diariamente para detectar lo antes posible signos de crecimiento bacteriano. Aunque en el procedimiento convencional este examen diario se realiza por inspección visual de los frascos, actualmente existen sistemas automatizados de lectura basados en la detección del CO₂ generado por el crecimiento bacteriano, mediante técnicas radiométricas, fluorimétricas, espectrometría de infrarrojos, cambios del pH, etc.³⁷⁴. En este trabajo, se dispuso del sistema automatizado BACTEC 9240 que detecta CO₂ y variaciones de pH por fluorescencia en fase sólida y VITAL en fase líquida, la denominada "tecnología fluorescente homogénea".

Recientemente, Lucas et al³⁹¹ compararon 2 métodos para el estudio de hemocultivos post-exodoncia en niños, lisis-filtración *versus* sistema BACTEC; los resultados de esta investigación revelaron que el sistema BACTEC es una técnica de detección tanto de bacterias aerobias como de anaerobias más rápida, más eficaz –sobre todo frente a *Staphylococcus* spp. y algunos *Streptococcus* spp.– y más sensible para detectar bacteriemias de muy baja intensidad³⁹¹. La técnica de lisis-filtración permite efectuar una estimación de la intensidad de la bacteriemia, pero requiere de un procesamiento inmediato, mientras que con el sistema BACTEC se puede retrasar hasta 48 horas sin que se afecte el porcentaje de detección bacteriana³⁹².

5.2. PREVALENCIA, DURACIÓN E INTENSIDAD DE LAS BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA

- **Prevalencia**

La recogida de una muestra de sangre basal, previa a cualquier manipulación odontológica, es una práctica metodológica habitual en los trabajos sobre bacteriemias post-exodoncia^{188,203,204,225}. En los últimos protocolos de profilaxis de EB publicados en 2004, la BSC y el RCP³¹⁹ decidieron no valorar los estudios sobre bacteriemias de origen oral que no incluyeran en su metodología la realización de una toma sanguínea en condiciones basales. Numerosos autores como Heimdahl et al¹⁸⁸ y Okabe et al²⁰³, no detectaron ningún caso de bacteriemia basal en pacientes que iban a recibir tratamiento odontológico. En el año 1997, Roberts et al²⁰⁴ encontraron que sólo el 9% de los niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general, tenían hemocultivos positivos en situación basal al finalizar la fase de inducción de la anestesia. Por el contrario, Chung et al²³⁵ encontraron bacteriemias en condiciones basales en 10 sujetos de una serie de 16 (62%), y justificaron estos resultados argumentando que los participantes podían haber practicado actividades que potencialmente inducen bacteriemias (como comer o cepillarse los dientes) antes de iniciar el estudio. Igualmente, en un trabajo sobre prevalencia de bacteriemias consecutivas a la realización de diferentes tratamientos ortodóncicos en niños, Lucas et al²²⁴ detectaron porcentajes elevados de bacteriemias basales que oscilaron entre el 23 y el 36%.

En nuestro estudio detectamos casi un 10% de bacteriemias basales después de la intubación nasotraqueal. En algunos trabajos se ha demostrado que la práctica de una intubación por vía nasal provoca bacteriemias en casi el 10% de los casos^{204,393}; cuando la intubación es orotraqueal la prevalencia es inferior, situándose en torno al 2-3%³⁹³⁻³⁹⁵. En una serie publicada por Baltch et al¹⁹⁵, hasta un tercio de los pacientes presentaron hemocultivos positivos después de la intubación nasotraqueal, siendo la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia superior en los pacientes sometidos a anestesia general que en los tratados bajo anestesia local; consecuentemente, estos autores¹⁹⁵ señalaron que la práctica de una intubación nasotraqueal "potenciaba" la prevalencia de las bacteriemias post-exodoncia. Por el contrario, otros investigadores²⁹⁴ encontraron un porcentaje superior de hemocultivos post-exodoncia en los pacientes intervenidos con anestesia local que en los sometidos a anestesia general. Recientemente, Takai et al³⁹⁶ obtuvieron una prevalencia similar de bacteriemias post-manipulación en los pacientes sometidos a exodoncias bajo anestesia general y con anestesia local (57,7 versus 58,1%).

Actualmente, nuestro grupo está investigando la prevalencia de bacteriemias en condiciones basales (sin ninguna manipulación previa) y la asociada a la práctica de la intubación endotraqueal en procesos de anestesia general; hasta el momento, la serie está constituida por 50 pacientes; aplicando la escala de salud oral global utilizada en la presente serie, al 58% se les atribuyó un grado 0-1 y al 42% restante un grado 2-3; el 88% fueron intubaciones orotraqueales y el 12% restante nasotraqueales; el 88% de las intubaciones se definieron como “no complejas”. En condiciones basales, solamente 1 paciente (2%) con estado de salud oral global grado 2 presentó hemocultivos positivos, siendo el microorganismo responsable un *Streptococcus mitis*. Después de efectuar la intubación, 7 pacientes (14%) desarrollaron una bacteriemia post-manipulación: en 5 casos se había empleado una técnica de intubación orotraqueal y en los 2 restantes nasotraqueal; en todos los casos, las intubaciones practicadas se catalogaron de “no complejas”. Con respecto a la etiología de la bacteriemia post-intubación, en 5 hemocultivos positivos se identificaron *Staphylococcus* spp., en 2 *Streptococcus* spp. y en 1 *Bacteroides* spp.. En 1 paciente se detectaron hemocultivos positivos en condiciones basales y post-intubación. Extrapolando estos resultados al presente estudio y asumiendo las diferencias existentes entre ambas series, sugerimos que del 9% de hemocultivos positivos detectados en la primera toma sanguínea, aproximadamente el 2% correspondería a bacteriemias basales y el 7% restante a bacteriemias secundarias a la intubación nasotraqueal. Por consiguiente, un sesgo atribuible a la presente serie sería la posible influencia de los hemocultivos positivos en condiciones basales sobre la prevalencia y la duración de las bacteriemias post-exodoncia; sin embargo, en el “grupo control” el 92 y 100% de los pacientes con bacteriemias detectables a los 30 segundos y 1 hora post-exodoncia respectivamente tenían hemocultivos “basales” negativos.

En 1945, Bender y Pressman⁶⁴ afirmaron que la práctica de exodoncias representaba la puerta de entrada de las bacterias al torrente circulatorio a través de la ruptura de los vasos sanguíneos presentes en el surco gingival y por el efecto de bombeo inducido por esta manipulación. En la literatura revisada, la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia es heterogénea, oscilando entre el 39²⁰⁴ y el 100%²⁰³. Una variable metodológica discutible es el momento en el que se recoge la muestra sanguínea después de la exodoncia; Heimdahl et al¹⁸⁸ la realizaron en el transcurso de la manipulación odontológica, Roberts et al²⁰⁴ a los 30 segundos y Okabe et al²⁰³ a los 2 minutos de finalizar el procedimiento. En 1992, Roberts et al³⁹⁷ estudiaron la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia en un grupo de 229 niños, en diferentes momentos después de finalizar la manipulación (a los 10, 30, 60, 90, 120, 180 y 600 segundos); en este trabajo, la mayor prevalencia de

bacteriemias se alcanzó a los 30 segundos después de la exodoncia³⁹⁷. Basándonos en estas aportaciones, en nuestra serie la primera muestra de sangre se recogió a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia, detectando al igual que otros autores^{188,302}, una prevalencia de bacteriemias superior al 95%.

Otra variable de interés es la técnica de anestesia local aplicada. Roberts et al²²⁶ comprobaron, en un grupo de 143 niños, que la inyección intraligamentosa convencional provocaba de forma significativa el mayor porcentaje de bacteriemias (97%), seguida de la intraligamentosa modificada (50%) y por último de la infiltrativa (16%). Prácticamente en ninguno de los estudios recogidos en la literatura se detalla esta variable; en el presente trabajo, a todos los pacientes se les inyectó un anestésico local mediante la técnica intraligamentosa modificada antes de proceder a la exodoncia. Lockhart³⁰² sugirió que la inyección de un anestésico local con epinefrina en la zona de la cirugía podría restringir el paso de bacterias al torrente circulatorio al reducir el flujo sanguíneo. Sin embargo, Eldirini³⁹⁸ demostró que el efecto vasoconstrictor de la epinefrina no condicionaba el acceso de las bacterias a los vasos sanguíneos. Coincidiendo con otros autores^{188,203}, empleamos un anestésico local con vasoconstrictor (epinefrina).

- **Duración**

En animales de experimentación, se ha demostrado que la duración de la bacteriemia está estrechamente condicionada por el tamaño del inóculo bacteriano, la virulencia de los microorganismos y la inducción experimental de endocarditis trombótica no bacteriana¹⁹⁰. Durack y Beeson³⁹⁹, después de inocular a conejos por vía intravenosa una suspensión bacteriana de 10^7 *Streptococcus viridans*, comprobaron que los animales sanos no presentaban hemocultivos positivos transcurrida 1 hora desde la inyección, mientras que en los que tenían lesiones en las válvulas cardíacas inducidas por catéter los hemocultivos persistían positivos con un número elevado de UFC/ml después de la inoculación; en la necropsia de estos conejos se verificó que todos habían desarrollado una EB³⁹⁹.

En humanos, la AHA³¹² ratificó en 1997 que: *“Las bacteriemias de origen oral son de carácter transitorio ya que no suelen persistir más de 15 minutos después de finalizar la manipulación odontológica”*. En condiciones normales, estas bacterias se trasladan desde el torrente sanguíneo al interior de los tejidos y son rápidamente eliminadas por el sistema retículo-endotelial. Beeson et al⁴⁰⁰ demostraron que en pacientes con EB el número de

colonias bacterianas presentes en sangre venosa hepática era entre un 50 y un 95% inferior al detectado en sangre arterial, constatando el papel primordial que desempeñan los macrófagos del hígado y el bazo en la eliminación de bacterias que invaden el torrente circulatorio. Probablemente condicionados por esta premisa, en la mayoría de los estudios publicados la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia sólo se determinó entre 10 y 15 minutos después de la manipulación, detectándose porcentajes que oscilaron entre el 20 y el 80%^{188,202,246}. En el presente trabajo, encontramos un 65% de bacteriemias a los 15 minutos de haber finalizado las exodoncias.

En 1982, Baltch et al¹⁹⁵ demostraron que la mitad de los pacientes sometidos a exodoncias bajo anestesia general tenían hemocultivos positivos a los 30 minutos de finalizar la manipulación quirúrgica, frente a un tercio de los tratados exclusivamente con anestesia local. En la serie de Lockhart et al²⁴⁶ publicada recientemente que incluyó 51 niños a los que se efectuó tratamiento odontológico bajo anestesia general, la bacteriemia persistió hasta 45 minutos después de haber finalizado las exodoncias en el 14% de los pacientes. Recientemente, Messini et al⁴⁰¹ investigaron la duración de las bacteriemias secundarias al tratamiento odontológico en un grupo de 18 discapacitados psíquicos, obteniendo hemocultivos positivos 30 minutos y 1 hora después de la primera exodoncia en el 100% de los pacientes; sin embargo, los autores⁴⁰¹ reconocieron que tras la primera exodoncia realizaron nuevas manipulaciones odontológicas, por lo que sus resultados reflejan la prevalencia de bacteriemias asociadas a determinadas manipulaciones dentales, más que la duración de las bacteriemias secundarias a una única exodoncia.

En 1950, Robinson et al⁶⁹ encontraron hemocultivos positivos en 4 pacientes de un grupo de 67 (6%), a las 24 horas de haberse sometido a diferentes tratamientos odontológicos. En la literatura más reciente, encontramos solamente un trabajo en el que se investigó la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia de cordales impactados, 1 y 24 horas después del acto quirúrgico²⁰¹; los autores²⁰¹ detectaron un 28% de bacteriemias 1 hora post-exodoncia, coincidiendo este hallazgo con los resultados obtenidos en la presente serie (20%); a las 24 horas, el 8% de los pacientes tenían hemocultivos positivos y síntomas de infección²⁰¹. Estos hallazgos permiten cuestionar el presumible carácter transitorio de las bacteriemias post-exodoncia, tal y como insinuaron previamente otros investigadores^{189,302}.

Las diferencias observadas por algunos autores¹⁹⁵ en relación al tipo de anestesia utilizada (anestesia general *versus* anestesia local), permite sugerir que uno de los factores

que podría condicionar la duración de las bacteriemias post-exodoncia es la susceptibilidad del hospedador. Numerosos autores⁴⁰²⁻⁴⁰⁶ han investigado el efecto de determinados agentes anestésicos sobre la funcionalidad del sistema inmune. Frohlich et al⁴⁰³ y Heine et al⁴⁰⁴ demostraron *in vitro* que el propofol a las concentraciones utilizadas en anestesia general, inhibía significativamente la actividad metabólica oxidativa de los neutrófilos en relación a otros agentes hipnóticos, superando el 90% de inhibición cuando el anestésico se empleaba a concentraciones 10 veces superiores a la dosis terapéutica⁴⁰⁴. Kelbel et al⁴⁰⁵ estudiaron las alteraciones inducidas por el propofol en el aclaramiento bacteriano en animales de experimentación; estos autores⁴⁰⁵ observaron un acúmulo de gérmenes en los pulmones y el bazo, sugiriendo que este agente anestésico podía producir una disfunción en el sistema retículo-endotelial, aumentando el riesgo de desarrollar una bacteriemia después de una manipulación dental. Sin embargo, no existe un criterio consensuado sobre el potencial efecto inmunosupresor de los anestésicos, ya que otros investigadores⁴⁰² sostienen que la administración intravenosa de diferentes agentes –incluyendo el propofol– a las concentraciones recomendadas en una anestesia general, ocasionan efectos mínimos sobre la fagocitosis de los neutrófilos y la producción de radicales libres de oxígeno.

- **Intensidad**

Sweet et al²⁹⁸ constataron que la magnitud de una bacteriemia post-manipulación dental era insuficiente para provocar alteraciones en el metabolismo de los neutrófilos; en su trabajo, registraron un incremento significativo en el número de leucocitos totales entre los 30 minutos y las 6 horas posteriores al procedimiento; sin embargo, esta leucocitosis se observó tanto en pacientes bacteriémicos como en los que tenían hemocultivos estériles, por lo que este hallazgo probablemente se debió a factores como el estrés asociado a la cirugía oral²⁹⁸.

Se ha demostrado que las bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos son generalmente de baja intensidad (oscilando entre 2×10^1 y 2×10^2 UFC/ml), independientemente del tipo de manipulación realizada^{205,224,225}. Aunque por razones éticas resulta imposible investigar en humanos el tamaño del inóculo bacteriano necesario para colonizar una vegetación trombótica no bacteriana, la escasa magnitud de las bacteriemias post-manipulación dental contrasta con la elevada carga bacteriana empleada para inducir experimentalmente EB en animales –entre 10^6 y 10^7 UFC/ml–^{274,281}. Sin embargo, incluso asumiendo la reducida intensidad de los episodios bacteriémicos post-manipulación dental, según Durack y Petersdorf²⁷² habría un total de 10^5 - 10^6 bacterias circulando por el torrente

sanguíneo de un individuo inmediatamente después de efectuarle una exodoncia. Por otra parte, Glauser y Francioli²⁷¹ señalaron que es muy importante tener en cuenta que el número de bacterias inyectadas por vía intravenosa a los animales no es el mismo que circula por el torrente sanguíneo, siendo la concentración bacteriana detectada en el tejido cardíaco infectado muy inferior al inóculo inicial (solamente 10^3 - 10^4 bacterias invaden las vegetaciones cardíacas después de una inyección inicial de 10^6 - 10^7); esto responde a un fenómeno pasivo de hemodilución y a los mecanismos de aclaramiento desarrollados por el sistema retículo-endotelial²⁷¹. Aunque estas aportaciones atribuyen una mayor importancia a la intensidad de las bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas en la patogénesis de la EB, en la actualidad aún se desconoce la relación existente entre magnitud de la bacteriemia y riesgo de desarrollar una EB en humanos. En estudios realizados en ratas, como el de Moreillon et al²⁸² en 1985, no se observó ninguna relación entre el número de *Streptococcus* spp. que circulaban por el torrente sanguíneo inmediatamente después de la exodoncia de dientes afectados periodontalmente y la probabilidad de que éstos microorganismos provocaran la infección cardíaca; incluso paradójicamente, algunos animales con concentraciones bajas en sangre de *Streptococcus* spp. desarrollaron EB, mientras que en otros con inóculos bacterianos circulantes de mayor tamaño no se infectaron las válvulas; el factor que mejor predijo la aparición de EB, fue la adhesión *in vitro* de las bacterias a matrices de fibrina y plaquetas²⁸². Consecuentemente, se ha señalado que la determinación de la magnitud de las bacteriemias post-manipulación odontológica aporta escasa información sobre el riesgo de desarrollar una EB²⁷¹; con este argumento y dada la dificultad metodológica que en nuestro caso conllevaba determinar la magnitud de la bacteriemia, la evaluación de este parámetro no se incluyó entre los objetivos del presente estudio.

5.3. EFECTO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ANTISÉPTICA SOBRE LA PREVALENCIA, DURACIÓN E INTENSIDAD DE LAS BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA

- **Prevalencia**

Tras una minuciosa revisión de la literatura, encontramos numerosos trabajos en los que se analizó la eficacia de la profilaxis antimicrobiana en la prevalencia de bacteriemias post-manipulación dental en grupos de estudio reducidos ($n \leq 20$)^{202,213,217,241-245,269}. Además, existen investigaciones en las que se evaluó la actividad de soluciones antisépticas en la prevención de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos generalmente asociados a una baja prevalencia de bacteriemias (como remoción de puntos de sutura, y colocación o retirada de bandas de ortodoncia)^{303,304}, dificultando aún más la interpretación de los hallazgos. Desde el punto de vista bioestadístico, el tamaño muestral insuficiente representa una de las causas más frecuentes para que los resultados no alcancen significación estadística⁴⁰⁷. Según algunos expertos, este tipo de estudios crean confusión al devaluar otros trabajos que sí tienen poder estadístico suficiente, desincentivando a otros investigadores con la misma hipótesis⁴⁰⁷.

La principal característica metodológica observada en varias series sobre aplicación de antisépticos y prevalencia de bacteriemias post-manipulación dental, es que en una primera fase todos los pacientes constituyeron el "grupo control" (no sometidos a la acción del antiséptico), y en una segunda, a los mismos pacientes se les aplicó el antiséptico^{210,295,300}. En la presente investigación, las distintas medidas profilácticas se emplearon en grupos independientes de sujetos sin alteraciones inmunológicas y con grados de salud oral similares. Aunque en algunos estudios los controles se enjuagaron previamente con agua estéril o suero salino para descartar la posible influencia del "efecto barrido"^{302,408}, en nuestra serie, con el fin de evidenciar las diferencias entre los distintos grupos, los controles no efectuaron ningún tipo de enjuague previo.

En la mayoría de los trabajos sobre prevención de bacteriemias secundarias a manipulaciones dentales después de la administración de pautas de profilaxis antibiótica, no se obtuvieron hemocultivos positivos en condiciones basales, por lo que no se pudo evaluar la posible influencia de la profilaxis en esta toma sanguínea^{202,243,244}. Sin embargo, en nuestra serie se detectó un 9% de bacteriemias en condiciones basales (resultado posiblemente condicionado por la práctica de la intubación nasotraqueal), siendo este porcentaje inferior solamente en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina

(5%). En este sentido, recientemente Lockhart et al²⁴⁶ demostraron en niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general, que la administración de una dosis profiláctica de amoxicilina oral disminuía significativamente la prevalencia de hemocultivos positivos post-intubación nasal.

En más de la mitad de los estudios recogidos en la literatura sobre profilaxis antibiótica y bacteriemias post-manipulación dental, se ha investigado la eficacia de las penicilinas administradas profilácticamente^{192,194,195,197,202,214,245-247}. Tanto en los trabajos más antiguos como en los más recientes, los autores^{194,245} concluyeron que la administración profiláctica de 2 ó 3 g de amoxicilina por vía oral reducía notablemente –entre un 45 y un 80%– la prevalencia de hemocultivos positivos a los 2 minutos post-exodoncia. Roberts et al¹⁹⁷ y Lockhart et al²⁴⁶ obtuvieron resultados similares en niños, después de recibir una única dosis de 50 mg/Kg de peso de amoxicilina por vía oral 1 a 2 horas antes de iniciar el tratamiento odontológico bajo anestesia general. En algunos trabajos como los de Baltch et al^{195,214}, en los que la penicilina con fines profilácticos se aplicó por vía intravenosa, la reducción detectada en el porcentaje de bacteriemias post-manipulación fue similar a la descrita con los protocolos orales.

Por el contrario, Hall et al²⁰² demostraron que la ingesta de una profilaxis oral de amoxicilina no condicionaba la prevalencia ni la magnitud de las bacteriemias post-exodoncia evaluadas durante la cirugía, ya que sólo encontraron un 10% de reducción en el porcentaje de hemocultivos positivos; estos autores²⁰² atribuyeron sus resultados, entre otras causas, a la aplicación de la técnica de lisis-filtración, ya que proporcionaba un mayor porcentaje de aislamientos bacterianos con respecto a otros métodos de cultivo. Sin embargo, recientemente se comprobó que el sistema Bactec era más sensible que la técnica de lisis-filtración para detectar bacteriemias post-exodoncia de muy baja intensidad³⁹¹.

En concordancia con los resultados obtenidos por Shanson et al¹⁹⁴ y Vergis et al²⁴⁵ en adultos, y Roberts et al¹⁹⁷ y Lockhart et al²⁴⁶ en niños, en nuestra serie la amoxicilina resultó muy eficaz, ya que disminuyó en un 50% los hemocultivos positivos obtenidos a los 30 segundos de finalizar las exodoncias con respecto al "grupo control"; en términos de probabilidad, los pacientes controles presentaron un riesgo 29 veces más elevado de desarrollar una bacteriemia a los 30 segundos post-exodoncia que los que recibieron la profilaxis con amoxicilina.

A diferencia de la amoxicilina, existen pocos estudios recogidos en la literatura sobre el efecto de la clindamicina administrada profilácticamente en la aparición de bacteriemias post-manipulación dental^{201,243,244}. Aitken et al²⁴³ demostraron que la clindamicina era más eficaz que la eritromicina, reduciendo el porcentaje de hemocultivos positivos post-exodoncia de naturaleza estreptocócica detectados en los primeros minutos (40 y 60% respectivamente). Por el contrario, Hall et al²⁴⁴ no apreciaron diferencias significativas en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia durante la cirugía entre ambas pautas profilácticas, obteniendo un 79% de hemocultivos positivos en los pacientes que recibieron eritromicina, frente a un 84% en aquéllos que ingirieron clindamicina.

Hasta la fecha, sólo encontramos un trabajo publicado por Göker y Güvener²⁰¹, en el que se compararon los resultados obtenidos en un "grupo control" frente a un "grupo clindamicina"; en esta serie, el número de hemocultivos positivos post-remoción de terceros molares fue similar en los controles que en los pacientes sometidos a la pauta profiláctica; estos hallazgos es probable que puedan atribuirse a la utilización de dosis bajas de clindamicina (150 mg por vía oral/1 h antes de la intervención)²⁰¹, no recomendadas en ninguno de los principales protocolos publicados a lo largo de la década de los 90^{311,312,315-317}. En el presente estudio, la reducción en la prevalencia de bacteriemias a los 30 segundos de finalizar las exodoncias asociada a la administración profiláctica de clindamicina no fue significativa.

Durante aproximadamente 30 años, se han publicado numerosas investigaciones sobre la eficacia de la clorhexidina en la prevención de bacteriemias secundarias a tratamientos odontológicos^{213,217,269,301-304}. Estos trabajos presentan importantes diferencias metodológicas, como: el tipo de manipulación dental realizada, la forma de aplicación del antiséptico, la composición de la clorhexidina y su concentración; lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos en las distintas series.

A pesar de los potenciales beneficios de la irrigación subgingival con clorhexidina en la prevención de bacteriemias post-manipulación dental²⁶⁹, su práctica está sujeta a cierta controversia en base a los resultados obtenidos por algunos investigadores^{217,301}. Lofthus et al²¹⁷ efectuaron una irrigación subgingival con clorhexidina al 0,12% y con agua estéril a 20 pacientes con enfermedad periodontal, detectando en 6 de ellos (30%) la presencia de una bacteriemia post-irrigación a los 2 minutos de finalizar el procedimiento, independientemente de la solución irrigante empleada. Rahn et al³⁰¹ demostraron que la irrigación del surco gingival con gluconato de clorhexidina al 0,2% (permaneciendo

posteriormente la solución durante 2 minutos en la boca) no condicionaba la prevalencia de bacteriemias post-inyección intraligamentosa o post-exodoncia, ya que los resultados obtenidos fueron de un 52% en los pacientes irrigados con agua estéril y de un 45% en los irrigados con clorhexidina. Estos resultados contribuyeron a que en 1997, la AHA³¹² desaconsejara la aplicación de antisépticos mediante irrigadores gingivales previamente a la manipulación odontológica.

Con respecto a la utilización de la clorhexidina mediante enjuague, Brown et al³⁰³ observaron que un único enjuague de hidrocloreuro de clorhexidina al 0,12% no disminuía la frecuencia de hemocultivos positivos secundarios a la remoción de puntos de sutura. Por otra parte, Erverdi et al³⁰⁴ investigaron el desarrollo de bacteriemias asociadas a la colocación y retirada de bandas de ortodoncia después de efectuar un enjuague con gluconato de clorhexidina al 0,2% durante 1 minuto, obteniendo un porcentaje inferior de hemocultivos positivos post-manipulación después de emplear la solución antiséptica; sin embargo, estos resultados no alcanzaron significación estadística, debido a que la práctica de estas manipulaciones odontológicas provoca bacteriemias en un número muy reducido de casos³⁰⁴.

Solamente encontramos 2 trabajos en la literatura, uno publicado por Rechmann et al⁴⁰⁸ en 1989 y el otro por Lockhart³⁰² en 1996, sobre enjuagues de clorhexidina y prevalencia de bacteriemias post-exodoncia. Rechmann et al⁴⁰⁸ comprobaron en 17 sujetos que enjuagarse durante 2 minutos con clorhexidina al 0,1% no condicionaba la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia al contrastar los resultados con los obtenidos en 16 sujetos que efectuaron un enjuague con suero salino (los porcentajes de hemocultivos positivos fueron 82 y 62% respectivamente). Igualmente, Lockhart³⁰² demostró que 2 enjuagues consecutivos con 10 ml de hidrocloreuro de clorhexidina al 0,2% no ejercían ningún efecto en la prevalencia de hemocultivos positivos post-exodoncia (94% en los controles *versus* 84% en los que efectuaron los enjuagues con clorhexidina); no obstante, después de analizar en profundidad este estudio, encontramos un detalle metodológico que pudo condicionar enormemente estos resultados: a todos los pacientes se les aplicó la anestesia local antes de la realización de los enjuagues con clorhexidina³⁰². En este sentido, Roberts et al²²⁶ demostraron que la práctica de cualquier maniobra anestésica puede inducir el paso de microorganismos orales al torrente sanguíneo en un amplio rango que oscila entre el 16 y el 97% de los casos, dependiendo de la técnica de anestesia aplicada. En la presente serie, el lavado previo con clorhexidina al 0,2% durante 30 segundos disminuyó significativamente la prevalencia de las bacteriemias post-exodoncia a los 30 segundos; en

términos de probabilidad los controles presentaron un riesgo 7 veces más alto de desarrollar una bacteriemia post-exodoncia a los 30 segundos que los pacientes sometidos al lavado previo con clorhexidina.

Al efectuar la revisión bibliográfica, no encontramos en la literatura ninguna investigación realizada en humanos en la que se compare el efecto de las profilaxis antibiótica y antiséptica en la prevención de bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas. Bowersock et al⁴⁰⁹ investigaron en perros la eficacia de un régimen oral de clindamicina (5,5-11 mg/Kg de peso/día durante 5 días) *versus* un lavado con 5 ml de acetato de clorhexidina en la prevalencia de bacteriemias secundarias a un curetaje supra y subgingival; en este experimento, la clindamicina resultó más eficaz que el lavado con la solución antiséptica (37 y 75% de hemocultivos positivos respectivamente)⁴⁰⁹.

En nuestro estudio, la pauta oral de amoxicilina fue significativamente más eficaz que la pauta oral de clindamicina y el lavado previo con clorhexidina, ya que en estos 2 últimos grupos la prevalencia de hemocultivos positivos a los 30 segundos post-exodoncia fue un 39 y un 33% respectivamente más alta que la obtenida con la amoxicilina.

- **Duración**

Probablemente condicionados por la idea de que las bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas son de carácter transitorio³¹², los estudios publicados hasta la fecha en los que se investigó el efecto de la profilaxis antimicrobiana en la duración de las bacteriemias post-manipulación dental son muy escasos^{201,246}. Recientemente, Lockhart et al²⁴⁶ en un grupo de niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general demostraron que solamente el 2% de los que recibieron una profilaxis oral con amoxicilina tenían hemocultivos positivos post-exodoncia a los 10 minutos (frente al 18% en los controles), mientras que en las tomas sanguíneas efectuadas a los 30 y 45 minutos todos los hemocultivos fueron negativos (frente al 16 y 14% respectivamente de hemocultivos positivos en los controles).

Por el contrario, en la serie de Hall et al²⁰², el porcentaje de hemocultivos positivos post-exodoncia a los 10 minutos de finalizar la cirugía fue de un 80% en el "grupo placebo" y de un 60% en el "grupo amoxicilina", aunque estos autores concluyeron que la profilaxis con amoxicilina no influyó de forma significativa en la duración de las bacteriemias post-exodoncia. Calculando el error β y el poder estadístico de los resultados obtenidos en este

trabajo, comprobamos que la probabilidad de obtener significación estadística, en el caso de que existiera, era sólo del 29% (cuando debería ser mayor del 80%) debido a que el tamaño muestral (20 sujetos en cada grupo) fue insuficiente para poder descartar que la falta de significación no fuera debida al azar⁴⁰⁷.

En consonancia con las aportaciones de Lockhart et al²⁴⁶, la reducción significativa en el porcentaje de hemocultivos positivos inicialmente detectada en los pacientes que en nuestro trabajo recibieron la profilaxis con amoxicilina con respecto al "grupo control" (de un 50%), se mantuvo en la toma sanguínea efectuada a los 15 minutos de finalizar las exodoncias; estas diferencias significativas también persistieron en la toma realizada 1 hora después; en términos de probabilidad, el riesgo de desarrollar una bacteriemia a los 15 minutos post-exodoncia fue 15 veces mayor en los controles que en los pacientes que recibieron profilaxis con amoxicilina; 1 hora después de la manipulación el riesgo aún era 6 veces mayor en los controles.

Hall et al²⁴⁴ compararon la eficacia de una pauta profiláctica de clindamicina frente a una de eritromicina en la prevención de bacteriemias post-exodoncia, detectando prevalencias similares de hemocultivos positivos a los 10 minutos de finalizar la cirugía con ambas pautas de profilaxis (53% en el "grupo clindamicina" y 58% en el "grupo eritromicina"). En la serie de Göker y Güvener²⁰¹, en los hemocultivos obtenidos 1 hora después de concluir la manipulación odontológica, el porcentaje de aislamientos bacterianos fue semejante en los controles y en los pacientes que recibieron la pauta de clindamicina (28 y 24% respectivamente); estos resultados son consecuencia seguramente del uso de dosis bajas de clindamicina (150 mg frente a los 600 mg recomendados en los últimos protocolos profilácticos de EB)^{311,312,315-317}. Todos los hemocultivos obtenidos a las 24 horas en los pacientes que recibieron la profilaxis fueron estériles, aunque estos hallazgos tampoco son reflejo de la eficacia de una única dosis de antibiótico, ya que estos autores²⁰¹ aplicaron la clindamicina cada 6 horas durante 4 días. En nuestra serie, la profilaxis con 600 mg de clindamicina tampoco ejerció ningún efecto en la duración de las bacteriemias post-exodoncia (testada a los 15 minutos y a la hora), ya que los porcentajes obtenidos fueron similares a los descritos en los controles.

También hay pocos estudios recogidos en la literatura en los que se haya evaluado el efecto de la aplicación oral de soluciones antisépticas en la duración de bacteriemias secundarias a manipulaciones dentales^{213,294,295,298}. Keosian et al²⁹⁴ investigaron la eficacia de una solución acuosa de yodo, Rise et al²⁹⁵ testaron el perborato sódico monohidrato

bufferado y Sweet et al²⁹⁸ determinaron el efecto de la cloramina-T y la solución de lugol. Con respecto a la clorhexidina, únicamente Allison et al²¹³ evaluaron la influencia de una irrigación subgingival con clorhexidina al 0,12% en la prevalencia de bacteriemias 10 minutos después de efectuar un curetaje; en esta serie, solamente 1 paciente (8%) tuvo un episodio bacteriémico 10 minutos después de finalizar el tratamiento tanto de un "cuadrante control" como de un "cuadrante experimental"²¹³. El presente trabajo creemos que es el primero en el que se estudia el efecto de un único enjuague de clorhexidina al 0,2% sobre la duración de las bacteriemias post-exodoncia (a los 15 minutos y a la hora); la reducción en el porcentaje de hemocultivos positivos detectada inicialmente entre el "grupo control" y el "grupo clorhexidina" (17%) se duplicó en la muestra sanguínea recogida a los 15 minutos de finalizar las exodoncias (34%); estas diferencias significativas persistieron en la toma efectuada 1 hora después, en la que sólo 1 paciente (2%) tuvo hemocultivos positivos después de recibir el lavado previo con clorhexidina frente a los 10 controles (20%) con hemocultivos positivos; en términos de probabilidad, el riesgo de desarrollar una bacteriemia a los 15 minutos post-exodoncia fue 4 veces mayor en los controles que en los pacientes que recibieron el lavado previo con clorhexidina; 1 hora después de la manipulación el riesgo aún era 11 veces mayor en los controles.

En la literatura tampoco se recoge ninguna investigación realizada en humanos en la que se compare el efecto de la profilaxis antibiótica y antiséptica en la duración de las bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas. En el presente estudio, al comparar el efecto de las 3 modalidades de profilaxis aplicadas sobre la duración de las bacteriemias post-exodoncia, la pauta de amoxicilina fue significativamente más eficaz que la de clindamicina y que el lavado previo con clorhexidina (en estos 2 últimos grupos, esta prevalencia fue un 59 y un 19% más alta, respectivamente); sin embargo, el lavado previo con clorhexidina resultó a su vez más eficaz que la clindamicina (provocó un 40% menos de hemocultivos positivos) e igualó la efectividad de la amoxicilina en la reducción del porcentaje de hemocultivos positivos 1 hora post-exodoncia.

- **Intensidad**

Después de una minuciosa revisión de la literatura, hemos encontrado pocos trabajos en los que se investigue el efecto de la profilaxis antimicrobiana sobre la magnitud de las bacteriemias post-manipulación dental^{202,244,303}. A este respecto, las investigaciones de Hall et al^{202,244} demostraron que la profilaxis con amoxicilina o clindamicina no disminuía significativamente la magnitud de los hemocultivos positivos

post-exodoncia. En relación a la profilaxis antiséptica con clorhexidina, Brown et al³⁰³ evaluaron el efecto de un único enjuague de clorhexidina al 0,12% sobre la intensidad de las bacteriemias secundarias a la remoción de puntos de sutura; todos los hemocultivos positivos (excepto 1) fueron de escasa intensidad, por lo que estos autores no pudieron extrapolar conclusiones definitivas al respecto³⁰³.

El reducido número de UFC/ml que habitualmente se detecta en los hemocultivos positivos asociados a manipulaciones dentales^{205,224,225}, probablemente dificulta la interpretación sobre el posible efecto que la profilaxis antimicrobiana ejerce en la intensidad de las bacteriemias post-manipulación; en la presente investigación no se estudió la intensidad de las bacteriemias, por lo que no podemos aportar resultados propios a este respecto.

5.4. FACTORES PRESUMIBLEMENTE RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA

- **Edad**

Algunas series pediátricas publicadas en los años 70, revelaron un porcentaje de bacteriemias post-exodoncia de un 30%⁴¹⁰, siendo estos resultados notablemente inferiores a los obtenidos en adultos¹⁹⁴; se sugirió que estas diferencias se debían principalmente al reducido volumen de las muestras de sangre que se extraían a los pacientes de menor edad⁶⁹. En la actualidad, a pesar de la mayor sensibilidad de las técnicas de hemocultivo, la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia detectada en niños continúa siendo inferior que la descrita en adultos^{204,205}.

En 1968, Elliott y Dunbar¹⁹² encontraron una mayor prevalencia de bacteriemias post-exodoncia en los niños con edades comprendidas entre 8 y 13 años (52%) que en los que tenían entre 2 y 7 años (31%), resultados que, según estos autores, pudieron estar condicionados por el grado de dificultad de la exodoncia. En 1995, Okabe et al²⁰³ demostraron que la frecuencia de hemocultivos positivos post-exodoncia era significativamente inferior en los menores de 20 años que en los mayores de 60 (42 *versus* 86%), sugiriendo que la posibilidad de tener una bacteriemia post-exodoncia se incrementaba con la edad. Estos autores²⁰³ justificaron sus resultados en base a que el acúmulo de placa y cálculo, y las alteraciones periodontales eran menores en los pacientes jóvenes que en los mayores de 60 años. Lockhart et al²⁴⁶ han publicado recientemente resultados similares al comprobar, aplicando un modelo de regresión logística, que la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia se incrementaba significativamente con la edad. En el presente estudio, la edad no condicionó la prevalencia ni la duración de las bacteriemias post-exodoncia; sin embargo, no se detectaron bacteriemias 1 hora después de efectuar las exodoncias en los pacientes menores de 15 años frente al 28% en los mayores de 30; al analizar el estado de salud oral en ambos grupos de edad, encontramos que en los menores de 15 años el acúmulo de cálculo y la presencia de bolsas periodontales eran sustancialmente inferiores (14 y 21% frente a 72 y 60% respectivamente). Asimismo, la edad tampoco influyó en la eficacia de la profilaxis con amoxicilina o clorhexidina en la prevención de bacteriemias post-exodoncia.

- **Sexo**

Muy pocos autores han analizado la influencia del sexo en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia²⁰³. En 1995, Okabe et al²⁰³ no detectaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia en relación al sexo. Por el contrario, en la presente serie, el porcentaje de hemocultivos positivos a los 15 minutos post-exodoncia fue significativamente superior en las mujeres que en los varones (mostrando éstas 5 veces mayor riesgo); 1 hora post-exodoncia, este porcentaje también era superior en las mujeres que en los varones, aunque este resultado no alcanzó significación estadística. Al comparar el estado de salud oral de los varones y las mujeres del “grupo control” no apreciamos diferencias significativas. Para intentar argumentar nuestros resultados, en la literatura se recogen varios estudios en los que se señala que el sexo podría condicionar la prevalencia de determinados episodios sépticos, aunque los resultados sobre la influencia de uno u otro sexo son bastante heterogéneos^{411,412}; en este sentido, en numerosos experimentos realizados en animales se ha demostrado que la respuesta inmune ante una bacteriemia podría diferir entre machos y hembras⁴¹³, debido a las propiedades inmunomoduladoras de las hormonas sexuales sobre determinadas células del sistema inmune en las que se han identificado receptores específicos para estas hormonas⁴¹⁴.

Curiosamente, en el grupo de pacientes que recibieron la profilaxis con amoxicilina, el porcentaje de hemocultivos positivos a los 30 segundos post-exodoncia también fue significativamente superior en las mujeres que en los varones (con un riesgo de aparición de bacteriemia hasta 5 veces mayor); esta asociación no se confirmó en los pacientes que recibieron el lavado previo con clorhexidina. Al comparar el estado de salud oral de los varones y las mujeres que recibieron la profilaxis con amoxicilina, encontramos diferencias notables en los niveles de placa supragingival (41 *versus* 72%); este dato cobra especial interés si se tiene en cuenta que la administración de una dosis profiláctica de amoxicilina por vía oral no ejerce un efecto bactericida significativo sobre la flora bacteriana salival⁴¹⁵ y en consecuencia probablemente tampoco sobre la placa supragingival, en la que habitan microorganismos que invaden el torrente sanguíneo durante la práctica de una exodoncia²⁶⁹. Por otra parte, algunos autores como Sörgel et al⁴¹⁶ demostraron que el sexo y el peso condicionaban las concentraciones séricas de algunos antibióticos, especialmente aquéllos de eliminación por vía renal como la amoxicilina, pudiendo existir por consiguiente variaciones en las concentraciones alcanzadas por el antibiótico a nivel tisular⁴¹⁷.

- **Estado de salud oral**

La influencia del estado de salud oral en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia es una cuestión todavía hoy sujeta a controversia^{199,205}. Coulter et al¹⁹⁹ no encontraron una relación significativa entre los índices de placa e inflamación gingival, y la prevalencia e intensidad de las bacteriemias post-exodoncia en un grupo de niños. Igualmente, Lockhart³⁰² demostró que la aparición de una bacteriemia post-exodoncia en adultos también era independiente del estado del periodonto. En consonancia con estos hallazgos, en el presente trabajo el nivel de salud periodontal (con excepción de la inflamación gingival) no influyó en la prevalencia ni en la duración de las bacteriemias post-exodoncia.

Roberts¹⁸⁹ afirmó que la presencia de sangrado secundario a la manipulación no representaba un factor de riesgo en la aparición de bacteriemias de origen oral. En la presente serie observamos que, paradójicamente, el porcentaje de bacteriemias post-exodoncia a los 15 minutos fue significativamente mayor en los pacientes que no tenían sangrado gingival espontáneo. Se ha demostrado que los procesos inflamatorios provocan un incremento en la superficie vascularizada dentogingival (un área de 5 cm² puede aumentar hasta 20 cm²), con una importante presencia de mediadores inmunológicos⁴¹⁸, lo que podría en cierto modo explicar los resultados obtenidos en el presente estudio, en base a una "hiperactividad inmune local". Sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con reservas, ya que otros autores encontraron una mayor prevalencia de bacteriemias de origen oral en los adultos con gingivitis^{209,232}. Okabe et al²⁰³ demostraron una asociación entre la intensidad de la hemorragia secundaria a la manipulación quirúrgica y la aparición de bacteriemia; en los pacientes con una pérdida sanguínea superior a 50 ml detectaron más de un 90% de bacteriemias frente a un 67% en los que el sangrado fue inferior a 10 ml; para estos autores²⁰³, la intensidad de la hemorragia durante la cirugía se incrementa notablemente cuando existe una afección inflamatoria de los tejidos gingivales. En algunas series pediátricas también se han descrito diferencias estadísticamente significativas en los índices de inflamación gingival entre los niños con bacteriemias post-exodoncia y los que tenían hemocultivos negativos²⁰⁵; Roberts et al²⁰⁵ insinuaron que el estado de salud de los tejidos gingivales no sólo condicionaba la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia sino también probablemente su intensidad, al influir en el tamaño del inóculo bacteriano. En la presente serie, de los 10 pacientes en los que se detectó bacteriemia 1 hora post-exodoncia 9 tenían $\geq 2/3$ de placa supragingival y 8 de ellos cálculo; estos resultados

permiten sugerir que una higiene oral deficiente podría condicionar el tamaño del inóculo bacteriano, incrementando la duración de la bacteriemia post-manipulación.

Se ha demostrado que la presencia de abscesos odontogénicos no influye en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia^{69,193}. Peterson y Peacock¹⁹³ encontraron hemocultivos positivos post-exodoncia en el 53% de los niños con dientes necróticos abscesificados frente al 61% de aquéllos en los que efectuaron exodoncias por razones ortodóncicas. Otros autores obtuvieron resultados similares en series más recientes, como Coulter et al¹⁹⁹, que tampoco encontraron una asociación significativa entre la existencia de abscesos odontogénicos y la aparición de bacteriemias post-exodoncia. Por el contrario, otros investigadores²⁰³ detectaron una mayor prevalencia de bacteriemias después de exodonciar dientes con focos apicales que dientes sin patología en el periápice (76 y 39% respectivamente). Finalmente, Takai et al³⁹⁶ demostraron que la exodoncia de dientes que presentaban algún tipo de infección (periodontitis, infección periapical o pericoronitis) ocasionaba un incremento significativo en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia con respecto a la detectada después de exodonciar dientes no infectados (68 y 23% respectivamente). En el presente trabajo, no se observaron discrepancias significativas en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia entre los pacientes con abscesos submucosos y/o focos apicales en los dientes exodonciados, y los que no tenían estos procesos infecciosos.

Existen pocos trabajos en la literatura en los que se haya evaluado si el estado de salud oral podría condicionar la eficacia de la profilaxis antimicrobiana en la prevención de bacteriemias post-exodoncia^{245,249,252}. En consonancia con los resultados obtenidos por Roberts y Hozel²⁴⁹, y Wahlmann et al²⁵², que evaluaron el efecto de la profilaxis administrada por vía intravenosa con ampicilina, teicoplanina, amikacina y cefuroxima, en la presente serie, ni el estado de salud dental ni el periodontal influyeron en la eficacia de la profilaxis con amoxicilina en la reducción de la prevalencia y duración de las bacteriemias post-exodoncia. Aunque en los estudios publicados sobre eficacia de la profilaxis antiséptica y prevención de bacteriemias post-manipulación dental no se analizó la influencia del estado de salud oral, Vergis et al²⁴⁵ demostraron que el grado de enfermedad periodontal no condicionaba la eficacia profiláctica de un colutorio de amoxicilina; en nuestro estudio, el efecto observado con el lavado previo de clorhexidina en la prevalencia y duración de las bacteriemias post-exodoncia fue independiente de todos los parámetros clínicos evaluados relacionados con el estado de salud oral.

Recientemente, nuestro grupo de investigación cuantificó la carga bacteriana presente en la saliva de sujetos con distintos grados de salud oral global, comprobando que no existían importantes diferencias en la concentración media de bacterias totales entre individuos con grados 0-1 y grados 2-3 (8,4 log UFC/ml *versus* 8,6 log UFC/ml)⁴¹⁹. Ximénez-Fyvie et al⁴²⁰ demostraron que la carga bacteriana presente en muestras de placa supra y subgingival difería significativamente entre pacientes con y sin enfermedad periodontal, pero incluso en los que tenían el periodonto sano los niveles medios bacterianos eran considerables (72 x 10⁵ en placa supragingival y 22 x 10⁵ en la placa subgingival); estos autores⁴²¹ también confirmaron, en pacientes con periodontitis controlada, que las concentraciones medias de bacterias disminuían significativamente tras la aplicación de técnicas de remoción de placa, pero los inóculos bacterianos se mantenían elevados después de finalizar el tratamiento. Todas estas aportaciones permiten sugerir que incluso los pacientes con un buen estado de salud oral presentarían importantes concentraciones bacterianas a nivel supra y subgingival, lo que explicaría porqué en la presente serie, la prevalencia y la duración de las bacteriemias post-exodoncia, así como la eficacia de la profilaxis antibiótica y antiséptica, no estuvieron condicionados por el grado de salud oral global.

- **Magnitud del procedimiento quirúrgico**

En 1987, Otten et al¹⁹⁸ confirmaron que el periodonto representa la principal puerta de entrada de bacterias al torrente sanguíneo después de una manipulación odontológica, ya que observaron que la retirada de placas de osteosíntesis no se asociaba a la aparición de hemocultivos positivos, mientras que la práctica de exodoncias provocaba bacteriemias en un porcentaje considerable de casos.

Heimdahl et al¹⁸⁸ demostraron que la exodoncia simple ocasionaba bacteriemias con mayor frecuencia que otras manipulaciones como la cirugía del tercer molar o la tonsilectomía bilateral, sugiriendo que la aparición de una bacteriemia no estaba relacionada con la agresividad del acto quirúrgico. De acuerdo con los resultados obtenidos por otros autores^{188,198}, recientemente Rajasuo et al²⁰⁶ investigaron en un grupo de 10 pacientes la aparición de bacteriemias secundarias a la exodoncia de terceros molares mandibulares incluidos, y sólo encontraron hemocultivos positivos en 2 sujetos (20%) en los primeros 5 minutos después de finalizar el acto quirúrgico; consecuentemente, estos autores²⁰⁶ concluyeron que la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia era superior en los casos de dientes erupcionados que cuando se encontraban incluidos, probablemente

debido a la abundante flora bacteriana presente en la superficie dentaria y en el surco gingival del diente erupcionado. Elliott y Durban¹⁹², y Peterson y Peacock¹⁹³, observaron que la exodoncia de dientes deciduos provocaba bacteriemias en un porcentaje considerable de casos (32 y 36% respectivamente), aunque éste fue, en ambas series, inferior al detectado después de exodonciar dientes permanentes (64 y 61% respectivamente); en la presente serie, 9 de los 10 pacientes del “grupo control” a los que se exodonciaron dientes temporales presentaron hemocultivos positivos a los 30 segundos.

Hace algunas décadas, Robinson et al⁶⁹ y Bender et al¹⁸⁷ observaron que la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia se incrementaba en los casos de exodoncias múltiples. Posteriormente, Okabe et al²⁰³ confirmaron que el número de dientes extraídos incrementaba significativamente la frecuencia de hemocultivos positivos (65% en los casos de 1 a 5 exodoncias *versus* 100% cuando se efectuaban más de 15). En niños, Roberts et al²⁰⁴ también detectaron un mayor porcentaje de bacteriemias (más del 50%) asociado a múltiples exodoncias que a una exodoncia única (39%). Por el contrario, en otros estudios^{199,410}, incluidos algunos muy recientes³⁹⁶, no se encontró ninguna asociación entre el número de dientes exodonciados y la aparición de hemocultivos positivos. Coulter et al¹⁹⁹ comprobaron en niños que el número de exodoncias no influía en la prevalencia ni en la intensidad de las bacteriemias. En este sentido, Heimdahl et al¹⁸⁸ y Lockhart³⁰² detectaron bacteriemias en casi el 100% de los pacientes después de efectuar una única exodoncia. De acuerdo con los resultados obtenidos por estos autores^{188,199,302}, en el presente estudio el número de exodoncias realizadas no influyó en el porcentaje de bacteriemias detectado a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora post-exodoncia.

Recientemente, Takai et al³⁹⁶ demostraron que la dificultad de la exodoncia no condicionaba la prevalencia de bacteriemias post-quirúrgicas, ya que una exodoncia simple provocó bacteriemia en el 63% de los pacientes frente al 53% de los casos en los que su complejidad exigió la práctica de un colgajo mucoperióstico y la remoción de hueso perialveolar. Aunque hay trabajos que revelaron resultados contradictorios²⁴¹, algunos autores²⁰³ asociaron la aparición de bacteriemias post-exodoncia con la duración del acto quirúrgico, incrementando su prevalencia en aquellos casos en los que la intervención superaba los 100 minutos (del 67% ascendía hasta el 96%).

Existen pocos trabajos en la literatura en los que se haya evaluado si la magnitud del procedimiento odontológico podría condicionar la eficacia de la profilaxis antimicrobiana en la prevención de bacteriemias post-exodoncia^{245,252}. Wahlmann et al²⁵²

demonstraron que el número de exodoncias fue el único factor que influyó significativamente en la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia después de la aplicación intravenosa de una dosis profiláctica de cefuroxima; por el contrario, en la presente serie, la profilaxis con amoxicilina resultó eficaz independientemente del número de exodoncias. Aunque en los estudios publicados sobre eficacia de la profilaxis antiséptica y prevención de bacteriemias post-manipulación dental no se analizó la influencia de la magnitud del procedimiento, coincidiendo con los resultados de Vergis et al²⁴⁵ tras la aplicación de un colutorio de amoxicilina, en nuestra serie no se apreciaron diferencias significativas en relación al número de exodoncias realizadas entre los pacientes que recibieron el lavado previo con clorhexidina y desarrollaron un episodio bacteriémico, y los que presentaron hemocultivos estériles.

5.5. MICROORGANISMOS RESPONSABLES DE LAS BACTERIEMIAS POST-EXODONCIA

La prevalencia de bacteriemias post-exodoncia reflejada en los trabajos publicados con anterioridad a la década de los 60 es baja⁶⁹, debido posiblemente a la dificultad que entonces planteaba la identificación de bacterias de difícil crecimiento, especialmente las anaerobias. Actualmente, el desarrollo de nuevas técnicas microbiológicas, ha permitido el aislamiento e identificación en sangre de la microbiota anaerobia⁴²²; en el presente estudio, casi la mitad de los hemocultivos obtenidos de los controles fueron positivos, y coincidiendo con Lochkart³⁰² y Roberts et al³⁹⁷, casi un tercio de naturaleza polimicrobiana. Baltch et al¹⁹⁵ y Josefsson et al²⁴¹ observaron en pacientes sometidos a exodoncias, que las bacteriemias polimicrobianas eran menos frecuentes cuando los pacientes habían recibido una pauta profiláctica con penicilina (intravenosa u oral); en la presente serie, no hubo ningún episodio bacteriémico en los pacientes que recibieron amoxicilina en el que se identificara más de 1 aislamiento, mientras que en los pacientes a los que se administró clindamicina, el porcentaje de hemocultivos polimicrobianos fue similar al obtenido en los controles. Con respecto a la profilaxis antiséptica, Lockhart³⁰² comprobó que la práctica de 2 enjuagues consecutivos con clorhexidina al 0,2% no condicionaba la prevalencia de hemocultivos positivos post-exodoncia de carácter polimicrobiano; en nuestra serie, por el contrario, el lavado previo con clorhexidina redujo significativamente la prevalencia de bacteriemias polimicrobianas post-exodoncia (en un 18%).

Según Farrington²²⁰, las bacterias que acceden al torrente circulatorio después de efectuar una manipulación odontológica podrían no ser detectadas si éstas no se encuentran en el "sitio exacto" en el "momento exacto" en el que se efectúa la extracción sanguínea. Esta hipótesis justificaría las "bacteriemias intermitentes" descubiertas en la presente serie a los 15 minutos (sobre todo en el "grupo amoxicilina") y 1 hora post-exodoncia (en el "grupo amoxicilina" y el "grupo clorhexidina"), con resultados negativos en los hemocultivos previos (7 y 12% respectivamente); este concepto de "bacteriemia intermitente" ya había sido sugerido con anterioridad por Sweet et al²⁹⁸. Además, también podría explicar la identificación de géneros o especies bacterianas diferentes en los hemocultivos obtenidos a los 15 minutos y 1 hora, con respecto a los aislados en muestras previas del mismo paciente (en el 43 y 24% de los hemocultivos positivos respectivamente); estos resultados coinciden con los descritos recientemente por otros autores como Lockhart et al²⁴⁶.

En el presente estudio, más del 90% de las bacterias aisladas en los hemocultivos post-exodoncia eran anaerobias, y de éstas un 10% anaerobias estrictas; estos porcentajes resultaron similares a los obtenidos por otros autores en niños²⁴⁶ y adultos^{245,302} con diferentes grados de gingivitis y enfermedad periodontal, aunque muy inferiores a los descritos en otras series, en las que las frecuencias de aislamientos anaerobios estrictos oscilaron entre el 65 y el 70%^{202,203}. A este respecto, en algunos trabajos como los de Heimdahl et al¹⁸⁸ y Hall et al²⁰², en los que encontraron una elevada prevalencia de anaerobios estrictos, se incluyeron aislamientos pertenecientes a géneros que nosotros consideramos anaerobios facultativos (*Actinomyces* spp. o *Lactobacillus* spp.)⁴²³, por lo que excluyendo estos aislamientos las prevalencias de anaerobios estrictos en estas series disminuirían hasta el 18 y 37% respectivamente. Por otra parte, hay que tener en cuenta que en el presente trabajo el 24% de los pacientes tenían menos de 16 años y que el 57% no tenían enfermedad periodontal, lo que también pudo contribuir al reducido porcentaje de aislamientos anaerobios estrictos detectado. Con respecto a la administración de profilaxis antimicrobiana, Baltch et al¹⁹⁵ demostraron que la penicilina reducía fundamentalmente el porcentaje de bacterias aerobias y anaerobias facultativas, y en menor proporción el de anaerobias estrictas; de acuerdo con Lockhart et al²⁴⁶, en la presente serie la profilaxis con amoxicilina sólo disminuyó la prevalencia de aislamientos anaerobios facultativos (en un 16%), provocando incluso un incremento relativo de la de anaerobios estrictos.

Coincidiendo con otros autores^{246,302}, los cocos Gram-positivos fueron los aislamientos más frecuentes, representando casi el 80% de las bacterias identificadas. Con respecto a la administración de profilaxis antimicrobiana, Lockhart et al²⁴⁶ encontraron un porcentaje de cocos Gram-positivos similar en los controles y en los pacientes que recibieron amoxicilina de forma profiláctica (56 y 54% respectivamente). En base a los resultados obtenidos en su serie, Head et al²⁵⁰ sugirieron que la administración de penicilina V por vía oral tenía una eficacia limitada para prevenir las bacteriemias post-exodoncia producidas por anaerobios Gram-negativos. En nuestro estudio, la profilaxis con amoxicilina disminuyó todos los tipos bacterianos –especialmente los cocos Gram-positivos– con excepción de los bacilos Gram-negativos, cuyo porcentaje incluso se incrementó en casi un 20%. En consecuencia, sólo la profilaxis con amoxicilina condicionó la naturaleza de los aislamientos obtenidos en hemocultivos post-exodoncia, mientras que la administración de clindamicina y el lavado previo con clorhexidina no provocaron este efecto.

En numerosos trabajos realizados tanto en niños^{204,397} como en adultos^{188,396}, los *Streptococcus viridans* fueron las bacterias aisladas con mayor frecuencia en los hemocultivos post-exodoncia, representando entre el 60 y el 85% del total de bacterias identificadas. En la serie de Baltch et al¹⁹⁵, los *Streptococcus sanguis* y *mitis* fueron los microorganismos predominantes en las bacteriemias estreptocócicas post-exodoncia, mientras que en otras publicaciones, como la de Hall et al²⁰², fueron los *Streptococcus intermedius*. En concordancia con estos hallazgos, en la presente serie casi el 65% de los aislamientos correspondieron a *Streptococcus* spp., con predominio de los *Streptococcus viridans* del grupo *mitis*, seguido del grupo *anginosus*. Estas bacterias están habitualmente implicadas en la etiopatogénesis de determinadas infecciones focales de origen oral que conllevan una importante morbi-mortalidad como la EB y los abscesos cerebrales^{117,424}. Concidiendo con los resultados obtenidos en trabajos previos¹⁹⁵, la profilaxis con amoxicilina disminuyó notablemente el porcentaje de *Streptococcus* spp. en los hemocultivos positivos post-exodoncia, perteneciendo todos los aislamientos al grupo *mitis*. Este "efecto selectivo" ejercido por la amoxicilina sobre determinadas especies estreptocócicas no se apreció en los grupos que recibieron clindamicina o el lavado previo con clorhexidina.

Recientemente, nuestro grupo de investigación confirmó que en la saliva existen niveles elevados de bacterias aerobias y anaerobias facultativas (especialmente *Streptococcus* spp.), independientemente del grado de salud oral⁴¹⁹. Offenbacher et al⁴²⁵ señalaron que la proporción y la concentración de muchos morfotipos bacterianos identificados en muestras de placa subgingival "no adherida" eran similares en pacientes con periodontitis y sin afectación periodontal. Haffajee et al⁴²⁶ investigaron la microbiota subgingival de pacientes con y sin enfermedad periodontal con edades comprendidas entre 36 y 46 años, y en pacientes de edad avanzada (edad media 77 años) sometidos a mantenimiento periodontal; estos autores⁴²⁶ observaron que la prevalencia y los niveles de especies estreptocócicas como *Streptococcus sanguis* y *oralis*, eran similares entre los diferentes grupos de estudio; sin embargo, detectaron diferencias significativas en relación a la distribución de determinados géneros de anaerobios estrictos como *Bacteroides* spp. y *Prevotella* spp.⁴²⁶. van der Reijden et al⁴²⁷ también demostraron en pacientes con periodontitis en diferentes estadios de evolución y distintas fases de tratamiento, que la prevalencia de *Streptococcus mutans* en muestras de placa subgingival no variaba significativamente entre los diferentes grupos, oscilando entre un 82% en los pacientes no tratados y un 94% en los sometidos a mantenimiento periodontal. Estos resultados podrían

justificar porqué los *Streptococcus viridans* fueron los microorganismos que provocaron con mayor frecuencia bacteriemias post-exodoncia en nuestra serie.

Debido a que los *Staphylococcus* spp. se consideran comensales cutáneos, algunos autores excluyen de forma sistemática estos aislamientos de sus series, porque estiman que son indicadores de contaminación¹⁹⁸. Sin embargo, los *Staphylococcus* spp. se han relacionado con el desarrollo de gingivitis y periodontitis^{428,429}. Incluso, Murdoch et al¹⁶⁴ detectaron recientemente la presencia de especies estafilocócicas en más de la mitad de las muestras obtenidas del surco gingival, paladar y suelo de la boca de sujetos sin patología periodontal (frente al 71% en los que tenían periodontitis). En el presente estudio, estas bacterias constituyeron el segundo género más frecuente en los controles, aislándose en un 11% de los hemocultivos positivos, siendo este porcentaje similar al obtenido por otros autores^{193,397,430}. Roberts et al²⁰⁵ detectaron *Staphylococcus* spp. en el 9% de los hemocultivos positivos post-cirugía oral; estos autores²⁰⁵ señalaron que hasta un 6% de estos cultivos podrían atribuirse a contaminación, sugiriendo que el 3% restante representarían bacteriemias de origen oral de naturaleza estafilocócica. Asumiendo este porcentaje asociado a contaminación, la prevalencia estimada de bacteriemias post-exodoncia por *Staphylococcus* spp. en nuestra serie sería de un 5%. La intubación nasotraqueal, que fue la técnica empleada en nuestra serie, también pudo favorecer la aparición de bacteriemias post-exodoncia de etiología estafilocócica⁴³¹; esto justificaría que los *Staphylococcus* spp. fueran las bacterias predominantes en la toma basal (3 de 5 aislamientos), ya que ésta se efectuó después de la intubación. De los pacientes sometidos a profilaxis antimicrobiana, sólo en los que recibieron amoxicilina no se identificó ningún estafilococo, mientras que en el "grupo clorhexidina" la prevalencia de *Staphylococcus* spp. no descendió considerablemente.

Aunque algunos autores^{195,246} aislaron en sus respectivas series un número reducido de *Neisseria* spp. en los hemocultivos post-exodoncia, en nuestro trabajo estos aislamientos representaron el tercer género más prevalente en los controles, identificándose en casi el 8% de las muestras positivas; por otra parte, esta frecuencia de *Neisseria* spp. resultó similar a la descrita previamente en otras series de bacteriemias post-exodoncia¹⁹³. Con respecto a la profilaxis antimicrobiana, el porcentaje de *Neisseria* spp. en los "grupos amoxicilina y clorhexidina" fue similar al descrito en los controles (6%), mientras que en el "grupo clindamicina" prácticamente se duplicó (15%).

Coincidiendo con los resultados aportados por Lockhart et al²⁴⁶, la prevalencia de aislamientos del grupo HACEK detectados en los hemocultivos positivos fue inferior al 2%. En los pacientes que recibieron profilaxis antimicrobiana, este porcentaje osciló entre el 1,4% (“grupo clorhexidina”) y el 5,5% (“grupo amoxicilina”).

Hall et al²⁰² demostraron que *Peptostreptococcus* spp. y *Veillonella* spp. eran los géneros anaerobios estrictos más frecuentemente identificados en hemocultivos post-exodoncia; en el presente estudio fueron *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. y *Veillonella* spp.. En la serie de Baltch et al¹⁹⁵, en los pacientes que recibieron profilaxis con penicilina el género predominante fue *Bacteroides* spp., mientras que en nuestro trabajo en el “grupo amoxicilina” las bacterias más frecuentemente aisladas después de los *Streptococcus* spp. fueron *Peptostreptococcus* spp. y *Prevotella* spp..

5.6. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS AISLADAS EN HEMOCULTIVOS POST-EXODONCIA

- ***Streptococcus* spp.**

En la mayoría de las series publicadas en las 3 últimas décadas sobre prevalencia de bacteriemias post-manipulación dental, se detectaron elevados porcentajes de *Streptococcus* spp. sensibles a los antibióticos recomendados en los protocolos de profilaxis^{194,196,202,242-244,253,268,269}. En contra de estos resultados, en el presente estudio la mitad de los *Streptococcus* spp. presentaron sensibilidad intermedia o resistencia al menos a 1 de los antibióticos testados, y de éstos, el 68% presentaron como mínimo sensibilidad intermedia o resistencia frente a 2 antibióticos.

En varios trabajos sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de bacteriemias post-exodoncia publicados entre 1993 y 1996, Hall et al^{202,244,253} observaron que el 98-99% de los *Streptococcus viridans* eran sensibles a penicilina V y el 90-93% sensibles a ampicilina. Por el contrario, en una serie de bacteriemias publicada en 1998 por Roberts et al²⁰⁵, el 26% de los *Streptococcus* spp. aislados eran resistentes a penicilina G. También Nishi et al⁴³² en 1999, demostraron en una colección de 60 *Streptococcus viridans* procedentes de la flora oral de 31 niños con patología cardíaca (que no habían recibido antibióticos en los 3 meses previos), que el 28 y el 10% eran resistentes a penicilina G y amoxicilina respectivamente. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado que la prevalencia de resistencias a beta-lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina) en los *Streptococcus* spp. aislados en abscesos odontogénicos es muy baja (inferior al 7%)⁴³³, resultados que coinciden con los publicados en Alemania por Sobottka et al⁴³⁴. En concordancia con estos hallazgos, menos del 2% de los *Streptococcus* spp. de la presente serie mostraron resistencia a alguno de los beta-lactámicos evaluados, aunque hubo un 12-16% de aislamientos con sensibilidad intermedia frente a estos antibióticos.

En la mayoría de los estudios publicados durante la década de los 90, como los de Sefton et al²⁴², Aitken et al²⁴³ y Hall et al^{202,244}, se observaron porcentajes bajos de resistencia a eritromicina en *Streptococcus* spp. aislados en hemocultivos post-exodoncia (inferiores al 10%), aunque Roberts et al²⁰⁵ detectaron hasta un 20% de aislamientos estreptocócicos con una CMI ≥ 1 mg/l. Por el contrario, en los últimos años se ha constatado un incremento en los porcentajes de resistencia a eritromicina entre los

Streptococcus spp. de origen oral^{435,436}. Ioannidou et al⁴³⁵ en 2001 y Seppälä et al⁴³⁶ en 2003, demostraron en estudios realizados en Grecia y Finlandia respectivamente, que casi el 40% de los niños y el 60% de los adultos que no habían recibido antimicrobianos en los meses previos tenían *Streptococcus viridans* resistentes a eritromicina en su flora oral. Recientemente, nuestro grupo de investigación, también detectó una elevada prevalencia de resistencia a eritromicina en los *Streptococcus* spp. aislados en abscesos odontogénicos (60%)⁴³³. Coincidiendo con estos resultados, en el presente trabajo el 44% de los *Streptococcus* spp. aislados en hemocultivos positivos post-exodoncia eran resistentes a eritromicina (CMI₉₀ ≥256 mg/l). En este sentido, otros autores españoles como Pérez-Trallero et al⁴³⁷, encontraron que más del 90% de los *Streptococcus* no beta-hemolíticos aislados en la orofaringe tenían una CMI a eritromicina por encima de 1 mg/l.

En relación a la clindamicina, se consideraba que entre el 92 y el 99% de los *Streptococcus* spp. aislados en hemocultivos post-exodoncia eran sensibles a esta lincosamida^{202,205,243,244}. Sin embargo, recientemente, Sobottka et al⁴³⁴ testaron la sensibilidad antimicrobiana de 38 *Streptococcus viridans* aislados en abscesos odontogénicos y comprobaron que el 26% de los aislamientos eran resistentes a clindamicina (CMI₉₀ ≥256 mg/l). Nuestros resultados fueron muy similares a los aportados por estos autores⁴³⁴, ya que la prevalencia de cepas resistentes a clindamicina entre los *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos positivos fue de un 22% (CMI₉₀ ≥256 mg/l).

Alcaide et al⁴³⁸ analizaron una colección de 410 *Streptococcus viridans* procedentes de hemocultivos de pacientes con enfermedades hematológicas o EB, y encontraron diferencias significativas en relación a la prevalencia de cepas resistentes a penicilina entre las diferentes especies estreptocócicas, resultando los *Streptococcus* del grupo *mitis* (*Streptococcus mitis* y *sanguis*) los que presentaron los porcentajes más elevados, seguidos de los *Streptococcus salivarius*. Coincidiendo con estos resultados, en el presente estudio el mayor número de aislamientos con sensibilidad intermedia a penicilina, ampicilina y amoxicilina se observó entre los *Streptococcus* del grupo *mitis* (27, 20 y 20% respectivamente), seguido de los *Streptococcus* del grupo *salivarius* (12% frente a los 3 beta-lactámicos); por el contrario, ningún *Streptococcus* del grupo *mutans* fue resistente a penicilina, ampicilina o amoxicilina, como ya previamente habían descrito Teng et al⁴³⁹ en una serie de 207 *Streptococcus viridans* aislados en pacientes con procesos infecciosos. En Estados Unidos, Doern et al⁴⁴⁰, en una serie de 352 *Streptococcus viridans* aislados en hemocultivos, demostraron que los *Streptococcus* spp. del grupo *mitis* (especialmente *Streptococcus mitis*) presentaban el porcentaje más alto de resistencia a eritromicina,

mientras que Teng et al⁴³⁹ no detectaron ningún *Streptococcus mutans* resistente a eritromicina (en contraste con el 24-50% observado en otras especies estreptocócicas). De acuerdo con estos autores^{439,440}, en la presente serie se observaron diferencias en la prevalencia de sensibilidad intermedia y resistencia a eritromicina entre los diferentes grupos de *Streptococcus* spp.: los porcentajes más alto y más bajo se detectaron en los *Streptococcus* del grupo *mitis* y en los del grupo *mutans* respectivamente (57 y 7%). En definitiva, los *Streptococcus* del grupo *mitis* presentaron el mayor número de aislamientos con sensibilidad intermedia o resistencia a los antibióticos testados (excepto frente a clindamicina) y los del grupo *mutans* el menor porcentaje de aislamientos con este perfil de susceptibilidad antimicrobiana.

Alcaide et al⁴³⁸ y Teng et al⁴³⁹ comprobaron que la resistencia a penicilina implicaba frecuentemente resistencia a otros agentes beta-lactámicos. Nuestros resultados también revelaron resistencias cruzadas entre los beta-lactámicos estudiados, ya que el 99% de los aislamientos sensibles a penicilina también lo fueron a ampicilina o amoxicilina. Aunque estos hallazgos corroboraron las afirmaciones del NCCLS³⁷⁸ al señalar que: “*Un aislamiento estreptocócico que es sensible a penicilina podría considerarse sensible a otros beta-lactámicos*”, en nuestra serie hubo un 30% de *Streptococcus* spp. con sensibilidad intermedia o resistencia a penicilina que fueron sensibles a ampicilina y amoxicilina, lo que justificaría el interés de testar la actividad de estos beta-lactámicos, además de la penicilina.

Ioannidou et al⁴³⁵ encontraron porcentajes significativamente superiores de resistencia a eritromicina entre los *Streptococcus viridans* con sensibilidad intermedia o resistencia a penicilina que en aquéllos sensibles a este beta-lactámico (52 y 69% respectivamente *versus* 23%); este hallazgo también fue constatado en los *Streptococcus* spp. de nuestra serie. Pérez-Trallero et al⁴³⁷ y Rodríguez-Avial et al⁴⁴¹, en sus respectivas series de *Streptococcus* no beta-hemolíticos y *Streptococcus* spp., comprobaron que el 50% de los aislamientos resistentes a eritromicina también lo eran a clindamicina, al igual que ocurrió en los *Streptococcus* spp. aislados en los hemocultivos post-exodoncia del presente estudio. Coincidiendo con otros autores⁴³⁷, todos los aislamientos estreptocócicos resistentes a clindamicina (excepto 1) presentaron perfiles de resistencia frente a eritromicina.

El primer mecanismo descrito de resistencia a macrólidos se atribuyó a una modificación post-transcripcional del ARN ribosómico 23S (integrado en la subunidad

ribosómica 50S), por la acción de la enzima metiltransferasa adenina-N⁶ que incorpora 1 ó 2 grupos metil a una adenina situada en la posición A2058 en *Escherichia coli*⁴⁴²⁻⁴⁴⁴; como consecuencia se produce una alteración en el mecanismo de acción de la eritromicina a nivel de la subunidad ribosómica 50S; esta posición en el ribosoma representa también la zona diana de otros antibióticos, por lo que la actuación de enzimas metilasas confiere resistencia a todos los macrólidos, las lincosamidas y la estreptogramina B. Este fenotipo de resistencia se definió como MLS_B y los genes que codifican estas enzimas metilasas se denominan *erm* (erythromycin ribosome methylation)⁴⁴²⁻⁴⁴⁴.

Hasta 1996, la mayoría de las resistencias a macrólidos en *Streptococcus* spp. se atribuían a la presencia de genes *erm*. Sutcliffe et al⁴⁴⁵ fueron los primeros investigadores que identificaron en el 85% de los *Streptococcus pneumoniae* y en el 75% de los *Streptococcus pyogenes* un nuevo fenotipo de resistencia a macrólidos, el fenotipo M. Clancy et al⁴⁴⁶ identificaron el gen responsable de este nuevo mecanismo de resistencia, el gen *mefA*, que no implica modificación de la zona diana de actuación del antibiótico, sino que codifica proteínas reguladoras del transporte activo, bloqueando la entrada del antibiótico al interior de la célula. Este genotipo confiere resistencia a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono⁴⁴⁶. Recientemente, se ha identificado en *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* otro mecanismo de resistencia a macrólidos basado en mutaciones en el ARNr 23S o en proteínas ribosómicas, que confiere resistencia a macrólidos y a estreptogramina B (fenotipo MS)^{447,448}.

En algunos estudios microbiológicos se ha demostrado que el 100% de los *Streptococcus* spp. resistentes a eritromicina expresaban el fenotipo MLS_B^{439,449}. Otros autores como Ioannidou et al⁴³⁵ y Seppälä et al⁴³⁶ identificaron el fenotipo MLS_B en el 75-80% de los *Streptococcus viridans* resistentes a eritromicina de sus series y el fenotipo M en el 20-25% restante. En España, Aracil et al⁴⁵⁰ observaron en exudados faríngeos un predominio del fenotipo M frente al MLS_B (80 y 20% respectivamente), mientras que en la serie de Pérez-Trallero et al⁴³⁷ la prevalencia de los fenotipos MLS_B y M resultó similar. En el presente estudio, los patrones de resistencia a eritromicina y clindamicina de los *Streptococcus* aislados en hemocultivos post-exodoncia indicarían que como mínimo el 50% de estos aislamientos presentarían el fenotipo MLS_B.

Se ha demostrado que el 95-100% de los *Streptococcus* spp. resistentes a eritromicina y clindamicina (fenotipo MLS_B) expresan el gen de resistencia *ermB*, y que en una proporción similar de los resistentes exclusivamente a eritromicina (fenotipo M) se

detecta el gen *mefA*^{437,450}. Recientemente, nuestro grupo de investigación identificó los genes de resistencia *ermB* y *mefA* en *Streptococcus* spp. resistentes a eritromicina aislados en hemocultivos post-exodoncia⁴⁵¹. De los 34 *Streptococcus* spp. (24 resistentes y 10 sensibles a eritromicina) analizados, 10 expresaron el gen *ermB* y 10 el gen *mefA*; el gen *ermB* se detectó en los 10 aislamientos resistentes a eritromicina y clindamicina, mientras que 10 de los 14 *Streptococcus* spp. resistentes únicamente a eritromicina expresaron el gen *mefA*; únicamente 1 *Streptococcus no viridans* con resistencia a eritromicina y clindamicina presentó ambos genes de resistencia (*ermB* y *mefA*); los valores de la CMI a eritromicina fueron mayores en los aislamientos en los que se detectó el gen *ermB* (CMI₉₀ ≥256 mg/l) que en aquéllos con el gen *mefA* (CMI₉₀= 16 mg/l); ninguno de los *Streptococcus* spp. sensibles a eritromicina y clindamicina expresaron estos genes de resistencia⁴⁵¹.

Se ha demostrado que la administración de macrólidos provoca un incremento en el número de *Streptococcus* resistentes a eritromicina aislados de la cavidad oral⁴⁵². Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos por otros autores⁴³⁵⁻⁴³⁷, la prevalencia de estreptococos resistentes a eritromicina en los pacientes de nuestra serie fue elevada, aunque ninguno de ellos había recibido antibioterapia en los 3 meses previos. Estos resultados podrían explicarse en base a la posible transmisión interpersonal de bacterias resistentes^{453,454} y/o a la transferencia de genes de resistencia entre diferentes especies bacterianas, incluidos los *Streptococcus* spp.^{437,455}. Luna et al⁴⁵⁵ comprobaron que los *Streptococcus pneumoniae* y los *Streptococcus pyogenes* pueden transferir genes de resistencia a *Streptococcus viridans*. Otros investigadores⁴³⁷ consiguieron transferir el gen *mefA* identificado en *Streptococcus mitis* y *Streptococcus oralis* a un *Streptococcus pneumoniae*, constatando el papel potencial de estos microorganismos como “reservorios genéticos” con capacidad de transferir genes de resistencia a otras bacterias patógenas. En base a estos hallazgos, Bryskier⁴⁵⁶ sugirió que los perfiles de resistencia a eritromicina detectados en *Streptococcus viridans* representan un buen marcador de la prevalencia de resistencia en otros *Streptococcus* spp. de origen orofaríngeo como *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.

- **Bacterias anaerobias estrictas**

En el año 2000, Kuriyama et al⁴⁵⁷ encontraron elevados porcentajes de sensibilidad frente a penicilina G (86-100%) en bacterias anaerobias estrictas aisladas de diferentes procesos infecciosos intraorales y pertenecientes a los géneros *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp. y *Fusobacterium* spp.; solamente los aislamientos identificados como *Prevotella* spp. demostraron tasas más reducidas de sensibilidad a penicilina G (72% en

Prevotella spp. pigmentadas y 82% en *Prevotella* spp. no pigmentadas)⁴⁵⁷. Dos años después, estos autores⁴⁵⁸ en una serie de 67 *Peptostreptococcus* spp. concluyeron que el 87% de los aislamientos eran sensibles a ampicilina. Por el contrario, en 1999, Eick et al⁴⁵⁹ en una serie de 192 bacterias anaerobias estrictas y capnófilas, aisladas en colecciones purulentas procedentes de 74 abscesos odontogénicos, detectaron una elevada prevalencia de resistencia a penicilina que varió entre el 17% en *Porphyromonas* spp. y el 57% en *Capnocytophaga* spp. (el rango de las CMI₉₀ fue 4->64 mg/l). Igualmente, en el estudio publicado por Sobottka et al⁴³⁴ en 2002, casi el 45% de las bacterias anaerobias estrictas (especialmente *Prevotella* spp.) fueron resistentes a penicilina. Este porcentaje de resistencia coincide con el obtenido en el presente estudio (CMI₉₀ a penicilina= 32 mg/l), mientras que frente a ampicilina y amoxicilina la tasa de aislamientos anaerobios estrictos resistentes fue de un 30 (CMI₉₀= 192 mg/l) y un 33% (CMI₉₀ ≥256 mg/l) respectivamente.

Considerando resistentes a eritromicina todos los aislamientos que presentaban una CMI ≥4 mg/l^{457,460}, Kuriyama et al⁴⁵⁷ en bacterias procedentes de infecciones odontogénicas orofaciales encontraron porcentajes de sensibilidad frente a este macrólido que oscilaron entre el 89 (en *Peptostreptococcus* spp. y *Prevotella* spp. no pigmentada) y el 100% (*Prevotella* spp. pigmentada); las bacterias anaerobias estrictas que mostraron una mayor resistencia a eritromicina fueron los *Fusobacterium* spp., con casi un 70% de aislamientos resistentes⁴⁵⁷. En trabajos posteriores como el publicado por Jacinto et al⁴⁶⁰ se confirmó que los *Fusobacterium* spp. –concretamente *Fusobacterium nucleatum*– aislados en los conductos radiculares de dientes con periodontitis apical eran las bacterias anaerobias estrictas que presentaban el mayor porcentaje de resistencia a eritromicina (45 versus 90-100% de otros géneros bacterianos como *Peptostreptococcus* spp. o *Prevotella* spp.). Otros autores como van Winkelhoff et al⁴⁶¹, al evaluar los patrones de resistencia antimicrobiana de la flora subgingival de pacientes con periodontitis, detectaron importantes porcentajes de resistencia a eritromicina en algunas especies periodontopatógenas: 20% en *Bacteroides forsythus*, 26% en *Peptostreptococcus micros* y 77% en *Fusobacterium nucleatum*. En el presente estudio, la eritromicina exhibió una escasa actividad frente a los anaerobios estrictos aislados en los hemocultivos post-exodoncia, obteniéndose una CMI₅₀= 8 mg/l y una CMI₉₀ ≥ 256 mg/l.

Numerosos autores han señalado que todos los anaerobios estrictos aislados en infecciones odontogénicas orofaciales son sensibles a clindamicina^{457,458,462}. Sin embargo, según Eick et al⁴⁵⁹, el 17% de las bacterias anaerobias estrictas Gram-positivas identificadas en muestras subgingivales y en abscesos odontogénicos eran resistentes a clindamicina. van

Winkelhoff et al⁴⁶¹ también encontraron casi un 20% de resistencia a clindamicina en determinadas especies periodontopatógenas como *Prevotella intermedia*. Coincidiendo con los resultados de estos autores^{459,461}, en la presente serie el 17% de las bacterias anaerobias estrictas aisladas en los hemocultivos post-exodoncia fueron resistentes a clindamicina (CMI₉₀ ≥256 mg/l).

5.7. POSIBLES MECANISMOS DE ACTUACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ANTISÉPTICA

- **Profilaxis antibiótica**

La actividad de un antibiótico administrado profilácticamente frente a un inóculo bacteriano que accede a la circulación general puede estar condicionada por la concentración sérica que alcance el fármaco y por el perfil de sensibilidad de los microorganismos responsables de la bacteriemia.

Shanson et al¹⁹⁴ demostraron que la administración de 2 g de amoxicilina proporcionaba unas concentraciones séricas elevadas la primera y segunda horas después de su ingesta con unos valores medios de 15 y 25 mg/l respectivamente, a las 6 horas era de 5 mg/l y los niveles persistían detectables después de 9 horas (0,7 mg/l). Con respecto a la clindamicina, Dan et al²⁶⁵ observaron que la administración oral de una dosis profiláctica de 600 mg proporcionaba niveles séricos elevados, de 4,5 y 4,8 mg/l testados 1 y 2 horas respectivamente después de la ingesta del fármaco, a las 4 horas era de 1,8 mg/l, permaneciendo detectable hasta 10 horas más tarde (0,2 mg/l). Aunque no existen aportaciones concluyentes al respecto, algunos autores como Hess et al²⁴⁷ y Aitken et al²⁴³ observaron que las concentraciones séricas de penicilina y clindamicina (administradas por vía intramuscular y oral respectivamente) en los pacientes con hemocultivos positivos post-exodoncia no variaban significativamente con respecto a las detectadas en aquéllos que tenían hemocultivos estériles.

Por otra parte, en muchos trabajos sobre prevalencia de bacteriemias post-manipulación odontológica, se confirma que la mayoría de las bacterias aisladas en los hemocultivos son sensibles a los antibióticos más frecuentemente recomendados en los protocolos de profilaxis^{194,196,202,242-244,253,268,269}. Por ello, según Hall et al^{202,244} la ineficacia de una pauta profiláctica de amoxicilina o clindamicina no podría justificarse por la presencia de un elevado porcentaje de aislamientos resistentes en los hemocultivos, ya que más del 90% de las bacterias son sensibles a estos antibióticos.

En todos los trabajos publicados sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevalencia de bacteriemias secundarias a procedimientos dentales, la primera muestra sanguínea post-manipulación se recogió en los primeros 5 minutos. Hall et al^{202,244} cuestionaron la actuación del antibiótico en la circulación general en los primeros minutos

desde la aparición del episodio bacteriémico, ya que defendían que el tiempo de exposición de las bacterias al antibiótico era insuficiente para que éste pudiera actuar; esta afirmación se sustenta en resultados obtenidos *in vitro* sobre la actividad bactericida de diferentes antibióticos frente a *Streptococcus viridans*^{274,463}. Glauser et al²⁷⁴ demostraron *in vitro* que el tiempo requerido por 25 µg de amoxicilina/ml (una concentración equiparable a los niveles alcanzados en humanos en sangre periférica 2 horas después de ingerir 3 g de este antibiótico) para provocar la muerte de 10⁶ "*Streptococcus mitior*" sensibles a amoxicilina (CMI= 0,004 mg/l y CMB= 0,032 mg/l) era de 2 horas, siendo su actividad independiente del tamaño del inóculo bacteriano inicial; estos autores²⁷⁴ también observaron que este tiempo se prolongaba a 24 y 48 horas cuando los *Streptococcus viridans* mostraban tolerancia a la amoxicilina. Consecuentemente, la reducción significativa detectada en nuestro estudio en la prevalencia de bacteriemias en los pacientes a los que previamente se administraron 2 g de amoxicilina a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora después de finalizar las exodoncias, probablemente no se debió a la actuación de la amoxicilina en la circulación general.

En la mayoría de los estudios de experimentación animal sobre EB, los microorganismos responsables se inoculan directamente en el torrente sanguíneo, por lo que en ellos realmente se investiga el efecto de los antibióticos administrados después de la inducción de la bacteriemia^{266,272,274,286,287}. Por el contrario, algunos autores^{243,464} han defendido que en los humanos el éxito de la profilaxis antibiótica para prevenir bacteriemias post-manipulación dental podría atribuirse a la actuación del fármaco sobre las bacterias en la cavidad oral, antes de que éstas invadan el torrente circulatorio.

Recientemente, nuestro grupo de investigación analizó el número de UFC/ml en la saliva de 10 voluntarios sanos que habían ingerido previamente una dosis profiláctica de 2 g de amoxicilina o 600 mg de clindamicina por vía oral; se recogieron muestras de saliva en condiciones basales, 1 y 2 horas después de la administración de la profilaxis antibiótica; tras la administración de los antibióticos, ninguno de los participantes presentó una reducción significativa en el número de UFC/ml en saliva. También estudiamos el efecto que ejerce la amoxicilina administrada por vía oral sobre la flora bacteriana salival mediante microscopía de fluorescencia aplicando una técnica de detección de vitalidad bacteriana (LIVE/DEAD® BacLight Bacterial Viability Kit)⁴¹⁵; en condiciones basales, el porcentaje de bacterias vivas en muestras de saliva osciló entre el 81 y el 94%; de los 10 sujetos que recibieron profilaxis con amoxicilina, solamente 1 mostró una reducción del 50% en la vitalidad bacteriana 1 hora después de haber ingerido el antibiótico; aunque en 8

de los 10 participantes el porcentaje de bacterias vivas fue inferior a las 2 horas de la administración del antibiótico que 1 hora después de la toma basal, sólo en 2 sujetos esta reducción fue superior al 50% con respecto a la vitalidad bacteriana "basal"⁴¹⁵. En consecuencia, nuestros resultados están en consonancia con las afirmaciones realizadas por Stephen et al⁴⁶⁵, quienes señalaron que: *"Los mecanismos implicados en la secreción salival de antibióticos administrados por vía sistémica son probablemente bastante complejos, por lo que la saliva no representa una fuente importante en la excreción intraoral de antibióticos"*.

Por otra parte, estos mismos autores⁴⁶⁵ comentaron que el fluido gingival crevicular representaba, en numerosas ocasiones, la única secreción oral donde se podía detectar la presencia de antibióticos administrados por vía sistémica, sugiriendo además que en base a la similitud de las propiedades físicas del fluido gingival y del suero, las concentraciones alcanzadas por los antibióticos a nivel gingival se podrían correlacionar con las séricas. Se ha demostrado que después de la administración de 500 mg de amoxicilina y 300 mg de clindamicina se detectan en el fluido gingival unas concentraciones de 3-4 mg/l y de 1-2 mg/l respectivamente⁴⁶⁶.

Akimoto et al⁴⁶⁷ administraron una única dosis de 500 mg de amoxicilina por vía oral a 44 pacientes que iban a someterse a la exéresis de lesiones quísticas de origen dentario, detectando unos niveles medios de amoxicilina en el hueso maxilar de 1,84 µg/g y en el hueso mandibular de 0,95 µg/g. Considerando las concentraciones que alcanza la amoxicilina después de la administración de dosis terapéuticas en el fluido gingival crevicular y en el hueso alveolar^{466,467}, el 90% de las bacterias de la presente serie serían susceptibles a la actividad de la amoxicilina a nivel dentoalveolar (CMI₉₀= 1 mg/l); consecuentemente, transcurrido el tiempo de contacto necesario entre las bacterias del surco y el antibiótico, la probabilidad de invasión bacteriana del torrente circulatorio post-manipulación dental descendería considerablemente, y la reducción del tamaño del inóculo favorecería una eliminación más rápida de las bacterias remanentes por parte del sistema inmunológico.

Bystedt et al⁴⁶⁸ demostraron, en un grupo de 42 pacientes sometidos a cirugía oral, que tras la administración de una única dosis de 300 mg de clindamicina se alcanzaban unas concentraciones máximas en sangre alveolar que oscilaban entre 2 y 2,8 mg/l. Sin embargo, en nuestra serie la CMI₉₀ a clindamicina fue muy superior a las concentraciones alcanzadas por este antibiótico a nivel dentoalveolar (CMI₉₀ ≥256 mg/l), por lo que la

clindamicina no condicionó el paso ni seguramente el número de microorganismos que accedieron a la circulación general después de efectuar las exodoncias.

Aunque hace más de una década que la BSAC³¹⁶ dejó de recomendar la eritromicina como antibiótico de elección en las pautas de profilaxis para pacientes alérgicos a la penicilina, la AHA³¹², en sus últimas recomendaciones publicadas en 1997, señaló que: *“Los odontólogos que estén habituados a prescribir con éxito este antibiótico con carácter profiláctico pueden continuar utilizándolo”*. Además, en España, aún en la actualidad continúa siendo el fármaco de elección recomendado por médicos y odontólogos en las pautas de profilaxis de EB para pacientes alérgicos a la penicilina^{321,322}. Sin embargo, en la presente serie, la CMI₉₀ a eritromicina del total de bacterias aisladas en los hemocultivos post-exodoncia fue ≥ 256 mg/l, lo que probablemente limitaría la eficacia de la profilaxis con eritromicina en la prevención de bacteriemias post-exodoncia. Por otra parte, en base a los mecanismos de resistencia a macrólidos, el NCCLS³⁷⁸ señaló que: *“En Streptococcus spp. los perfiles de resistencia a azitromicina, claritromicina y diritromicina podrían predecirse en base a la actividad de la eritromicina”*; asumiendo esta premisa, y teniendo en cuenta la escasa actividad de la eritromicina frente a las bacterias aisladas en los hemocultivos post-exodoncia de la presente serie, podría cuestionarse la eficacia de la azitromicina como antibiótico profiláctico para prevenir las bacteriemias post-exodoncia.

Este posible mecanismo de acción de la profilaxis antibiótica a nivel dentoalveolar podría justificar porqué en las series de Baltch et al^{195,214} la eficacia de la aplicación intravenosa de penicilina G para prevenir bacteriemias post-manipulación dental resultó similar a la observada en otras series en las que la profilaxis con beta-lactámicos se administró por vía oral^{194,197,245,246}, a pesar de que la vía intravenosa proporciona concentraciones séricas más elevadas de antibióticos en el momento de la manipulación que su administración oral¹⁹⁷.

Considerando las especulaciones realizadas previamente por Bender et al⁴⁶⁴, una propuesta interesante fue comprobar si las bacterias identificadas en los hemocultivos post-exodoncia de los sujetos que recibieron la profilaxis antibiótica con amoxicilina o clindamicina tenían valores de CMI frente a los antibióticos administrados diferentes a las de los aislamientos pertenecientes al “grupo control”, lo que demostraría un posible efecto de “selección bacteriana” derivado de la acción del antibiótico. En el presente estudio, las CMI₉₀ a penicilina, ampicilina y amoxicilina de los *Streptococcus* spp. aislados en el “grupo amoxicilina” (CMI₉₀= 1,5, 1,5 y 2 mg/l respectivamente) fueron 4 veces

superiores a las de los aislamientos del "grupo control" ($CMI_{90} = 0,38, 0,38$ y $0,5$ mg/l respectivamente). Sin embargo, las CMI_{90} a clindamicina de los *Streptococcus* spp. del "grupo control" y del "grupo clindamicina" fueron similares. Por consiguiente, la administración de una profilaxis con 2 g de amoxicilina ejerció un efecto de "selección bacteriana" que probablemente influyó en la etiología de la bacteriemia y en los perfiles de sensibilidad frente a beta-lactámicos dentro de un mismo género bacteriano.

Prácticamente en ninguno de los trabajos en los que, como en la presente serie, la administración de profilaxis antibiótica provocó una reducción significativa en la prevalencia de bacteriemias post-manipulación dental, se consiguió una "eficacia total" en la erradicación de hemocultivos positivos en los primeros 15 minutos post-manipulación^{194,246}. Fundamentándose en la teoría del "efecto local" ejercido por la profilaxis antibiótica, Eick et al⁴⁶⁹ señalaron que la eliminación total de las bacterias del surco gingival mediante el empleo de antibióticos es prácticamente imposible, si se consideran las CMI de los microorganismos y la capacidad de éstos para formar biofilms. Por otra parte, algunos autores^{247,302} han afirmado que la aparición de bacteriemias producidas por microorganismos sensibles a penicilina en pacientes que recibieron este antibiótico como profilaxis, podría deberse a una disminución de su concentración en el surco gingival por la acción de beta-lactamasas sintetizadas por bacterias de la flora subgingival.

Finalmente, otro factor a tener en cuenta es el tiempo de exposición de las bacterias al antibiótico en el surco gingival, ya que algunos autores²⁴⁷ sugirieron que: *"El tiempo de contacto del antibiótico con las bacterias en el surco gingival podría ser demasiado corto para asegurar el éxito de la profilaxis en la prevención de bacteriemias post-manipulación dental"*. Estas afirmaciones se fundamentan en los resultados obtenidos por autores como Sefton et al⁴⁷⁰, que investigaron *in vitro* las curvas de supervivencia de diferentes especies estreptocócicas sometidas a una concentración de amoxicilina 4 veces superior a la CMI; los resultados obtenidos en este experimento revelaron que se precisa un tiempo mínimo de 2 horas para que la amoxicilina produzca una reducción significativa de la población de *Streptococcus sanguis* y *mitis*⁴⁷⁰. En el presente estudio, la administración del antibiótico se efectuó 1-2 horas antes de la intervención, lo que supone que en la mayoría de los pacientes transcurrieron como mínimo 2 horas hasta que se iniciaron las exodoncias, circunstancia que pudo favorecer la actuación de la amoxicilina a "nivel local" y por consiguiente su eficacia en la prevención de bacteriemias post-exodoncia.

Finalmente, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estudios de experimentación animal, la ineficacia de algunas pautas de profilaxis antibiótica en la prevención de bacteriemias post-manipulación dental no implica necesariamente que no puedan evitar el desarrollo de una EB^{274,283,291}. En este sentido, Glauser et al²⁷⁴ y Berney et al²⁸³ demostraron que la amoxicilina actuaba en etapas posteriores a la aparición del episodio bacteriémico, interfiriendo en el fenómeno de adhesión bacteriana y posteriormente en el crecimiento de las bacterias adheridas a las vegetaciones cardiacas. Dall et al²⁹¹ comprobaron que la clindamicina también inhibía la adherencia de los *Streptococcus viridans* a las vegetaciones estériles, al interferir en la síntesis de glicocálix.

- **Profilaxis antiséptica**

El principal objetivo que persigue el empleo de antisépticos locales con fines profilácticos es reducir la carga bacteriana presente en la cavidad oral en el momento de iniciar la manipulación, con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar una bacteriemia^{335,464}. Jokinen²⁶⁸ demostró que con el aislamiento del campo operatorio se disminuía la prevalencia de bacteriemias post-exodoncia, lo que permitió constatar que la saliva podía representar una fuente importante de microorganismos que accederían al torrente sanguíneo después de efectuar una exodoncia. Por otra parte, MacFarlane et al²⁶⁹ señalaron que las bacterias orales aisladas en hemocultivos post-manipulación dental procedían fundamentalmente de la placa supra y subgingival adherida al diente que había sido tratado.

En la literatura, encontramos algunos trabajos en los que se ha demostrado la actividad bactericida ejercida por un único enjuague con clorhexidina al 0,2% sobre la flora salival^{471,472}. Addy et al⁴⁷¹ en 1991 y Jenkins et al⁴⁷² en 1994, corroboraron que la práctica de un único enjuague con clorhexidina al 0,2% disminuía notablemente el número de UFC/ml en saliva a los 30 minutos, persistiendo esta reducción significativa de la carga bacteriana hasta 7 horas después de realizar el enjuague. Recientemente, nuestro grupo de investigación cuantificó el efecto bactericida sobre la flora salival de un único enjuague con clorhexidina al 0,2% durante 30 segundos, en una serie de 36 pacientes con diferentes grados de salud oral, comparando los resultados con los obtenidos en este mismo colectivo después de realizar un único enjuague con agua estéril⁴¹⁹; se recogieron muestras de saliva en condiciones basales, a los 30 segundos y 1 hora después de efectuar el enjuague; la población bacteriana media presente en la saliva fue de 8,5 log UFC/ml, obteniéndose una reducción significativa de la carga bacteriana (≥ 1 log) tras efectuar el enjuague con

clorhexidina (a los 30 segundos fue de 7 log UFC/ml y a la hora fue de 7,2 log UCF/ml); por el contrario, la concentración bacteriana no disminuyó después de realizar el enjuague con agua estéril⁴¹⁹. En consecuencia, la reducción de la prevalencia y duración de las bacteriemias post-exodoncia detectada en la presente serie, podría justificarse en base a la potente acción bactericida de la clorhexidina al 0,2% y obviamente no es consecuencia del efecto mecánico de lavado derivado del propio enjuague.

En la actualidad, estamos estudiando mediante una técnica de epifluorescencia, la actividad bactericida sobre la flora salival de un único enjuague de clorhexidina al 0,2% durante 30 segundos, en un grupo de voluntarios incluidos en un protocolo de 7 horas de seguimiento; los porcentajes de vitalidad bacteriana, que en condiciones basales oscilaron entre un 82-92%, disminuyeron significativamente 30 segundos y 1 hora después de realizar el enjuague con clorhexidina (hasta 0-1% y 7-11% respectivamente); aunque en la mayoría de los pacientes la proporción de bacterias vivas persistió significativamente reducida transcurridas 5 horas desde el enjuague con respecto a la basal (25-64%), a las 7 horas la vitalidad bacteriana se incrementó considerablemente en todos los pacientes, aproximándose de forma inexorable a la situación basal (77-90%).

Se ha demostrado que la clorhexidina ejerce un importante efecto bactericida sobre la placa bacteriana supragingival, aunque menos intenso que el observado en la flora salival^{473,474}. En un trabajo recientemente publicado por König et al⁴⁷⁴, se comprobó que una irrigación durante 1 minuto con clorhexidina al 0,2% incrementaba en casi un 25% la mortalidad bacteriana en muestras de placa supragingival madura de 3 días de evolución, aumentando su efecto (hasta un 47%) cuando la clorhexidina se utilizaba a una temperatura de 47 °C.

Aunque se ha señalado que con un único enjuague de clorhexidina no se accede al extremo apical de la placa subgingival en el surco gingival (bolsa periodontal)³⁰², algunos autores han demostrado el efecto bactericida de los enjuagues de clorhexidina sobre la microbiota subgingival. Barros et al⁴⁷⁵ comprobaron en un grupo de 38 voluntarios, que un único enjuague con 15 ml de clorhexidina al 0,12% durante 1 minuto provocaba una reducción media de un 68% en el número de *Streptococcus* spp. presentes en el surco gingival, incrementándose hasta el 92% después de 1 hora.

Algunos autores³⁰³ justificaron la ineficacia de la profilaxis antiséptica en la prevención de bacteriemias post-manipulación dental al sugerir que la práctica de

enjuagues orales de carácter "activo" podía provocar bacteriemias. Aunque en el presente trabajo los pacientes se sometieron a un lavado "pasivo" con clorhexidina, después de una minuciosa revisión de la literatura no hemos encontrado ningún trabajo planteado rigurosamente cuyos resultados sustenten de forma contundente la hipótesis de que: *"Los enjuagues orales puedan provocar bacteriemias"*, y por consiguiente no podemos determinar en qué medida la práctica de un lavado "pasivo" pudo condicionar nuestros resultados.

En nuestra opinión, la importante actividad bactericida que ejerce un único enjuague de clorhexidina sobre la flora salival, y la placa supra y subgingival, podría justificar su eficacia en la prevención de bacteriemias post-exodoncia detectada en la presente serie. Si consiguiéramos incrementar el efecto bactericida de la clorhexidina sobre la placa supra y subgingival facilitando la penetración del antiséptico, probablemente podríamos aumentar su eficacia en la prevención de bacteriemias post-exodoncia y simultáneamente acortar su duración.

Conclusiones

1. La mayoría de los pacientes a los que se les practican exodoncias desarrollan una bacteriemia post-manipulación generalmente de naturaleza estreptocócica, independientemente del estado de salud oral global y del número de exodoncias efectuadas. En un número considerable de pacientes, los hemocultivos positivos persisten como mínimo 1 hora después de finalizar el procedimiento, lo que cuestiona el asumido carácter transitorio de las bacteriemias secundarias a exodoncias.
2. La administración oral de 2 g de amoxicilina antes de la manipulación reduce significativamente la prevalencia y la duración de las bacteriemias post-exodoncia. La eficacia de esta pauta de profilaxis podría justificarse en base a los elevados porcentajes de sensibilidad a beta-lactámicos de las bacterias identificadas en los hemocultivos positivos. En consecuencia, en nuestro entorno la amoxicilina continúa siendo el antibiótico de elección para la prevención de bacteriemias post-exodoncia en pacientes considerados "de riesgo" de EB no alérgicos a la penicilina.
3. La administración oral de 600 mg de clindamicina antes de la manipulación no reduce la prevalencia ni la duración de las bacteriemias post-exodoncia. Su ineficacia podría justificarse en base al considerable porcentaje de resistencia a clindamicina de las bacterias identificadas en los hemocultivos positivos, cuyos valores de CMI resultaron especialmente altos. En consecuencia, cuestionamos el empleo de la clindamicina en nuestro entorno como antibiótico de elección para la prevención de bacteriemias post-exodoncia en pacientes considerados "de riesgo" de EB con alergia o intolerancia a la penicilina.
4. El lavado con clorhexidina al 0,2% durante 30 segundos antes de la manipulación reduce significativamente la prevalencia y la duración de las bacteriemias post-exodoncia. Cuando se evalúa el porcentaje de hemocultivos positivos 1 hora después de finalizar la manipulación, la eficacia de esta medida profiláctica resultó similar a la obtenida después de la administración oral de amoxicilina. En consecuencia, y dada la inocuidad de la clorhexidina, recomendamos la práctica de un enjuague con clorhexidina al 0,2% durante 30 segundos previamente a la realización de cualquier procedimiento odontológico y como complemento de la profilaxis antibiótica en pacientes considerados "de riesgo" de EB.

Bibliografía

1. Francke OC. William Hunter's "oral sepsis" and American Odontology. *Bull Hist Dent* 1973; 21: 73-9.
2. Richmond PA. American attitudes toward the germ theory of disease (1860-1880). *J Hist Med Allied Sci* 1954; 9: 428-54.
3. Miller WD. The microorganisms of the human mouth. The local and general diseases which are caused by them. Philadelphia: SS White, 1890 (referido por Pallasch y Wahl⁵³).
4. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891; 33: 689-713.
5. Miller WD. The disinfection of dental and surgical instruments. *Dental Cosmos* 1891; 33: 514-26.
6. Brunton G. Presidential Address (Annual Meeting). *J Br Dent Assoc* 1900; 21 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
7. Hunter W. Oral sepsis as a cause of disease. *BMJ* 1900: 215-6.
8. Pedley RD. Dental disease and the medical profession. *Br Dent J* 1905; 26: 703-6.
9. Hunter W. The role of sepsis and of antisepsis in medicine. *Lancet* 1911; 1: 79-86.
10. Hunter W. The role of sepsis and antisepsis in medicine and the importance of oral sepsis as its chief cause. *Dent Register* 1911; 65: 577-611.
11. Hunter W. Oral sepsis. *Br J Dent Sci* 1915; 58: 833-8.
12. The medical report of the Board of Education. *Br Dent J* 1911; 32 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
13. Dolamore WH. My thesis is to prove how disease of the teeth may and does produce disease in other organs of the body. *Br Dent J* 1915; 36 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
14. *Ibid*, 56 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
15. Ministry of Health, Consultative Council on Medical and Allied Services. Interim report on the future provision of medical and allied services, (CMD 693). HMSO, London 1914 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
16. Dussault G, Sheiham A. The theory of focal sepsis and dentistry in early twentieth century in Britain. *Soc Sci Med* 1982; 16: 1405-12.
17. Billings F. The limitations of medicine. *JAMA* 1898; 31: 951-5.
18. Billings F. Relation of general medicine to the specialities. *Chic Med Rec* 1898; 14: 93-100.
19. Horder TJ. Infective endocarditis with an analysis of 150 cases and with special reference to the chronic form of the disease. *Q J Med* 1909; 2: 289-324.
20. Billings F. Chronic infectious endocarditis. *Arch Intern Med* 1909; 4: 409-31.
21. Billings F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch Intern Med* 1912; 9: 484-98.
22. Rosenow EC. Result of experimental studies on focal infection and elective localization. *Med Clin North Am* 1921; 5: 573-92.
23. Bulloch W. Classification of bacteria. En: Bulloch W. The history of Bacteriology. New York: Dover Publications Inc., 1979: 171-203.
24. King LS. Germ theory, causation, and specificity. En: King LS. Transformations in American Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1991: 142-81.
25. Rosenow EC. Transmutations within the *Streptococcus-Pneumococcus* group. *J Infect Dis* 1914; 14: 1-32.
26. Billings F. Chronic focal infection as a causative factor in chronic arthritis. *JAMA* 1913; 61: 819-22.
27. Hughes RA. Focal infection revisited. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 370-7.
28. Billings F. Focal infection: The Lane Medical Lectures. New York: D. Appleton and Company, 1916.
29. Mayo CH. Mouth infection as a source of systemic disease. *JAMA* 1914; 63: 2025-6.
30. Cecil RL. The bacteriology of dental infections and its relation to systemic disease. *New York State J Med* 1932; 32: 1242-5.

31. Novitzky J. Divitalized (dead) teeth. *J Nat Dent Assoc* 1918; 5: 555-64.
32. Widdowson TW. A protest against the modern excessive radical treatment in dentistry. *Br Dent J* 1921; 42: 1041-3.
33. Matheson L. The President's Inaugural Address (Annual Meeting). *Br Dent J* 1906; 27 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
34. Hands FW. Inaugural Address (Central Counties Branch). *Br Dent J* 1907; 28 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
35. Rilot CF. Presidential Inaugural Address (Metropolitan Branch). *Br Dent J* 1910; 31 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
36. Lillie HI, Lyons HR. Tonsillectomy in myositis and arthritis: results in two hundred consecutive cases. *JAMA* 1919; 72: 1214-6.
37. Cotton HA. The relation of oral infection to mental diseases. *J Dent Res* 1919; 1: 269-313.
38. Reimann HA, Havens WP. Focal infection and systemic disease: a critical appraisal. *JAMA* 1940; 114: 1-6.
39. Pemberton R, Robertson JW. Studies on arthritis in the arm, based on 400 cases: pre-amble and statistical analysis. *Arch Intern Med* 1920; 25: 231-55.
40. Thayer WS. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Rep* 1926; 22: 1-185.
41. Lewis T, Grant RT. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 1923; 10: 21-99.
42. General Medical Council and Dental Board of the United Kingdom. Memoranda of Evidence for the Interdepartmental Committee on Dentistry, 1943-1944. London, 1944 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
43. Dental Board of the United Kingdom. Dental Health Education. London, 1939 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
44. Gibbons RV. Germs, Dr. Billings, and the theory of focal infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 627-33.
45. Kells CE. The X-ray in dental practice: the crime of the age. *J Nat Dent Assoc* 1920; 7: 241-72.
46. Broderick FW. The principles of dental medicine. The medical aspects of dental disease. St. Louis: C. V. Mosby Company, 1939.
47. Holman WL. Focal infection and "elective localization". *Arch Pathol Lab Med* 1928; 5: 68-136.
48. Keefer CS. The etiology of chronic arthritis. *N Engl J Med* 1935; 213: 644-51.
49. Cecil RL, Angevine DM. Clinical and experimental observations on focal infection with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1938; 12: 577-84.
50. Vaizey JM, Clark-Kennedy AE. Dental sepsis in relation to anaemia, dyspepsia, and rheumatism with particular reference to treatment. *BMJ* 1939; 12: 1269-83.
51. Okell CC, Elliott SD. Bacteremia and oral sepsis with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935; 2: 869-72.
52. The Interdepartmental Committee on Social Insurance and Allied Services. Memorandum presented by the British Dental Association. *Br Dent J* 1942; 32 (referido por Dussault y Sheiham¹⁶).
53. Pallasch TJ, Wahl MJ. The focal infection theory: appraisal and reappraisal. *J Calif Dent Assoc* 2000; 28: 194-200.
54. Bernstein M. Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth: report of a case. *Ann Intern Med* 1932; 5: 1138-44.
55. Brown HH. Tooth extraction and chronic infective endocarditis. *BMJ* 1932; 1: 796-7.
56. Geiger AJ. Relation of fatal subacute bacterial endocarditis to tooth extraction. *JADA* 1942; 29: 1023-5.

57. Northrop PM, Crowley MC. The prophylactic use of sulfathiazole in transient bacteremia following the extraction of teeth. *J Oral Surg* 1943; 1: 19-29.
58. Kelson SR, White PD. Notes on 250 cases of subacute bacterial endocarditis studied and treated between 1927 and 1939. *Ann Intern Med* 1945; 26: 40-60.
59. Favour CB, Janeway CA, Gibson JG, Levine SA. Progress in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *New Engl J Med* 1946; 234: 71-7.
60. Palmer HR, Kempf M. *Streptococcus viridans* bacteremia following extraction of teeth; a case of multiple mycotic aneurysms in the pulmonary arteries: report of cases and necropsies. *JAMA* 1939; 113: 1788-92.
61. Lichtman P, Master AM. The incidence of valvular heart disease in people over fifty and penicillin prophylaxis of bacterial endocarditis. *New York J Med* 1949; 49: 1693-8.
62. Levine SA. *Clinical heart disease*, 5th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1958 (referido por Harvey y Capone⁹⁴).
63. Hopkins JA. *Streptococcus viridans*: bacteremia following extraction of the teeth. *JADA* 1939; 26: 2002-8.
64. Bender IB, Pressman RS. Factors in dental bacteremia. *JADA* 1945; 32: 836-53.
65. Burket LW, Burn CG. Bacteremias following dental extraction. Demonstration of source of bacteria by means of a non-pathogen (*Serratia marcescens*). *J Dent Res* 1937; 16: 521-30.
66. Glaser RJ, Dankner A, Mathes SB, Harford CG. Effect of penicillin on the bacteremia following dental extraction. *Am J Med* 1948; 4: 55-65.
67. Lazansky JP, Robinson L, Rodofsky L. Factors influencing the incidence of bacteremias following surgical procedures in the oral cavity. *J Dent Res* 1949; 28: 533-43.
68. Rhoads PS, Schram WR, Adair D. Bacteremia following tooth extraction: prevention with penicillin and UN 445. *JADA* 1950; 41: 55-61.
69. Robinson L, Kraus FW, Lazansky JP, Wheeler RE, Gordon S, Johnson V. Bacteremias of dental origin. II. A study of the factors influencing occurrence and detection. *Oral Surg* 1950; 3: 923-6.
70. Elliott SD. Bacteremia and oral sepsis. *Proc R Soc Med* 1939; 32: 747-54.
71. Cobe HM. Transitory bacteremia. *Oral Surg* 1954; 7: 609-15.
72. Richards JH. Bacteremia following irritation of foci of infection. *JAMA* 1932; 99: 1496.
73. Murray M, Moosnick BS. Incidence of bacteremia in patients with dental disease. *J Lab Clin Med* 1941; 26: 801-2.
74. Taran LM. Rheumatic fever in its relation to dental disease. *New York J Dent* 1944; 14: 107-13.
75. Merrill A, Vivino JJ, Dowling HF, Hirsh HL. Penicillin in the prevention of postextraction bacteremia. *JADA* 1951; 42: 395-400.
76. Beeson PB, Brannon ES, Warren JV. Observations on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis. *J Exp Med* 1945; 81: 9-23.
77. McEntegart MG, Porterfield JS. Bacteraemia following dental extractions. *Lancet* 1949; 2: 596-8.
78. Abrahamson L. Subacute bacterial endocarditis following removal of septic foci. *BMJ* 1931; 2: 8-9.
79. Feldman L, Trace IM. Subacute bacterial endocarditis following removal of teeth or tonsils. *Ann Intern Med* 1938; 11: 2124-32.
80. Fish EW, Maclean I. The distribution of oral streptococci in the tissues. *Br Dent J* 1936; 61: 336-62.
81. Hupp JR. Changing methods of preventing infective endocarditis following dental procedures: 1943-1993. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 616-23.

82. Long PH, Bliss EA. Clinical use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds. New York: MacMillan Co., 1939 (referido por Bender y Pressman⁶⁴).
83. Kolmer JA, Tuft L. Clinical immunology, biotherapy and chemotherapy. Philadelphia: WB Saunders Co., 1941 (referido por Bender y Pressman⁶⁴).
84. Thomas CB, France R, Reichsman F. Prophylactic use of sulfanilamide. *JAMA* 1941; 116: 551-60.
85. Spink WW. Sulfanilamide and related compounds in general practice. Chicago: Year Book Publishers, 1941 (referido por Bender y Pressman⁶⁴).
86. Budnitz E, Nizel AE, Berg L. Prophylactic use of sulfapyridine in patients susceptible to subacute bacterial endocarditis following dental surgical procedures. Preliminary report. *JADA* 1942; 29: 346-9.
87. Northrop PM, Crowley MC. Further studies on the effect of the prophylactic use of sulfathiazole and sulfamerazine on bacteremia following extraction of teeth. *J Oral Surg* 1944; 2: 134-40.
88. Hirsh HL, Vivino JJ, Merrill A, Dowling HF. Effect of prophylactically administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth. *Arch Intern Med* 1948; 81: 868-78.
89. Rhoads PS, Schram WR. Bacteremia following tooth extraction; prevention with penicillin and 3,4-dimethyl-5-sulfanilamide-isoxazole (Gantrosan). Proceedings of Twenty-first Annual Meeting. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 1461.
90. Thoma KH. Oral Surgery. St Louis: Mosby Co., 1948 (referido por Hupp⁸¹).
91. Archer WH. A manual of oral surgery. Philadelphia: Saunders Co., 1952 (referido por Hupp⁸¹).
92. Mead SV. Oral surgery. St Louis: Mosby Co., 1954 (referido por Hupp⁸¹).
93. American Heart Association. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955; 11: 317-20.
94. Harvey WP, Capone MA. Bacterial endocarditis related to cleaning and filling of teeth: with particular reference to the inadequacy of present day knowledge and practice of antibiotic prophylaxis for all dental procedures. *Am J Cardiol* 1961; 793-8.
95. Shinebourne EA, Cripps CM, Hayward GW, Shooter RA. Bacterial endocarditis 1956-1965: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Br Heart J* 1969; 31: 536-42.
96. Thornton JB, Alves JCM. Bacterial endocarditis: a retrospective study of cases admitted to the University of Alabama hospitals from 1969 to 1979. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52: 379-83.
97. Smith RH, Radford DJ, Clark RA, Julian DG. Infective endocarditis: a survey of cases in the south-east of Scotland 1969-72. *Thorax* 1976; 31: 373-9.
98. Goulet V, Etienne J, Fleurette J, Netter R. L'endocardite infectieuse en France: caractéristiques épidémiologiques. *Presse Med* 1986; 15: 1855-8.
99. Young SEJ. Aetiology and epidemiology of infective endocarditis in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl. A): 7-14.
100. Skehan JD, Murray M, Mills PG. Infective endocarditis: incidence and mortality in the north east Thames region. *Br Heart J* 1988; 59: 62-8.
101. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863-8.
102. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 324-39.
103. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar M, García MA. Infective endocarditis –a prospective study at the end of the twentieth century: new

- predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
104. Siddiq S, Missri J, Silverman I. Endocarditis in an urban hospital in the 1990s. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2454-8.
 105. Manford M, Matharu J, Farrington K. Infective endocarditis in a district general hospital. *J Royal Soc Med* 1992; 85: 262-6.
 106. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 276-86.
 107. Hricak V, Kovacik J, Marx P et al. Etiology and risk factors of 180 cases of native valve endocarditis. Report from a 5 year national prospective survey in Slovak Republic. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 431-5.
 108. Sekido M, Takano T, Takayama M et al. Survey of infective endocarditis in the last 10 years: analysis of clinical, microbiological and therapeutic features. *J Cardiol* 1999; 33: 209-15.
 109. Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M et al. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10 year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J* 1992; 13: 872-7.
 110. Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med* 1997; 242: 15-22.
 111. Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T et al and Committee on Guideline for Prevention and Management of Infective Endocarditis, Japanese Circulation Society. Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003; 67: 901-5.
 112. Krcmery V, Gogova M, Ondrusova A et al and Slovak Endocarditis Study Group. Etiology and risk factors of 339 cases of infective endocarditis: report from a 10-year national prospective survey in the Slovak Republic. *J Chemother* 2003; 15: 579-83.
 113. Loupa C, Mavroidi N, Boutsikakis I et al. Infective endocarditis in Greece: a changing profile. Epidemiological, microbiological and therapeutic data. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 556-61.
 114. Romero-Vivas J, Romero-Vivas F, Bouza E et al. Endocarditis infecciosa. Cinco años de experiencia. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 637-42.
 115. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A et al. Características generales y resultados a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no drogadictos. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 344-52.
 116. González JM, Sarriá C, San Martín JV et al. Factores desencadenantes actuales de endocarditis infecciosa izquierda. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao, 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (suppl. 1): 74.
 117. Tomás I, Diz P, Limeres J, González A, Martínez C, Castro A. An update on infective endocarditis of dental origin. *J Dent* 2002; 30: 37-40.
 118. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
 119. Awadallah SM, Kavey RE, Byrum CJ et al. The changing pattern of infective endocarditis in childhood. *Am J Cardiol* 1991; 68: 90-4.
 120. Normand J, Bozio A, Etienne J et al. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl. B): 28-31.
 121. Droz D, Koch L, Lenain A, Michalski H. Bacterial endocarditis: results of a survey in a children's hospital in France. *Br Dent J* 1997; 183: 101-5.
 122. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83: 626-34.
 123. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997; 77: 260-3.

124. Tomás I, Limeres J, Diz P, Mella C. Bacterial endocarditis of oral etiology in an elderly population. *Archiv Gerontol Geriatr* 2003; 36: 49-55.
125. Rodríguez G, Goiriena FJ, Mallo L. La salud bucodental de los ancianos institucionalizados en España. Bilbao: Ediciones Eguía, 1998.
126. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9-19.
127. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population based case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-9.
128. Santoshkumar B, Radhakrishnan K, Balakrishnan KG, Sarma PS. Neurologic complications of infective endocarditis observed in a south Indian referral hospital. *J Neurol Sci* 1996; 137: 139-44.
129. Centinkaya Y, Akova M, Akalin HE et al. A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease is still common. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 1-7.
130. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: a 1-year survey. *Eur Heart J* 1995; 16: 394-401.
131. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al and Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
132. Ribera JM. Endocarditis infecciosa en el anciano. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 64-70.
133. Cannady PB Jr, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J* 1976; 69: 1420-4.
134. van Scoy RE. Culture-negative endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 149-54.
135. Berbari EF, Cockerill FR 3rd, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 532-42.
136. Meyer DH, Fives-Taylor PM. Oral pathogens: from dental plaque to cardiac disease. *Curr Opin Microbiol* 1998; 1: 88-95.
137. Knox KW, Hunter N. The role of oral bacteria in the pathogenesis of infective endocarditis. *Aust Dent J* 1991; 36: 286-92.
138. Meddens MJ, Thompson J, Leijh PC, van Furth R. Role of granulocytes in the induction of an experimental endocarditis with a dextran-producing *Streptococcus sanguis* and its dextran-negative mutant. *Br J Exp Pathol* 1984; 65: 257-65.
139. Crawford I, Russell C. Comparative adhesion of seven species of streptococci isolated from the blood of patients with subacute bacterial endocarditis to fibrin-platelet clots *in vitro*. *J Appl Bacteriol* 1986; 60: 127-33.
140. Dall L, Herndon B. Quantitative assay of glycocalyx produced by viridans group streptococci that cause endocarditis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2039-41.
141. Larsen T, Fiehn NE, Gutschik E, Bangsberg JM. Current status of taxonomic groups of oral streptococci in endocarditis. Can virulence factors discriminate between endocarditis and non-endocarditis strains?. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 73-7.
142. Banas JA, Vickerman MM. Glucan-binding proteins of the oral streptococci. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 89-99.
143. Herzberg MC, Brintzenhofe KL, Clawson CC. Aggregation of human platelets and adhesion of *Streptococcus sanguis*. *Infect Immun* 1983; 39: 1457-69.
144. Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K et al. The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1992; 60: 4809-18.
145. Herzberg MC. Platelet-streptococcal interactions in endocarditis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996; 7: 222-36.
146. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1138-42.

147. Viscount HB, Munro CL, Burnette-Curley D, Peterson DL, Macrina FL. Immunization with FimA protects against *Streptococcus parasanguis* endocarditis in rats. *Infect Immun* 1997; 64: 994-1002.
148. Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H et al. FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis*. *Infect Immun* 1995; 63: 4669-74.
149. Kitten T, Munro CL, Wang A, Macrina FL. Vaccination with FimA from *Streptococcus parasanguis* protects rats from endocarditis caused by other viridans streptococci. *Infect Immun* 2002; 70: 422-5.
150. Willcox MD, Knox KW. Surface associated properties of *Streptococcus milleri* group strains and their potential relation to pathogenesis. *J Med Microbiol* 1990; 31: 259-70.
151. Forester H, Hunter N, Knox KW. Characteristics of a high molecular weight extracellular protein of *Streptococcus mutans*. *J Gen Microbiol* 1983; 129: 2779-88.
152. Schollin J, Danielsson D. Bacterial adherence to endothelial cells from rat heart, with special regard to alpha-hemolytic streptococci. *APMIS* 1988; 96: 428-32.
153. Finlay BB, Heffron F, Falkow S. Epithelial cell surfaces induce *Salmonella* proteins required for bacterial adherence and invasion. *Science* 1989; 243: 940-3.
154. Watanakunakorn C, Burket T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 90-102.
155. Watanakunakorn C. *Staphylococcus aureus* endocarditis at a community teaching hospital, 1980 to 1991. An analysis of 106 cases. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2330-5.
156. Ribera E, Martínez-Costa X, Tornos P et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos: estudio de 71 casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 5-9.
157. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117: 560-6.
158. Kondell PA, Nord CE, Nordenram G. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from oral surgical outpatients compared to isolates from hospitalized and non hospitalized individuals. *Intern J Oral Surg* 1984; 13: 416-22.
159. Owen MK. Prevalence of oral methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an institutionalized veterans population. *Spec Care Dent* 1994; 14: 75-9.
160. Younessi OJ, Walker DM, Ellis P et al. Fatal *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: the dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 168-72.
161. Jacobson JJ, Patel B, Asher G, Wooliscroft JO, Schaberg D. Oral *Staphylococcus* in older subjects with rheumatoid arthritis. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 590-3.
162. Miyake Y, Iwai M, Sugai M, Miura K, Suginaka H, Nagasaka N. Incidence and characterization of *Staphylococcus aureus* from the tongues of children. *J Dent Res* 1991; 70: 1045-7.
163. Jackson MS, Bagg J, Kennedy H, Michie J. Staphylococci in the oral flora of healthy children and those receiving treatment for malignant disease. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 12: 60-4.
164. Murdoch FE, Sammons RL, Chapple ILC. Isolation and characterization of subgingival staphylococci from periodontitis patients and controls. *Oral Dis* 2004; 10: 155-62.
165. Suzuki J, Komatsuzawa H, Sugai M et al. A long-term survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the oral cavity of children. *Microbiol Immunol* 1997; 41: 681-6.
166. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 677-85.
167. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. En: Kaye D. Infective endocarditis, 2th edn. New York: Raven Press, 1992: 225-49.

168. Yeaman MR, Bayer AS. *Staphylococcus aureus*, platelets and the heart. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 281-98.
169. Veenstra GJ, Cremers FF, van Dijk H, Fleer A. Ultrastructural organization and regulation of a biomaterial adhesin of *Staphylococcus epidermidis*. *J Bacteriol* 1996; 178: 537-41.
170. Cucarella C, Solano C, Valle J, Amorena B, Lasa I, Penades JR. Bap, a *Staphylococcus aureus* surface protein involved in biofilm formation. *J Bacteriol* 2001; 183: 2888-96.
171. Shiro H, Muller E, Gutiérrez N et al. Transposon mutants of *Staphylococcus epidermidis* deficient in elaboration of capsular polysaccharide/adhesin and slime are avirulent in a rabbit model of endocarditis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1042-9.
172. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D et al. Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis* 1988; 158: 693-701.
173. Hussain M, Heilmann C, Peters G, Herrmann M. Teichoic acid enhances adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to immobilized fibronectin. *Microb Pathog* 2001; 31: 261-70.
174. Pelletier LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 287-313.
175. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis –an evolving disease. A review of endocarditis at the Columbia Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 105-27.
176. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 98-118.
177. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 40-6.
178. Goldenberger D, Künzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2733-9.
179. Cornish N, Kirkley BA, Easley KA, Washington JA. Reassessment of the routine anaerobic culture and incubation time in the BacT/Alert FAN blood cultures bottles. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 93-9.
180. Lepori M, Bochud PY, Owlya R, Broccard A, Schaller MD. Endocarditis due to HACEK bacteria. A case report of endocarditis due *Kingella kingae*. *Rev Med Suisse Romande* 2001; 121: 47-50.
181. Brook I. Endocarditis due to anaerobic bacteria. *Cardiology* 2002; 98: 1-5.
182. Bisharat N, Goldstein L, Raz R, Elias M. Gram-negative anaerobic endocarditis: two case reports and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 651-4.
183. 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: 1399-401.
184. Drangsholt MT. A new causal model of dental diseases associated with endocarditis. *Ann Periodontol* 1998; 3: 184-96.
185. Beck J, García R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67 (suppl. 10): 1123-37.
186. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease. *BMJ* 1993; 306: 688-91.
187. Bender IB, Seltzer S, Tashman S, Meloff G. Dental procedures in patients with rheumatic heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963; 16: 466-73.
188. 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: 2205-9.

189. Roberts GJ. Dentists are innocent! "everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 317-25.
190. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis?. *Am J Cardiol* 1984; 54: 797-801.
191. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin N Am* 2003; 47: 665-79.
192. Elliott RH, Dunbar JM. Streptococcal bacteraemia in children following dental extractions. *Arch Dis Child* 1968; 43: 451-4.
193. Peterson L, Peacock R. The incidence of bacteremia in pediatric patients following tooth extraction. *Circulation* 1976; 53: 676-9.
194. Shanson DC, Cannon P, Wilks M. Amoxycillin compared with penicillin V for the prophylaxis of dental bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4: 431-6.
195. 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: 129-40.
196. 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.
197. Roberts GJ, Radford P. Prophylaxis of dental bacteraemia with oral amoxycillin in children. *Br Dent J* 1987; 162: 179-82.
198. Otten JE, Pelz K, Christmann G. Anaerobic bacteremia following tooth extraction and removal of osteosynthesis plates. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 477-80.
199. Coulter WA, Coffey A, Saunders IDF, Emmerson AM. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990; 69: 1691-5.
200. Cannell H, Kerawala C, Sefton AM et al. Failure of two macrolide antibiotics to prevent post-extraction bacteraemia. *Br Dent J* 1991; 171: 170-3.
201. Göker K, Güvener O. Antibacterial effects of ofloxacin, clindamycin and sultamicillin on surgical removal of impacted third molars. *J Marmara Univ Dent Fac* 1992; 1: 237-49.
202. Hall G, Hedström SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 188-94.
203. Okabe K, Nakagawa K, Yamamoto E. Factors affecting the occurrence of bacteremia associated with tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24: 239-42.
204. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MRJ, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 24-7.
205. 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.
206. Rajasuo A, Nyfors S, Kanervo A, Jousimies-Somer H, Lindqvist C, Suuronen R. Bacteremia after plate removal and tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 356-60.
207. Rajasuo A, Perkki K, Nyfors S, Jousimies-Somer H, Meurman JH. Bacteremia following surgical dental extraction with an emphasis on anaerobic strains. *J Dent Res* 2004; 83: 170-4.
208. Giglio JA, Rowland RW, Dalton HP, Laskin DM. Suture removal-induced bacteremia: a possible endocarditis risk. *JADA* 1992; 123: 65-70.
209. Lineberger LT, De Marco TJ. Evaluation of transient bacteremia following routine periodontal procedures. *J Periodontol* 1973; 44: 757-62.

210. Witzemberger T, O'Leary TJ, Gillette WB. Effect of a local germicide on the occurrence of bacteremia during subgingival scaling. *J Periodontol* 1982; 53: 172-9.
211. Lucartorto FM, Franker CK, Maza J. Postscaling bacteremia in HIV-associated gingivitis and periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 550-4.
212. Reinhardt RA, Bolton RW, Hlava G. Effect of nonsterile versus sterile water irrigation with ultrasonic scaling on postoperative bacteremias. *J Periodontol* 1982; 53: 96-100.
213. Allison C, Simor AE, Mock D, Tenenbaum HC. Prosol-chlorhexidine irrigation reduces the incidence of bacteremia during ultrasonic scaling with the Cavi-Med: a pilot investigation. *J Can Dent Assoc* 1993; 59: 673-82.
214. Baltch AL, Schaffer C, Hammer MC et al. Bacteremia following dental cleaning in patients with and without penicillin prophylaxis. *Am Heart J* 1982; 104: 1335-9.
215. De Leo AA, Schoenknecht FD, Anderson MW, Peterson JC. The incidence of bacteremia following oral prophylaxis on pediatric patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 36-45.
216. Lucas V, Roberts GJ. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. *Pediatr Dent* 2000; 22: 96-100.
217. Lofthus JE, Waki MY, Jolkovsky DL et al. Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. *J Periodontol* 1991; 62: 602-7.
218. Bender IB, Seltzer S, Yermish M. The incidence of bacteremia in endodontic manipulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1960; 13: 353-60.
219. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 142-9.
220. Farrington FH. The incidence of transient bacteremia following pulpotomies on primary teeth. *ASDC J Dent Child* 1973; 40: 175-84.
221. McLaughlin JO, Coulter WA, Coffey A, Burden DJ. The incidence of bacteremia after orthodontic banding. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 109: 639-44.
222. Erverdi N, Kadir T, Özkan H, Acar A. Investigation of bacteremia after orthodontic banding. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 116: 687-90.
223. Erverdi N, Biren S, Kadir T, Acar A. Investigation of bacteremia following orthodontic debanding. *Angle Orthod* 2000; 70: 11-4.
224. Lucas VS, Omar J, Vieira A, Roberts GJ. The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic treatment procedures. *Eur J Orthod* 2002; 24: 293-301.
225. Roberts GJ, Gardner P, Longhurst P, Black AE, Lucas VS. Is there a need for antibiotic prophylaxis for some aspects of paediatric conservative dentistry?. *Br Dent J* 2000; 188: 95-8.
226. Roberts GJ, Simmons NB, Longhurst P, Hewitt PB. Bacteraemia following local anaesthetic injections in children. *Br Dent J* 1998; 185: 295-8.
227. Daly CG, Mitchell DH, Grossberg DE, Highfield JE, Stewart D. Bacteraemia caused by periodontal probing. *Aust Dent J* 1997; 42: 77-80.
228. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001; 72: 210-4.
229. Tamimi HA, Thomassen PR, Moser EH Jr. Bacteremia study using a water irrigation device. *J Periodontol* 1969; 40: 4-6.
230. Romans AR, App GR. Bacteremia, a result from oral irrigation in subjects with gingivitis. *J Periodontol* 1971; 42: 757-60.
231. Felix JE, Rosen S, App GR. Detection of bacteremia after the use of an oral irrigation device in subjects with periodontitis. *J Periodontol* 1971; 42: 785-7.
232. Berger SA, Weitzman S, Edberg SC, Casey JI. Bacteremia after the use of an oral irrigation device. *Ann Intern Med* 1974; 80: 510-1.

233. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *JADA* 1973; 87: 616-22.
234. Madsen KL. Effect of chlorhexidine mouthrinse and periodontal treatment upon bacteremia produced by oral hygiene procedures. *Scand J Dent Res* 1974; 82: 1-7.
235. 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: 181-6.
236. Schlein RA, Kudlick EM, Reindorf CA, Gregory J, Royal GC. Toothbrushing and transient bacteremia in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991; 99: 466-72.
237. Degling TE. Orthodontics, bacteremia, and the heart damaged patient. *Angle Orthod* 1972; 42: 399-402.
238. Schlegel D, Reichart PA, Pfaff U. Experimental bacteremia to demonstrate the barrier function of epithelium and connective tissue surrounding oral endosseous implants. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 569-72.
239. Al-Karaawi, Lucas VS, Gelbier M, Roberts GJ. Dental procedures in children with severe congenital heart disease: a theoretical analysis of prophylaxis and non-prophylaxis procedures. *Heart* 2001; 85: 66-8.
240. Delahaye F, De Gevigney G. Should we give antibiotic prophylaxis against infective endocarditis in all cardiac patients, whatever the type of dental treatment?. *Heart* 2001; 85: 9-10.
241. Josefsson K, Heimdahl A, von Konow L, Nord CE. Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin prophylaxis on anaerobic bacteraemia after oral surgery. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 243-51.
242. 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: 975-84.
243. Aitken C, Cannell H, Kerawala C et al. Comparative efficacy of oral doses of clindamycin and erythromycin in the prevention of bacteraemia. *Br Dent J* 1995; 178: 418-22.
244. Hall G, Nord CE, Heimdahl A. Elimination of bacteraemia after dental extraction: comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 783-95.
245. 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: 162-5.
246. 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: 2878-84.
247. Hess J, Holloway Y, Dankert J. Incidence of postextraction bacteremia under penicillin cover in children with cardiac disease. *Pediatrics* 1983; 71: 554-8.
248. 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: 65-6.
249. Roberts G, Holzel H. Intravenous antibiotic regimens and prophylaxis of odontogenic bacteraemia. *Br Dent J* 2002; 193: 525-7.
250. 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: 152-5.
251. Shanson DC, Shehata A, Tadayon M, Harris M. Comparison of intravenous teicoplanin with intramuscular amoxycillin for the prophylaxis of streptococcal bacteraemia in dental patients. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 85-93.

252. Wahlmann U, Al-Nawas B, Jütte M, Wagner W. Clinical and microbiological efficacy of single dose cefuroxime prophylaxis for dental surgical procedures. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 253-6.
253. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 646-9.
254. Tomás I, Limeres J, Álvarez M, López-Meléndez C, Medina J, Diz P. Moxifloxacin as an alternative antimicrobial prophylaxis of bacteraemia following dental procedures. World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich's 150th Birthday. Nuremberg, 2004.
255. Bender IB, Pressman RS. Antibiotic treatment of the gingival sulcus in prevention of postextraction bacteremia. *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv* 1956; 14: 20-8
256. Bartlett RC, Howell RM. Topical vancomycin as a deterrent to bacteremias following dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973; 35: 780-8.
257. Josefsson K, Magni L, Nord CE. High dose phenoxymethylpenicillin for preventing endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1982; 14: 131-3.
258. Cannon PD, Black HJ, Kitson K. Serum concentrations of amoxycillin in children following an oral loading dose prior to general anaesthesia: relevance for the prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 795-7.
259. Shanson DC, McNabb R, Hajipieris P. The effect of probenecid on serum amoxycillin concentrations up to 18 hours after a single 3 g oral dose of amoxycillin: possible implications for preventing endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 629-32.
260. Paulsen O, Hoglund P, Schalen C. Pharmacokinetic comparison of two models of endocarditis prophylaxis with amoxycillin. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 669-73.
261. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose?. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 157-60.
262. Meier B, Luthy R, Siegenthaler W. Prevention of endocarditis using amoxycillin, clindamycin or erythromycin. Pharmacokinetic observations. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 114: 1252-6.
263. Shanson DC, Tidbury P, McNabb WR, Tadayon M. The pharmacokinetics and tolerance of oral erythromycin stearate compared with erythromycin ethylsuccinate: implications for preventing endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 157-63.
264. Garlando F, Tauber MG, Luthy R. Endocarditis prophylaxis with amoxicillin, clindamycin or erythromycin?. Serum bacteriostatic and bactericidal effect against *Streptococcus viridans*. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113: 1087-91.
265. Dan M, Yampolsky E, Poch F. Serum concentrations and ex-vivo inhibitory/bactericidal activity of clindamycin after administration of two oral dosages. *Chemotherapy* 1997; 43: 227-31.
266. 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: 909-12.
267. Lemmen S, Kropec A, Engels I, Busse A, Daschner FD. MIC and serum bactericidal activity of clindamycin against methicillin-resistant and sensitive *Staphylococcus*. *Infection* 1993; 21: 407-9.
268. Jokinen MA. Prevention of postextraction bacteremia by local prophylaxis. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 450-2.
269. MacFarlane TW, Ferguson MM, Mulgrew CJ. Post-extraction bacteraemia: role of antiseptics and antibiotics. *Br Dent J* 1984; 156: 179-81.
270. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis. I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med* 1970; 42: 394-410.

271. Glauser MP, Francioli P. Relevance of animal models to the prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl. A): 87-93.
272. Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. I. Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest* 1973; 52: 592-8.
273. Southwick FS, Durack DT. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. III. Failure of a bacteriostatic agent (tetracycline) in prophylaxis. *J Clin Pathol* 1974; 27: 261-4.
274. 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: 568-75.
275. Christensen GD, Simpson WA, Beachey EH. Adhesion of bacteria to animal tissues –complex mechanisms. En: Fletcher M, Savage DC. Bacterial adhesion. New York: Plenum Publ, 1985: 279-305.
276. Kusser W, Zimmer K, Fiedler F. Characteristics of the binding of aminoglycosides to teichoic acids. A potential model system for the interaction of aminoglycosides with polyanions. *Eur J Biochem* 1985; 151: 601-5.
277. Nealon TJ, Beachey EH, Courtney HS, Simpson WA. Release of fibronectin-lipoteichoic acid complexes from group A streptococci with penicillin. *Infect Immun* 1986; 51: 529-35.
278. Longman LP, Martin MV, Smalley JW. One and two doses of cephradine in the prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 557-62.
279. Mizen L, Woodnutt. A critique of animal pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 273-8.
280. Vogelmann 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: 831-47.
281. Fluckiger U, Moreillon P, Blaser J, Bickel M, Glauser MP, Francioli P. Simulation of amoxicillin pharmacokinetics in humans for the prevention of streptococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2846-9.
282. Moreillon P, Francioli P, Overholser D, Meylan P, Glauser P. Mechanisms of successful amoxicillin prophylaxis of experimental endocarditis due to *Streptococcus intermedius*. *J Infect Dis* 1986; 154: 801-7.
283. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990; 161: 281-5.
284. James J, MacFarlane TW, McGowan DA, MacKenzie D. Failure of post-bacteraemia delayed antibiotic prophylaxis of experimental rabbit endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 883-5.
285. Lowy FD, Chang DS, Neuhaus EG, Horne DS, Tomasz A, Steigbigel NH. Effect of penicillin on the adherence of *Streptococcus sanguis in vitro* and in the rabbit model of endocarditis. *J Clin Invest* 1983; 71: 668-75.
286. Pelletier LL, Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. IV. Further observations on prophylaxis. *J Clin Invest* 1975; 56: 319-30.
287. Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis* 1982; 146: 806-10.
288. Bernard JP, Francioli P, Glauser MP. Vancomycin prophylaxis of experimental *Streptococcus sanguis*: inhibition of bacterial adherence rather than bacterial killing. *J Clin Invest* 1981; 68: 1113-6.
289. Scheld WM, Zak O, Vosbeck K, Sande MA. Bacterial adhesion in the pathogenesis of infective endocarditis: effect of subinhibitory antibiotic concentrations on

- streptococcal adhesion *in vitro* and the development of endocarditis in rats. *J Clin Invest* 1981; 68: 1381-4.
290. Vermot D, Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P. Efficacy of clarithromycin versus that of clindamycin for single-dose prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 809-11.
291. Dall L, Keilhofner M, Herndon B, Barnes W, Lane J. Clindamycin effect on glycocalyx production in experimental viridans streptococcal endocarditis. *J Infect Dis* 1990; 161: 1221-4.
292. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, Patel R, Miró JM, Wilson WR. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1673-6.
293. Malinverni R, Overholser D, Bille J, Glauser MP. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation* 1988; 77: 182-7.
294. Keosian J, Rafel S, Weinman I. The effect of aqueous diatomic iodine mouthwashes on the incidence of postextraction bacteremia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1956; 9: 1337-41.
295. Rise E, Smith JF, Bell J. Reduction of bacteremia after oral manipulations. *Arch Otolaryngol* 1969; 90: 198-201.
296. Jones JC, Cutcher JL, Goldberg JR, Lilly GE. Control of bacteremia associated with extraction of teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 454-9.
297. Huffman GG, Wood WH, Hausler WJ, Jensen J. The effects of preoperative rinsing with cetylpyridinium chloride on bacteremia associated with the surgical removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 38: 359-66.
298. Sweet JB, Gill VJ, Chusid MJ, Elin RJ. Nitroblue tetrazolium and Limulus assays for bacteremia after dental extraction: effect of topical antiseptics. *JADA* 1978; 96: 276-81.
299. Scopp IW, Orvieto LD. Gingival degerming by povidone-iodine irrigation: bacteremia reduction in extraction procedures. *JADA* 1971; 83: 1294-6.
300. Fine DH, Korik I, Furgang D et al. Assessing pre-procedural subgingival irrigation and rinsing with an antiseptic mouthrinse to reduce bacteremia. *JADA* 1996; 127: 641-6.
301. Rahn R, Schneider S, Diehl O, Schäfer V, Shah PM. Preventing post-treatment bacteremia: comparing topical povidone-iodine and chlorhexidine. *JADA* 1995; 126: 1145-8.
302. Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions. A double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med* 1996; 156: 513-20.
303. Brown AR, Papasian CJ, Shultz P, Theisen FC, Shultz RE. Bacteremia and intraoral suture removal: can an antimicrobial rinse help?. *JADA* 1998; 129: 1455-60.
304. Erverdi N, Acar A, Isguden B, Kadir T. Investigation of bacteremia after orthodontic banding and debanding following chlorhexidine mouth wash application. *Angle Orthod* 2001; 71: 190-4.
305. Waki M, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J et al. Effects of subgingival irrigation on bacteremia following scaling and root planning. *J Periodontol* 1990; 61: 405-11.
306. American Heart Association. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1960; 21: 151-5.
307. Wannamaker LW, Denny FW, Diehl A et al. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 1965; 31: 953-4.
308. American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *JADA* 1972; 85: 1377-9.
309. Kaplan EL, Anthony BF, Bisno A et al. AHA Committee Report. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 1977; 56: 139A-43A.

310. Shulman ST, Amren DP, Bisno AL et al. Prevention of bacterial endocarditis: a statement for health professionals by the Committee on cardiovascular disease in the young. *Circulation* 1984; 70: 1123A-7A.
311. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990; 264: 2919-22.
312. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-801.
313. Simmons NA, Cawson RA, Clarke C et al. The antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: report of a working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Lancet* 1982; 11: 1323-6.
314. Simmons N, Cawson RA, Clarke C et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: changes to BSAC recommendations. *Lancet* 1986; i: 1267.
315. 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. *Lancet* 1990; 13: 88-9.
316. Simmons NA, Ball AP, Cawson RA et al. Antibiotic prophylaxis and infective endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 1292-3.
317. Leport C, Horstkotte D, Burckhardt D and the group of experts of the International Society for Chemotherapy. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl. B): 126-31.
318. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al, task force members on infective endocarditis of the European Society of Cardiology, ESC Committee for practice guidelines (CPG) and document reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-76.
319. Dental aspects of endocarditis prophylaxis: new recommendations from a working group of the British Cardiac Society Clinical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation, 2004; <http://www.bcs.com/library>.
320. Schweizerischen Arbeitsgruppe für Endokarditisprophylaxe: prophylaxe der bakteriellen endokarditis. *Schweiz Med Wschr* 1984; 114: 1146-52.
321. Tomás I, Diz P, Seoane J, Limeres J. Pautas de profilaxis antibiótica de endocarditis bacteriana en pacientes sometidos a tratamiento odontológico. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 21-4.
322. Tomás I, Diz P, Limeres J, Outumuro M, Caamaño, Fernández J, Vázquez E. Pautas de profilaxis antibiótica de endocarditis bacteriana recomendadas por los odontólogos en España. *Med Oral* 2004; 9: 56-62.
323. Padrón N, Tomás I, Limeres J, Pérez S. Encuesta: información a pacientes anticoagulados con acenocumarol relativa a futuras complicaciones odontológicas. *RCOE* 2003; 8: 623-8.
324. Padrón N, Limeres J, Tomás I, Pérez S, Fernández J, Diz P. Estudio de salud oral de pacientes tratados con anticoagulantes orales. *Revista Europea de Odontoestomatología* 2004; 16: 33-8.
325. Vallés F, Anguita M, Escribano MP et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384-96.
326. Wahl MJ. Myths of dental-induced endocarditis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 137-44.
327. Gould IM, Buckingham JK. Cost-effectiveness of prophylaxis in dental practice to prevent infective endocarditis. *Br Heart J* 1993; 70: 79-83.
328. Buckingham JK, Gould IM, Teruitt G et al. Prevention of endocarditis: communication between doctors and dentists. *Br Dent J* 1992; 172: 414-5.
329. Little J. The American Heart Association's guidelines for the prevention of bacterial endocarditis: a critical review. *Gen Dent* 1998; 46: 508-15.

330. Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM, Martin MV. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink?. *Br Dent J* 2000; 189: 610-6.
331. Oakley CM. Controversies in the prophylaxis of infective endocarditis: a cardiological view. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl. A): 99-104.
332. Durack DT. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: time to scale back?. *Ann Intern Med* 1998; 129: 829-31.
333. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332: 38-44.
334. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicilinas para la profilaxis de la endocarditis bacteriana en odontología. En: Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.
335. Segreti J. Is antibiotic prophylaxis necessary for preventing prosthetic device infection?. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 871-7.
336. van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J, Vandembroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135-9.
337. Durack DT, Kaplan EL, Bisno AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis: analysis of 52 cases submitted to a national registry. *JAMA* 1983; 250: 2318-22.
338. Hashway T, Stone LJ. Antibiotic prophylaxis of subacute bacterial endocarditis for adult patients by dentists in Dade County, Florida. *Circulation* 1982; 66: 1110-3.
339. Nelson CL, van Blaricum CS. Physician and dentist compliance with American Heart Association guidelines for prevention of bacterial endocarditis. *JADA* 1989; 118: 169-73.
340. Vuille C, Bloch A. Do dentists enforce correctly the recommendations for prophylaxis of bacterial endocarditis?. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85: 227-32.
341. Forbat LN, Skehan JD. Failure of provision of antibiotic prophylaxis for "at risk" cardiac patients: impetus for improvement required from cardiologists. *Eur Heart J* 1993; 14: 812-8.
342. Eng RH, Wolff M, Smith SM. Failure of erythromycin in preventing bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1958-9.
343. Hall GE, Baddour LM. Apparent failure of endocarditis prophylaxis caused by penicillin-resistant *Streptococcus mitis*. *Am J Med Sci* 2002; 324: 51-3.
344. Longman LP, Marsh PD, Martin MV. Amoxicillin-resistant oral streptococci and experimental infective endocarditis in the rats. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 349-52.
345. Devereux RB, Frary CJ, Kramer-Fox R et al. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1024-9.
346. Frary CJ, Devereux RB, Kramer-Fox R et al. Clinical and health care cost consequences of infective endocarditis in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1994; 73: 263-76.
347. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol 2000* 1996; 10: 107-38.
348. Lockhart PB, Brennan MT, Loven B, Sasser H. Cost of antibiotic prophylaxis prior to invasive dental procedures in patients felt to be at risk for distant site infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 452.
349. Finch R. Chemoprophylaxis of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1990; 70 (suppl.): 102-10.
350. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long acting benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991; 337: 1308-10.
351. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-88.
352. Atkinson TP, Kaliner MA. Anaphylaxis. *Med Clin North Am* 1992; 76: 841-55.

376. Ruoff KL. Miscellaneous catalase-negative, Gram-positive cocci: emerging opportunists. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1129-33.
377. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 613-30.
378. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 14th Informational Supplement. NCCLS document M100-S14 (ISBN 1-56238-516-X). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
379. NCCLS. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard –6th Edn. NCCLS document M11-A6 (ISBN 1-56238-517-8). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
380. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119: 270-2.
381. Weinstein MP, Mirrett S, Wilson ML, Reimer LG, Reller LB. Controlled evaluation of 5 versus 10 ml of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2103-6.
382. Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. *Arch Intern Med* 1994; 154: 841-89.
383. Paisley JW, Lauer BA. Pediatric blood culture. *Clin Lab Med* 1994; 14: 17-30.
384. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 157-63.
385. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1-10.
386. Jorgensen JH, Mirrett S, McDonald LC et al. Controlled clinical laboratory comparison of BACTEC plus aerobic/F resin medium with BacT/Alert aerobic FAN medium for detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 53-8.
387. Smith JA, Bryce EA, Ngui-Yen JH, Roberts FJ. Comparison of BACTEC 9240 and BacT/Alert blood culture systems in an adult hospital. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1905-8.
388. Lelièvre H, Gimenez M, Vandenesch F et al. Multicenter clinical comparison of resin-containing bottles with standard aerobic and anaerobic bottles for culture of microorganisms from blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 669-74.
389. Spaargaren J, van Boven CPA, Voorn GP. Effectiveness of resins in neutralizing antibiotic activities in Bactec Plus Aerobic/F culture medium. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3731-3.
390. Wilson ML, Mirrett S, Meredith FT, Weinstein MP, Scotto V, Reller LB. Controlled clinical comparison of BACTEC plus anaerobic/F to standard anaerobic/F as the anaerobic companion bottle to plus aerobic/F medium for culturing blood from adults. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 983-9.
391. Lucas VS, Lytra V, Hassan T, Tatham H, Wilson M, Roberts GJ. Comparison of lysis filtration and an automated blood culture system (BACTEC) for detection, quantification, and identification of odontogenic bacteremia in children. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3416-20.
392. Chapin K, Lauderdale TL. Comparison of Bactec 9240 and Difco ESP blood culture systems for detection of organisms from vials whose entry were delayed. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 543-9.
393. Depoix JP, Malbezin S, Videcoq M et al. Oral intubation vs nasal intubation in adult cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 167-9.
394. Gerber MA, Gastanaduy AS, Buckley JJ, Kaplan EL. Risk of bacteremia after endotracheal intubation for general anesthesia. *South Med J* 1980; 73: 1478-80.

395. Goldstein S, Wolf GL, Kim SJ, Sierra MF, Whitmire C, Tolentino I. Bacteraemia during direct laryngoscopy and endotracheal intubation: a study using a multiple culture, large volume technique. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 239-44.
396. 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: 292-8.
397. Roberts G, Gardner P, Simmons N. Optimum sampling time for detection of dental bacteraemia in children. *Int J Cardiol* 1992; 35: 311-5.
398. Eldirini A. Effectiveness of epinephrine in local anesthetic solutions on the bacteremia following dental extraction. *J Oral Ther Pharmacol* 1968; 4: 317-26.
399. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-9.
400. Beeson PB, Brannon ES, Warren JV. Classic in infectious diseases: observations on the sites of removal of bacteria from the blood of patients with bacterial endocarditis. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 565-73.
401. Messini M, Skourti I, Markopulos E et al. Bacteremia after dental treatment in mentally handicapped people. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 469-73.
402. Davidson JA, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P, Ramsay G. Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth* 1995; 74: 315-8.
403. Frohlich D, Rothe G, Schwall B, Schmitz G, Hobbhahn J, Taeger K. Thiopentone and propofol, but not methohexitone nor midazolam, inhibit neutrophil oxidative responses to the bacterial peptide FMLP. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 582-8.
404. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Arseniev L, Jaeger K, Piepenbr S. Flow cytometry evaluation of the *in vitro* influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br J Anaesth* 1997; 77: 387-92.
405. Kelbel I, Koch T, Weber A, Schiefer HG, van Ackern K, Neuhof H. Alterations of bacterial clearance induced by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 71-6.
406. 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: 213-20.
407. Calatayud J, Martín G. Cálculo de tamaños muestrales. En: Calatayud J, Martín G. Bioestadística en la investigación odontológica. Madrid: Pues S.L., 2003: 145-66.
408. Rechmann P, Seewald M, Straßburg M, Nauman P. Bakteriämie-häufigkeit bei extraktionen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1989; 44: 622-4.
409. Bowersock TL, Wu CC, Inskeep GA, Chester T. Prevention of bacteremia in dogs undergoing dental scaling by prior administration of oral clindamycin or chlorhexidine oral rinse. *J Vet Dent* 2000; 17: 11-6.
410. Speck WT, Spear SS, Krongrad E, Mandel L, Gersony WM. Transient bacteremia in pediatric patients after dental extraction. *Am J Dis Child* 1976; 130: 406-7.
411. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 1999; 134: 1342-7.
412. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 935-40.
413. Yanke SJ, Olson ME, Davies HD, Hart DA. A CD-1 mouse model of infection with *Staphylococcus aureus*: influence of gender on infection with MRSA and MSSA isolates. *Can J Microbiol* 2000; 46: 920-6.
414. Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 2000; 14: 81-90.
415. Tomás I, Limeres J, García-Caballero L, Tomás M, Padrón N, Diz P. Bactericidal activity of a single chlorhexidine rinse versus antibiotic prophylaxis on salivary microbiota. 7th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine and 26th Annual Scientific Meeting of the Academy of Oral Pathology and Oral Medicine. Berlín, 2004.

416. Sörgel F, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Hüttner S. Dosing of antiinfectives –“one size fits all” vs individualized therapy. World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich’s 150th Birthday. Nuremberg, 2004.
417. Oikarinen VJ, Malmström M. Penicillin V concentration in dental alveolar blood after tooth extraction. *Scand J Dent Res* 1972; 80: 279-84.
418. Slots J. An update on general health risk of periodontal disease. *Int Dent J* 2003; 53: 200-7.
419. Tomás I, Tomás M, García-Caballero L, Limeres J, Llovo J, Diz P. Application of a vital fluorescence method to evaluate the bactericidal activity of a chlorhexidine rinse on salivary microbiota. 12th International Congress of the International Association of Oral Pathologists. Madrid, 2004. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 484.
420. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 648-57.
421. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Som S, Thompson M, Torressyap G, Socransky SS. The effect of repeated professional supragingival plaque removal on the composition of the supra and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 637-47.
422. Heimdahl A, Josefsson K, von Konow L, Nord CE. Detection of anaerobic bacteria in blood cultures by lysis filtration. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4: 404-7.
423. Castillo Pérez AM, Liébana Ureña J. Bacterias anaerobias facultativas. En: Liébana Ureña J. Microbiología oral. México: McGraw-Hill Interamericana ed., 1997: 255-67.
424. Limeres J, Tomás I, Feijoo JF, Martínez C, Castro A, Diz P. Abscesos cerebrales de origen oral. *Rev Neurol* 2003; 37: 201-6.
425. Offenbacher S, Odle B, van Dyke T. The microbial morphotypes associated with periodontal health and adult periodontitis: composition and distribution. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 736-49.
426. Haffajee AD, Cugini MA, Tanner A et al. Subgingival microbiota in healthy well-maintained elder and periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 346-53.
427. van der Reijden WA, Dellemeijn-Kippuw N, Stijne-van Nes AM, De Soet JJ, van Winkelhoff AJ. Mutans streptococci in subgingival plaque of treated and untreated patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 686-91.
428. Noguerol Rodríguez B, Liébana Ureña J, Castillo Pérez AM. Microbiología periodontal y periimplantaria. En: Liébana Ureña J. Microbiología oral. México: McGraw-Hill Interamericana ed., 1997: 463-92.
429. Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J Med Microbiol* 2001; 50: 940-6.
430. Hockett RN, Loesche WJ, Sodeman TM. Bacteraemia in asymptomatic human subjects. *Arch Oral Biol* 1977; 22: 91-8.
431. Prieto J, Herrera I, Gómez-Lus ML. Géneros *Staphylococcus*, *Micrococcus* y *Stomatococcus*. En: Liébana Ureña J. Microbiología oral. México: McGraw-Hill Interamericana ed., 1997: 209-17.
432. Nishi J, Yoshinaga M, Nomura Y, Dajani AS, Taubert KA, Ferrieri PL. Prevalence of penicillin-resistant viridans streptococci in the oral flora of Japanese children at risk for infective endocarditis. *Circulation* 1999; 99: 1274-5.
433. Limeres J, Tomás I, Álvarez M, Diz P. Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 (en prensa).
434. Sobottka I, Cachovan G, Sturenburg E et al. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 4019-21.

435. Ioannidou S, Tassios PT, Kotsovili-Tseleni A et al. Antibiotic resistance rates and macrolide resistance phenotypes of viridans group streptococci from the oropharynx of healthy Greek children. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 195-201.
436. Seppälä H, Haanperä M, Al-Juhaish M, Järvinen H, Jalava J, Huovinen P. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from normal flora. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 636-44.
437. Pérez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Marimón JM, Piñeiro L. High proportion of pharyngeal carriers of commensal streptococci resistant to erythromycin in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 225-9.
438. Alcaide F, Linares J, Pallares R et al. *In vitro* activities of 22 beta-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2243-7.
439. Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, Ho SW, Luh KT. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 621-7.
440. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 891-4.
441. Rodríguez Avial I, Rodríguez Avial C, Culebras E, Benítez A, Picazo JJ. Distribution of *mef(A)* and *erm(B)* genes in macrolide-resistant blood isolates of viridans group streptococci. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 727-8.
442. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 577-85.
443. Weisblum B. Insights into erythromycin action from studies of its activity as inducer of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 797-805.
444. Weisblum B. Macrolide resistance. *Drug Resist* 1998; 1: 29-41.
445. Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1817-24.
446. Clancy J, Petitpas J, Dib-Hajj F et al. Molecular cloning and functional analysis of a novel macrolide-resistance determinant, *mefA*, from *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol* 1996; 22: 867-79.
447. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3395-401.
448. Malbruny B, Nagai K, Coquemont M et al. Resistance to macrolides in clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* due to ribosomal mutations. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 935-9.
449. Jacobs JA, van Baar GJ, London N, Tjhie JH, Schouls LM, Stobberingh E. Prevalence of macrolide resistance genes in clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* ("S. milleri") group. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2375-7.
450. Aracil B, Miñambres M, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL, Alós JI. High prevalence of erythromycin-resistant and clindamycin-susceptible (M phenotype) viridans group streptococci from pharyngeal samples: a reservoir of *mef* genes in commensal bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 592-4.
451. Tomás I, Álvarez M, López-Meléndez C, Limeres J, Tomás M, Diz P. *In vitro* activity of telithromycin against *mefA* and *ermB* erythromycin resistant viridans streptococci isolated from bacteremia of oral origin in Spain. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 35-8.
452. Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection* 2001; 29: 251-6.

453. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF et al. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1992; 166: 1346-53.
454. Yagupsky P, Porat N, Fraser D et al. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 177: 1003-12.
455. Luna VA, Coates P, Eady EA, Cove JH, Nguygen TTH, Roberts MC. A variety of Gram-positive bacteria carry mobile *mef* genes. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 19-25.
456. Bryskier A. Viridans group streptococci: a reservoir of resistant bacteria in oral cavities. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 65-9.
457. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 600-8.
458. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 132-5.
459. Eick S, Pfister W, Straube E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 41-6.
460. Jacinto RC, Gomes BP, Ferraz CC, Zaia AA, Filho FJ. Microbiological analysis of infected root canals from symptomatic and asymptomatic teeth with periapical periodontitis and the antimicrobial susceptibility of some isolated anaerobic bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 285-92.
461. van Winkelhoff AJ, Herrera D, Winkel EG, DelleMijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis: a comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 79-86.
462. Goumas PD, Naxakis SS, Papavasiliou DA, Moschovakis ED, Tsintzos SJ, Skoutelis A. Periapical abscesses: causal bacteria and antibiotic sensitivity. *J Chemother* 1997; 9: 415-9.
463. Lowy FD, Neuhaus EG, Chang DS, Steigbigel NH. Penicillin therapy of experimental endocarditis induced by tolerant *Streptococcus sanguis* and nontolerant *Streptococcus mitis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 67-73.
464. Bender IB, Naidorf IJ, Garvey GJ. Bacterial endocarditis: a consideration for physician and dentist. *JADA* 1984; 109: 415-20.
465. Stephen KW, McCrossan J, Mackenzie D, Macfarlane CB, Speirs CF. Factors determining the passage of drugs from blood into saliva. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 51-5.
466. García E, Azanza JR, Pérez JH. Antibióticos en Odontoestomatología y Cirugía Maxilofacial. Estructura química y principios básicos farmacocinéticos. En: Liébana Ureña J, Bagán Sebastián JV. Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología. Madrid: IM&C ed., 1996: 59-99.
467. Akimoto Y, Kaneko K, Tamura T. Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst, and jawbone following a single oral administration. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 287-93.
468. Bystedt H, Dahlbäck A, Nord CE. Concentration of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in dental alveolar serum after single oral doses. *Int J Oral Surg* 1977; 6: 65-74.
469. Eick S, Seltmann T, Pfister W. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm: an *in vitro* study. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 376-83.

-
470. Sefton AM, Maskell JP, Rafay AM, Whiley A, Williams JD. The *in vitro* activity of trovafloxacin, a new fluoroquinolone, against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (suppl. B): 57-62.
 471. Addy M, Jenkins S, Newcombe R. The effect of some chlorhexidine containing mouthrinses on salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 90-3.
 472. Jenkins S, Addy M, Wade W, Newcombe R. The magnitude and duration of the effects of some mouthrinse products on salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 397-401.
 473. Netuschil L, Reich E, Brex M. Direct measurement of the bactericidal effect of chlorhexidine on human dental plaque. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 484-8.
 474. König J, Storcks V, Kocher T, Bössmann K, Plagmann HC. Antiplaque effect of tempered 0.2% chlorhexidine rinse: an *in vivo* study. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 207-10.
 475. Barros VMR, Ito IY, Azevedo RVP, Morello D, Rosateli PA. Estudo comparativo da eficiência de três métodos de anti-sepsia intrabucal na redução do número de estreptococos do sulco gengival. *Rev Odontol Univ São Paulo* 1998; 12: 201-6.

Anexo

Tabla 1. Alteraciones cardíacas consideradas “de riesgo” de endocarditis bacteriana en las que está indicada la profilaxis antibiótica según la Asociación Americana de Cardiología en 1990³¹¹.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA RECOMENDADA EN:	PROFILAXIS ANTIBIÓTICA NO RECOMENDADA EN:
<ul style="list-style-type: none"> -Prótesis valvulares (bioprotéticas y valvas homógrafas) -Endocarditis bacteriana previa^a -Malformaciones congénitas -Disfunción valvular adquirida (incluida la reumática)^b -Cardiomiopatía hipertrófica -Prolapso de la válvula mitral con regurgitación valvular 	<ul style="list-style-type: none"> -Defecto del <i>septum secundum</i> -Cirugía reparativa del defecto del <i>septum secundum</i>, del defecto del <i>septum</i> ventricular o del <i>ductus arteriosus</i> -Cirugía previa de derivación de arterias coronarias -Prolapso de la válvula mitral sin regurgitación valvular^c -Murmillos cardíacos fisiológicos, funcionales o inocentes -Enfermedad de Kawasaki sin disfunción valvular -Fiebre reumática sin disfunción valvular -Marcapasos cardíacos y desfibriladores

a- Incluso en ausencia de cardiopatía; b- Incluso después de cirugía valvular; c- Los individuos mayores de 44 años con prolapso de la válvula mitral asociado a engrosamiento y/o disfunción de las valvas, presentarán mayor riesgo de endocarditis.

Tabla 2. Alteraciones cardiacas consideradas "de riesgo" de endocarditis bacteriana según el Consenso Europeo publicado en 1995³¹⁷.

CONDICIONES CARDIACAS "DE RIESGO" DE EB	CONDICIONES CARDIACAS NO PREDISONENTES DE EB
<p>1) CONSIDERADAS DE "ALTO RIESGO":</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prótesis valvulares -Cardiopatías congénitas cianóticas -Episodios previos de EB 	<ul style="list-style-type: none"> -Comunicación interauricular -Prolapso de la válvula mitral sin regurgitación -Insuficiencia mitral -Calcificaciones de los anillos mitrales
<p>2) OTRAS CONSIDERADAS "DE RIESGO":</p> <ul style="list-style-type: none"> -Valvulopatías^a -Cardiopatías congénitas no cianóticas^b -Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva 	<ul style="list-style-type: none"> -Cirugía previa de derivación de arterias coronarias -Marcapasos y desfibriladores -Derivaciones izquierda-derecha corregidas quirúrgicamente

a- Se incluyeron: regurgitación aórtica, regurgitación mitral, estenosis aórtica, prolapso de la válvula mitral con regurgitación y válvula aórtica bicúspide; b- Con excepción de la comunicación interauricular.

Tabla 3. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1960³⁰⁶.

RÉGIMEN INTRAMUSCULAR	RÉGIMEN INTRAMUSCULAR-ORAL
LOS 2 DÍAS PREVIOS A LA MANIPULACIÓN	
600.000 UI de penicilina procaína/día	500.000 UI de penicilina G buferada o penicilina V (oral) 4 veces/día
EL DÍA DE LA MANIPULACIÓN	
600.000 UI de penicilina procaína + 600.000 UI de penicilina cristalina 1 h antes del tto	500.000 UI de penicilina G buferada o penicilina V (oral) 4 veces/día + 600.000 UI de penicilina cristalina (im) 1 h antes del tto
LOS 2 DÍAS POSTERIORES A LA MANIPULACIÓN	
600.000 UI de penicilina procaína/día	500.000 UI de penicilina G buferada o penicilina V (oral) 4 veces/día

UI= unidades internacionales; tto= tratamiento; im= intramuscular.

Tabla 4. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1965³⁰⁷.

RÉGIMEN INTRAMUSCULAR	RÉGIMEN ORAL
EL DÍA DE LA MANIPULACIÓN	
600.000 UI de penicilina procaína + 600.000 UI de penicilina cristalina 1-2 h antes del tto	250 mg de penicilina V o 250 mg de feneticilina o 500.000 UI de penicilina G buferada cada 4-6 h (4 dosis) Dosis extra 1 h antes del tto
LOS 2 DÍAS POSTERIORES A LA MANIPULACIÓN	
600.000 UI de penicilina procaína/día	250 mg de penicilina V o 250 mg de feneticilina o 500.000 UI de penicilina G buferada cada 4-6 h (4 dosis/día)

UI= unidades internacionales; tto= tratamiento; penicilina V= alfafenoximetil penicilina; feneticilina= alfafenoxietil penicilina; mg= miligramo.

Tabla 5. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1972³⁰⁸.

RÉGIMEN PARENTERAL	RÉGIMEN ORAL
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
ADULTOS 200.000 UI de penicilina G cristalina + 600.000 UI de penicilina G procaína (im) 1 h antes del tto 200.000 UI de penicilina G cristalina + 600.000 UI de penicilina G procaína/día (im) (2 días posteriores al tto) ^a	ADULTOS <u>Protocolo A</u> 500 mg de penicilina V 1 h antes del tto 250 mg de penicilina V cada 6 h (después del tto y 2 días más) ^a <u>Protocolo B</u> 1.200.000 de UI de penicilina G 1 h antes del tto 600.000 UI de penicilina G cada 6 h (después del tto y 2 días más) ^a
ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^b	
Eritromicina	ADULTOS 500 mg de eritromicina 1-2 h antes del tto ^c 250 mg de eritromicina cada 6 h (después del tto y 2 días más) ^{a,d}

UI= unidades internacionales; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; mg= miligramo.

a- Se podrá prolongar la administración de la profilaxis en los casos de cicatrización retardada; b- Esta pauta también se aplicará en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con penicilina oral (ej: profilaxis de fiebre reumática); c- En niños, 20 mg/Kg de peso de eritromicina 1-2 h antes del tto; d- En niños, 10 mg/Kg de peso de eritromicina cada 6 h (después del tto y 2 días más).

Tabla 6. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1977³⁰⁹.

RÉGIMEN A	
PARENTERAL-ORAL	ORAL
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
<p>ADULTOS 1.000.000 de UI de penicilina G cristalina + 600.000 UI de penicilina G procaína (im) 30 min-1 h antes del tto 500 mg de penicilina V (oral) cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)</p> <p>NIÑOS DE MÁS DE 27 KG DE PESO^a 30.000 UI/Kg de peso de penicilina G cristalina + 600.000 UI de penicilina G procaína (im) 30 min-1 h antes del tto 500 mg de penicilina V (oral) cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)^b</p>	<p>ADULTOS 2 g de penicilina V 30 min-1 h antes del tto 500 mg de penicilina V cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)</p> <p>NIÑOS DE MÁS DE 27 KG DE PESO^a 2 g de penicilina V 30 min-1 h antes del tto^b 500 mg de penicilina V cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)^c</p>
ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
<p>Vancomicina (ver régimen B)</p>	<p>ADULTOS 1 g de eritromicina 1-2 h antes del tto 500 mg de eritromicina cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)</p> <p>NIÑOS DE MÁS DE 27 KG DE PESO^a 20 mg/Kg de peso de eritromicina 1-2 h antes del tto 10 mg/Kg de peso de eritromicina cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)</p>
RÉGIMEN B	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
<p>ADULTOS 1.000.000 de UI de penicilina G cristalina + 600.000 UI de penicilina G procaína + 1 g de estreptomicina (im) 30 min-1 h antes del tto 500 mg de penicilina V (oral) cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)</p> <p>NIÑOS DE MÁS DE 27 KG DE PESO^a 30.000 UI/Kg de peso de penicilina G cristalina + 600.000 UI de penicilina G procaína + 20 mg/Kg de estreptomicina (im) 30 min-1 h antes del tto^c 500 mg de penicilina V (oral) cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)^c</p>	
ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
<p>ADULTOS 1 g de vancomicina (infusión iv) 30 min-1 h antes del tto 500 mg de eritromicina (oral) cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)</p> <p>NIÑOS DE MÁS DE 27 KG DE PESO^a 20 mg/Kg de peso de vancomicina (infusión iv) 30 min-1 h antes del tto^d 10 mg/Kg de peso de eritromicina (oral) cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis)</p>	

UI= unidades internacionales; min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Las dosis administradas en niños nunca deberán exceder las recomendadas en adultos (en una dosis única o en un periodo de 24 horas); b- En niños con menos de 27 Kg de peso, se administrará 1 g de penicilina V (oral) 30 min-1 h antes del tto; c- En niños con menos de 27 Kg de peso, se administrarán 250 mg de penicilina V (oral) cada 6 h después de la 1ª dosis (8 dosis); d- En niños, la dosis total de vancomicina no deberá exceder 44 mg/Kg de peso en 24 horas.

Tabla 7. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana en 1982³¹³.

TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA LOCAL (RÉGIMEN ORAL)	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a 1,5 g de eritromicina (sal de estearato) 1-2 h antes del tto 500 mg de eritromicina 6 h después de la 1ª dosis
TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA GENERAL (RÉGIMEN COMBINADO)	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^b 1 g de amoxicilina en 2,5 ml de hidrocloreuro de lidocaína al 1% (im) antes de la inducción 500 mg de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	
TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA GENERAL EN ÁMBITO HOSPITALARIO (RÉGIMEN PARENTERAL)	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 1 g de amoxicilina en 2,5 ml de hidrocloreuro de lidocaína al 1% + 120 mg de gentamicina (im) antes de la inducción 500 mg de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	ALÉRGICOS A LA PENICILINA 1 g de vancomicina (infusión iv) 20-30 min antes del tto + 120 mg de gentamicina (iv) antes de la inducción

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; ml= mililitro.

a- Se incluyen los pacientes sometidos a tratamiento prolongado con penicilina; b- En los pacientes con alergia a la penicilina, se administrará el régimen parenteral en ámbito hospitalario.

Tabla 8. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1984³¹⁰.

RÉGIMEN ESTÁNDAR	
ORAL	PARENTERAL ^a
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
<p>ADULTOS Y NIÑOS DE MÁS DE 27 KG DE PESO 2 g de penicilina V 1 h antes del tto 1 g de penicilina V 6 h después de la 1ª dosis</p> <p>NIÑOS DE MENOS DE 27 KG DE PESO 1 g de penicilina V 1 h antes del tto 500 mg de penicilina V cada 6 h después de la 1ª dosis</p>	<p>ADULTOS 2.000.000 de UI de penicilina G acuosa (im o iv) 1 h antes del tto 1.000.000 de UI de penicilina G acuosa (im o iv) 6 h después de la 1ª dosis</p> <p>NIÑOS^b 50.000 UI/Kg de peso de penicilina G acuosa (im o iv) 1 h antes del tto 25.000 UI/Kg de peso de penicilina G acuosa (im o iv) 6 h después de la 1ª dosis</p>
ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^c	
<p>ADULTOS 1 g de eritromicina 1 h antes del tto 500 mg de eritromicina 6 h después de la 1ª dosis</p> <p>NIÑOS^b 20 mg/Kg de peso de eritromicina 1 h antes del tto 10 mg/Kg de peso de eritromicina 6 h después de la 1ª dosis</p>	Eritromicina por vía parenteral
RÉGIMEN ESPECIAL	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
<p>ADULTOS 1-2 g de ampicilina + 1,5 mg/Kg de peso de gentamicina (im o iv) 30 min antes del tto^d 1 g de penicilina V (oral) 6 h después de la 1ª dosis</p> <p>NIÑOS^b 50 mg/Kg de peso de ampicilina + 2 mg/Kg de peso de gentamicina (im o iv) 30 min antes del tto^d 1 g de penicilina V (oral) 6 h después de la 1ª dosis^e</p>	
ALÉRGICOS A LA PENICILINA	
<p>ADULTOS 1 g de vancomicina (infusión iv) 1 h antes del tto</p> <p>NIÑOS^b 20 mg/Kg de peso de vancomicina (infusión iv) 1 h antes del tto</p>	

UI= unidades internacionales; min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Se administrará en pacientes incapaces de recibir antibióticos por vía oral; b- Las dosis administradas en niños no deberán exceder la dosis máxima del adulto; c- En los pacientes con intolerancia a penicilina y a eritromicina, se administrarán 1 g de cefalosporina 1 h antes del tto y 500 mg 6 h después de la 1ª dosis; d- Como alternativa, la pauta parenteral se podrá administrar de nuevo 8 horas después de la 1ª dosis; e- En los niños con menos de 27 Kg de peso, se administrarán 500 mg de penicilina V (oral) 6 h después de la 1ª dosis.

Tabla 9. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana en 1986³¹⁴.

TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA LOCAL (RÉGIMEN ORAL)	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a 1,5 g de eritromicina (sal de estearato) 1-2 h antes del tto 500 mg de eritromicina 6 h después de la 1ª dosis
PORTADORES DE PRÓTESIS VALVULARES	
<p><u>Protocolo A</u> 3 g de amoxicilina y 1 g de probenecid 1 h antes del tto</p> <p><u>Protocolo B</u> 3 g de amoxicilina 1 h antes del tto 1 g de amoxicilina 6-8 h después de la 1ª dosis</p>	
TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA GENERAL (RÉGIMEN PARENTERAL) ^b	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 1 g de amoxicilina en 2,5 ml de hidrocloreuro de lidocaína al 1% (im) 15 min antes de la inducción ^c 500 mg de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a 1 g de vancomicina (infusión iv) 1 h antes del tto + 120 mg de gentamicina (iv) antes de la inducción
<p><u>Protocolos alternativos (régimen oral)</u></p> <p>A) 3 g de amoxicilina 4 h antes de la anestesia 3 g de amoxicilina en el post-operatorio inmediato</p> <p>B) 3 g de amoxicilina + 1 g de probenecid 4 h antes de la anestesia</p>	
TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA GENERAL EN ÁMBITO HOSPITALARIO (RÉGIMEN PARENTERAL) ^c	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 1 g de amoxicilina en 2,5 ml de hidrocloreuro de lidocaína al 1% + 120 mg de gentamicina (im) antes de la inducción 500 mg de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	ALÉRGICOS A LA PENICILINA 1 g de vancomicina 1 h antes del tto (infusión iv) + 120 mg de gentamicina (iv) antes de la inducción

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; ml= mililitro.

a- Se incluyen los pacientes sometidos a tratamiento con penicilina en el mes previo; b- Excepto en pacientes portadores de prótesis valvulares; c- Pacientes con episodios previos de EB o portadores de prótesis valvulares.

En niños menores de 10 años, las dosis serán la mitad de las del adulto; en niños menores de 5 años, las dosis serán la cuarta parte de las del adulto; la dosis de vancomicina en niños será 20 mg/Kg de peso.

Tabla 10. Protocolo profiláctico estándar (vía oral) de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1990³¹¹.

RÉGIMEN ESTÁNDAR (ORAL) ^a	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA/AMOXICILINA	
ADULTOS 3 g de amoxicilina 1 h antes del tto 1,5 g de amoxicilina 6 h después de la 1ª dosis	NIÑOS^b 50 mg/Kg de peso de amoxicilina 1 h antes del tto Mitad de la dosis inicial de amoxicilina 6 h después de la 1ª dosis
ALÉRGICOS A LA PENICILINA/AMOXICILINA	
<u>Protocolo A</u> ADULTOS 800 mg-1 g de eritromicina (etilsuccinato o estearato) 2 h antes del tto Mitad de la dosis inicial de eritromicina 6 h después de la 1ª dosis <u>Protocolo B</u> ADULTOS 300 mg de clindamicina 1 h antes del tto 150 mg de clindamicina 6 h después de la 1ª dosis	<u>Protocolo A</u> NIÑOS^b 20 mg/Kg de peso de eritromicina (etilsuccinato o estearato) 2 h antes del tto Mitad de la dosis inicial de eritromicina 6 h después de la 1ª dosis <u>Protocolo B</u> NIÑOS^b 10 mg/Kg de peso de clindamicina 1 h antes del tto Mitad de la dosis inicial de clindamicina 6 h después de la 1ª dosis

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Este régimen se podrá aplicar en los portadores de prótesis valvulares, así como en otros pacientes de "alto riesgo" de EB.

b- Las dosis administradas en niños no deberán exceder la dosis máxima del adulto. Para el cálculo de la dosis pediátrica inicial se utilizarán los siguientes rangos de peso: <15 Kg, 750 mg; 15-30 Kg, 1500 mg; >30 Kg, 3000 mg (dosis completa del adulto).

Tabla 11. Protocolo profiláctico especial (vía parenteral) de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Asociación Americana de Cardiología en 1990³¹¹.

RÉGIMEN ESPECIAL
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA
<p>ADULTOS 2 g de ampicilina (im o iv) 30 min antes del tto 1 g de ampicilina (im o iv) o 1,5 g de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis</p> <p>NIÑOS^a 50 mg/Kg de peso de ampicilina (im o iv) 30 min antes del tto Mitad de la dosis inicial de ampicilina (im o iv) o 25 mg/Kg de peso de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis</p> <p style="text-align: center;">PACIENTES CONSIDERADOS DE "ALTO RIESGO" DE EB</p> <p>ADULTOS 2 g de ampicilina + 1,5 mg/Kg de peso (no exceder los 80 mg) de gentamicina (im o iv) 30 min antes del tto^b 1,5 g de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis</p> <p>NIÑOS^a 50 mg/Kg de peso de ampicilina + 2 mg/Kg de peso de gentamicina (im o iv) 30 min antes del tto^b 25 mg/Kg de peso de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis</p>
ALÉRGICOS A LA PENICILINA
<p>ADULTOS A) 300 mg de clindamicina (iv) 30 min antes del tto 150 mg de clindamicina (oral) 6 h después de la 1ª dosis B) 1 g de vancomicina (infusión iv) 1 h antes del tto</p> <p>NIÑOS^a A) 10 mg/Kg de peso de clindamicina (iv) 30 min antes del tto Mitad de la dosis inicial de clindamicina (oral) 6 h después de la 1ª dosis B) 20 mg/Kg de peso de vancomicina (infusión iv) 1 h antes del tto</p>

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Las dosis administradas en niños no deberán exceder la dosis máxima del adulto; b- Como alternativa, la pauta parenteral se podrá administrar de nuevo 8 horas después de la 1ª dosis.

Tabla 12. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana en 1992³¹⁶.

TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA LOCAL (RÉGIMEN ORAL)	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a 600 mg de clindamicina 1 h antes del tto
TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA GENERAL (RÉGIMEN PARENTERAL) ^b	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 1 g de amoxicilina en 2,5 ml de hidrocloreuro de lidocaína al 1% (iv o im) 15 min antes de la inducción 500 mg de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis <u>Protocolos alternativos (por vía oral)</u> A) 3 g de amoxicilina 4 h antes de la anestesia 3 g de amoxicilina en el post-operatorio inmediato B) 3 g de amoxicilina + 1 g de probenecid 4 h antes de la anestesia	ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a 1 g de vancomicina (infusión iv durante 60 min) antes del tto + 120 mg de gentamicina (iv) antes de la inducción
TRATAMIENTO BAJO ANESTESIA GENERAL EN ÁMBITO HOSPITALARIO (RÉGIMEN PARENTERAL) ^c	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA 1 g de amoxicilina en 2,5 ml de hidrocloreuro de lidocaína al 1% (im) + 120 mg de gentamicina (im o iv) antes de la inducción 500 mg de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	ALÉRGICOS A LA PENICILINA ^a 1 g de vancomicina antes del tto (infusión iv durante 100 min) + 120 mg de gentamicina (iv) antes de la inducción <u>Protocolos alternativos</u> A) 400 mg de teicoplanina + 120 mg de gentamicina (iv) antes de la inducción B) 300 mg de clindamicina (infusión iv) 10 min antes de la inducción 150 mg de clindamicina (infusión iv durante 10 min u oral) 6 h después de la 1ª dosis

min= minutos; h= hora; tto= tratamiento; im= intramuscular; iv= intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; ml= mililitro.
a- Se incluyen los pacientes sometidos a tratamiento con penicilina en el mes previo; b- Excepto en pacientes portadores de prótesis valvulares; c- Pacientes con episodios previos de EB o portadores de prótesis valvulares.
En niños menores de 10 años, las dosis serán la mitad de la dosis del adulto; en niños menores de 5 años, las dosis serán la cuarta parte de las del adulto; la dosis de vancomicina en niños será 20 mg/Kg de peso.

Tabla 13. Protocolos profilácticos por vía oral de endocarditis bacteriana aplicados en diferentes países ante manipulaciones odontológicas³¹⁷.

PAÍS	NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	ALÉRGICOS A LA PENICILINA
FRANCIA	3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	A) 600 mg de clindamicina 1 h antes del tto B) 1 g de pristinamicina 1 h antes del tto
ALEMANIA	2.000.000 de UI de penicilina 1 h antes del tto	600 mg de clindamicina 1 h antes del tto
HOLANDA	3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	1 g de eritromicina 1 h antes del tto 500 mg de eritromicina (3 dosis)
ESCANDINAVIA	3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	300-600 mg de clindamicina 1 h antes del tto
SUIZA	3 g de amoxicilina 1 h antes del tto 750 mg de amoxicilina (7 dosis) ^a	600 mg de clindamicina 1 h antes del tto 300 mg de clindamicina (7 dosis) ^a
GRAN BRETAÑA	3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	600 mg de clindamicina 1 h antes del tto
ESTADOS UNIDOS	3 g de amoxicilina 1 h antes del tto 1,5 g de amoxicilina 6 h después de la 1ª dosis	A) 300 mg de clindamicina 1 h antes del tto 150 mg de clindamicina 6 h después de la dosis inicial B) 1 g de estearato de eritromicina (800 mg de etilsuccinato) 500 mg de estearato de eritromicina (400 mg de etilsuccinato) 6 h después de la 1ª dosis

UI= unidades internacionales; h= hora; tto= tratamiento; mg= miligramo; g= gramo.

a- Se aplicará esta pauta si el paciente es de "alto riesgo" de EB.

Tabla 14. Protocolos profilácticos por vía parenteral de endocarditis bacteriana aplicados en diferentes países ante manipulaciones odontológicas³¹⁷.

NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	ALÉRGICOS A LA PENICILINA
FRANCIA	
2 g de amoxicilina o de ampilina (infusión iv) 1 h antes del tto 1 g de amoxicilina o de ampilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	A) 1 g de vancomicina (infusión iv) 1-2 h antes del tto B) 400 mg de teicoplanina (iv)
ALEMANIA	
2.000.000 de UI de penicilina G (infusión iv) 1 h antes del tto + 80 mg de gentamicina o 500 mg de estreptomicina (im o iv)	1 g de vancomicina (infusión iv) 1-2 h antes del tto
HOLANDA	
1.200.000 de UI de bicilina (infusión iv) 1 h antes del tto	500 mg de eritromicina (iv) 500 mg de eritromicina (iv) 6 h después de la 1ª dosis
ESCANDINAVIA	
2 g de amoxicilina o de ampilina (infusión iv) 1 h antes del tto + 2-3 mg/Kg de peso de gentamicina	1 g de vancomicina (infusión iv) 1-2 h antes del tto
SUIZA	
1 g de amoxicilina o de ampilina (infusión iv) 1 h antes del tto + 120 mg de gentamicina (im o iv) 1 g de amoxicilina (5 dosis, iv) o 750 mg de amoxicilina (7 dosis, oral) + 80 mg de gentamicina (5 dosis, im o iv) ^a	1 g de vancomicina (infusión iv) 1-2 h antes del tto + 120 mg de gentamicina 1 g de vancomicina (2 dosis, infusión iv) + 80 mg de gentamicina (5 dosis) ^a
GRAN BRETAÑA	
1 g de amoxicilina o de ampilina (infusión iv) 1 h antes del tto + 120 mg de gentamicina (im o iv) 500 mg de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	1 g de vancomicina (infusión iv) 1-2 h antes del tto + 120 mg de gentamicina (im o iv)
ESTADOS UNIDOS	
2 g de amoxicilina o de ampilina (infusión iv) 1 h antes del tto + 80 mg de gentamicina (im o iv) 1 g de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	1 g de vancomicina (infusión iv) 1-2 h antes del tto

UI= unidades internacionales; tto= tratamiento; h= hora; im= intramuscular; iv=intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.

a- Se aplicará esta pauta si el paciente es considerado de "alto riesgo" de EB.

Tabla 15. Protocolo profiláctico de endocarditis bacteriana ante manipulaciones odontológicas recomendado por el Comité Europeo en 1995³¹⁷.

RÉGIMEN ORAL	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	ALÉRGICOS A LA PENICILINA
3 g de amoxicilina 1 h antes del tto	300-600 mg de clindamicina 1 h antes del tto
RÉGIMEN PARENTERAL	
NO ALÉRGICOS A LA PENICILINA	ALÉRGICOS A LA PENICILINA
2 g de amoxicilina o de ampicilina (iv) + 1,5 mg/Kg de peso de gentamicina (im o iv) 1 h antes del tto 1-1,5 g de amoxicilina (oral) 6 h después de la 1ª dosis	1 g de vancomicina (infusión iv) al menos 1 h antes del tto + 1,5 mg/Kg de peso de gentamicina (im o iv) 1 g de vancomicina (infusión iv durante al menos 1 h) 12 h después de la 1ª dosis

tto= tratamiento; h= hora; im= intramuscular; iv=intravenosa; mg= miligramo; g= gramo; Kg= kilogramo.