

Prevención de endocarditis infecciosa. Guías de la American Heart Association*

Guías de la American Heart Association; Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group

Walter Wilson MD, Chair, Kathryn A Taubert PhD, FAHA, Michael Gewitz MD, FAHA, Peter B Lockhart DDS, Larry M Baddour MD, Matthew Levison MD, Ann Bolger MD, FAHA, Christopher H Cabell MD, MHS, Masato Takahashi MD, FAHA, Robert S Baltimore MD, Jane W Newburger MD, MPH, FAHA, Brian L Strom MD, Lloyd Y Tani MD, Michael Gerber MD, Robert O Bonow MD, FAHA, Thomas Pallasch DDS, MS, Stanford T Shulman MD, FAHA, Anne H Rowley MD, Jane C Burns MD, Patricia Ferrieri MD, Timothy Gardner MD, FAHA, David Goff MD, PhD, FAHA, David T Durack MD, PhD

El Consejo de Asuntos Científicos de la Asociación Dental Americana aprobó la Guía en lo referente al aspecto dental. Adicionalmente, esta Guía tiene el apoyo de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Pediátrica de Enfermedades Infecciosas.

Antecedentes. El propósito de esta iniciativa es actualizar las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) para la prevención de endocarditis infecciosa, publicada en 1997.

Métodos y resultados. Un grupo de redacción fue nombrado por la AHA por su experiencia en la prevención y tratamiento de la endocarditis infecciosa, con participación de miembros de la American Dental Association, la Infectious Diseases Society of America y la American Academy of Pediatrics. El grupo revisó las contribuciones de expertos nacionales e internacionales en endocarditis infecciosa. Las recomendaciones de este documento reflejan el análisis de la literatura relevante en relación con la bacteremia secundaria a procedimientos y la endocarditis infecciosa, datos de susceptibilidad *in vitro* de los organismos que más comúnmente causan endocarditis, resultados de estudios profilácticos en modelos animales de endocarditis experimental y estudios prospectivos y retrospectivos de prevención de endocarditis infecciosa. Se realizó una búsqueda en MEDLINE de 1950 a 2006 de artículos en idioma inglés utilizando los siguientes términos: endocarditis, endocarditis infecciosa, profilaxis, prevención, antibiótico, antimicrobiano, patógenos, organismos, dental, gastrointestinal, genitourinario, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, respiratorio, cirugía dental, patogénesis, vacunas, inmunización y bacteremia. Las listas de las referencias de los artículos identificados también se incluyeron en la búsqueda. También se realizó la búsqueda en la librería en línea de la AHA. Se utilizó la clasificación de recomendaciones y los niveles de evidencia para guías de práctica clínica del American College of Cardiology/AHA. Este artículo fue revisado posteriormente por expertos externos no afiliados con el grupo de trabajo y por el AHA Science Advisory and Coordinating Committee.

Conclusiones. Los cambios mayores en las recomendaciones actualizadas incluyen lo siguiente: (1) El Comité concluyó que solamente un número muy pequeño de casos de endocarditis infecciosa se pueden prevenir

* American Heart Association. © 2007 Circulation
Traducido del inglés con permiso. AHA no tiene responsabilidad de la traducción.

mediante profilaxis con antibióticos para procedimientos dentales, aun cuando el 100% de la terapia profiláctica fuese 100% efectiva. (2) La profilaxis de endocarditis infecciosa para procedimientos dentales debe ser recomendada únicamente para pacientes con condiciones cardiacas subyacentes, asociadas con el riesgo más alto de resultados adversos de endocarditis infecciosa. (3) Para pacientes con estas condiciones cardiacas subyacentes la profilaxis es recomendada para todos los procedimientos dentales que requieren de manipulación del tejido gingival o de la región periausal de los dientes o perforación de la mucosa oral. (4) La profilaxis no se recomienda en base únicamente a un riesgo permanente de padecer endocarditis infecciosa. (5) La administración de antibióticos únicamente para prevenir endocarditis no es recomendada para pacientes que se someterán a procedimientos de los tractos genitourinario o gastrointestinal. Estos cambios están orientados a definir con mayor claridad cuándo la profilaxis para la endocarditis infecciosa es o no es recomendada y para proporcionar recomendaciones globales uniformes y consistentes. (*Circulation.* 2007;115:&NA;-.)

Palabras clave: Pronunciamientos científicos de la AHA, enfermedades cardiovasculares, endocarditis, prevención, profilaxis con antibióticos.

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección poco común pero que pone en riesgo la vida. A pesar de los avances en el diagnóstico, terapia antimicrobiana, técnicas quirúrgicas y manejo de complicaciones, los pacientes con EI aún tienen altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con esta condición. Desde la última publicación de la American Heart Association (AHA) en 1997 sobre la prevención de EI¹ muchas autoridades y sociedades, así como las conclusiones de estudios publicados, han cuestionado la eficacia de la profilaxis antimicrobiana para prevenir EI en pacientes que se someterán a procedimientos dentales, gastrointestinales (GI) o genitourinarios (GU) y ha sugerido que las guías de la AHA deben de revisarse.²⁻⁵

Los miembros del Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee del AHA Council on Cardiovascular Disease in the Young («el Comité») y un grupo de expertos nacionales e internacionales en EI revisaron exhaustivamente los datos publicados acerca de la prevención de EI. El Comité está especialmente agradecido al grupo de expertos internacionales en EI quienes revisaron el contenido y contribuyeron a este documento (ver reconocimientos). Las guías revisadas para la profilaxis de EI son el propósito de este reporte.

El grupo de redacción estuvo a cargo de la tarea de evaluar la evidencia y clasificar las recomendaciones y el nivel de evidencia (NE) de cada recomendación. El sistema de clasificación del American College of Cardiology (ACC)/AHA se utilizó de la forma siguiente:

Clasificación de las recomendaciones

Clase I: Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento determinado o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

Clase II: Condiciones para las cuales la evidencia es conflictiva y/o existe divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento.

Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.

Clase IIb: La utilidad/eficacia es menos establecida por la evidencia/opinión.

Clase III: Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento/tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser riesgoso.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia A: Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o de meta-análisis.

Nivel de evidencia B: Datos derivados de un ensayo clínico único o de estudios no aleatorizados.

Nivel de evidencia C: Solamente consensos de opinión de expertos, estudios de casos o de cuidado rutinario.

Historia de las declaraciones de la AHA sobre prevención de endocarditis infecciosa

La AHA ha hecho recomendaciones para la prevención de la endocarditis infecciosa por más de 50 años. En 1955, el primer documento de la AHA en esta materia fue publicado en Circulación.⁶ El cuadro I muestra un resumen de los documentos publicados de 1955 a 1997.^{1,6-13} El documento de 1960 llamó la atención a la posible emergencia de microflora oral resistente a la penicilina como un resultado de la terapia prolongada para la prevención de EI, y los pacientes pediátricos se incluyeron por primera vez.⁸ El cloramfenicol fue recomendado para pacientes que fueron alérgicos a la penicilina. en 1965, el Comité publicó por

Cuadro I. Resumen de las 9 iteraciones de los regímenes con antibióticos recomendados por la AHA de 1955 a 1997 para procedimientos dentales/respiratorios.*

Año de referencia	Regímenes primarios para procedimientos dentales
1955 (6)	Penicilina acuosa 600,000 U y penicilina procaína 600,000 U en aceite contenido 2% de monoestearato de aluminio administrado IM 30 minutos antes del procedimiento operatorio
1957 (7)	Por 2 días antes de la cirugía, penicilina 200,000 U a 250,000 vía oral 4 veces al día. En el día de la cirugía, penicilina 200,000 U a 250,000 vía oral 4 veces al día y penicilina acuosa 600,000 U con penicilina procaína 600,000 U IM 30 a 60 min antes de la cirugía. Por 2 días después de la cirugía, penicilina 200,000 U a 250,000 vía oral 4 veces al día
1960 (8)	Paso I. Profilaxis 2 días antes de la cirugía con penicilina procaína 600,000 U IM cada día Paso II. Día de la cirugía: penicilina procaína 600,000 U IM suplementada con penicilina cristalina 600,000 IM 1 hora antes del procedimiento quirúrgico Paso III. Dos días después de la cirugía con penicilina procaína 600,000 U IM cada día
1965 (9)	Día del procedimiento: penicilina procaína 600,000 U IM suplementada con penicilina cristalina 600,000 IM 1-2 horas antes del procedimiento quirúrgico Dos días después de la cirugía con penicilina procaína 600,000 U IM cada día
1972 (10)	Penicilina procaína G 600,000 mezclada con penicilina cristalina G 200,000 IM 1 hora antes del procedimiento y una vez al día por dos días después del procedimiento
1977 (11)	Penicilina cristalina acuosa G (1,000,000 U IM) mezclada con penicilina procaína G (600,000 U IM) 30 minutos a 1 hora antes del procedimiento y después penicilina V 500 mg orales cada 6 horas por 8 dosis
1984 (12)	Penicilina V 2 g oralmente 1 hora antes, después 1 g 6 horas después de la dosis inicial
1990 (13)	Amoxicilina 3 g orales 1 hora antes del procedimiento, después 1.5 g 6 horas después de la dosis inicial
1997 (1)	Amoxicilina 2 g oralmente 1 hora antes del procedimiento

IM indica intramuscular

* Estos regímenes fueron para adultos y representaban el régimen inicial listado en cada versión de las recomendaciones. En algunas versiones, > 1 régimen fue incluido.

primera vez un documento dedicado completamente a la profilaxis de EI y reconoció la importancia de los *enterococos* después de procedimientos en los tractos GI o GU.⁹ Las recomendaciones revisadas publicadas en 1972 por primera vez recibieron el respaldo de la American Dental Association (ADA) y enfatizaron la importancia de mantener una buena higiene oral.¹⁰ Esta versión introdujo una recomendación de ampicilina en pacientes sometidos a procedimientos del tracto GI o GU. Las revisiones de 1977 categorizaron ambos, pacientes y procedimientos en grupos de alto y de bajo riesgo.¹¹ Esto resultó en tablas complejas con muchos pies de página. Las recomendaciones de 1984 intentaron simplificar los regímenes profilácticos, proporcionando listas claras de procedimientos para los cuales la profilaxis era o no recomendada y redujo la profilaxis pos-procedimiento para procedimientos dentales o de los tractos GI y GU a únicamente 1 dosis oral o parenteral.¹² En 1990 una lista más completa de condiciones cardíacas y de procedimientos dentales o quirúrgicos para los cuales se recomendaba o no la profilaxis fue elaborada.¹³ Estas recomendaciones previas reconocieron los riesgos médico-legales potenciales asociados con la profilaxis de EI y sugi-

reron que las recomendaciones fueran orientadas para servir como guía clínica y no como un estándar de atención establecido. El documento más reciente de la AHA sobre profilaxis de EI fue publicado en 1997.¹ El documento de 1997 estratificó las condiciones cardíacas en categorías de riesgo alto, moderado y bajo (riesgo insignificante) y no recomendó la profilaxis para el grupo de bajo riesgo.¹ Una lista todavía más detallada de procedimientos dentales, respiratorios y del tracto GI y GU para los cuales la profilaxis estaba o no recomendada fue elaborada. El documento de 1997 fue notable por su reconocimiento que la mayoría de los casos de EI no eran atribuibles a un procedimiento invasivo, sino que eran el resultado de bacteremias que ocurrían aleatoriamente por las actividades diarias rutinarias, y porque reconoció acerca de las fallas de la profilaxis de EI.

Sustento para revisar el documento de 1997

Es claro por la cronología anterior que las guías de la AHA para la profilaxis de la EI han estado en un proceso de evolución por más de 50 años. El sustento para la

profilaxis se basó principalmente en opiniones de expertos acerca de lo que parecía ser un intento racional y prudente para prevenir una infección que pone en riesgo la vida. Para calificar las recomendaciones se tomó como base el sistema de calificación de la evidencia del ACC y AHA Task Force on Practice Guidelines; las recomendaciones en los documentos de la AHA publicadas durante los pasados cincuenta años podrían ser Clase IIB, LOE C. En consecuencia la base para las recomendaciones para la profilaxis de EI no fue bien establecida y la calidad de la evidencia se limitó a unos cuantos estudios de casos controlados o fue basada en opinión de expertos, experiencia clínica y estudios descriptivos que utilizaron medidas sustitutas de riesgo.

Con los años, otras sociedades internacionales han publicado recomendaciones y guías para la prevención de la EI.^{14,15} Recientemente, la British Society for Antimicrobial Chemotherapy publicó nuevas recomendaciones para la profilaxis de la EI.¹⁵ Este grupo ahora recomienda la profilaxis antes de procedimientos dentales, únicamente para pacientes quienes tienen antecedentes de EI o quienes han tenido reemplazo de válvula cardíaca o se les han realizado conductos o circuitos pulmonares quirúrgicamente.

Los principios subyacentes fundamentales que motivaron la formulación de las Guías de la AHA y de los 9 documentos previos de la AHA fueron los siguientes: (1) EI es una enfermedad poco frecuente pero que pone en peligro la vida, y la prevención es preferible al tratamiento de una infección establecida; (2) ciertas condiciones cardíacas subyacentes predisponen a la EI; (3) la bacteremia con organismos que se sabe causan EI ocurre comúnmente en asociación con procedimientos invasivos den-

tales o del tracto GI o GU; (4) la profilaxis antimicrobiana ha probado que es efectiva para la prevención de EI experimental en animales; (5) la profilaxis antimicrobiana se consideró que era efectiva en humanos para la prevención de EI asociada con procedimientos dentales o del tracto GI y GU. El Comité considera que de estos cinco principios básicos, los primeros 4 son válidos y no han cambiado en los últimos 30 años. Numerosas publicaciones han cuestionado la validez del quinto principio y sugerido la revisión de las Guías, primariamente por las razones que se muestran en el cuadro II.

Otra razón que motivó al Comité a revisar el documento de 1997 fue que durante los pasados 50 años, las Guías de la AHA para la prevención de EI se tornaron muy complicadas, resultando difícil para los pacientes y los profesionales de la salud el interpretar o recordar detalles específicos y que contenían ambigüedades y algunas inconsistencias en las recomendaciones. La decisión de revisar sustancialmente el documento de 1997 no se tomó a la ligera. El actual documento revisado no está basado en los resultados de un estudio único, sino en la evidencia derivada de numerosos estudios publicados en las pasadas 2 décadas. El Comité buscó construir las presentes recomendaciones de forma que respondieran al mejor interés de los pacientes y de los proveedores, que fueran razonables y prudentes y que representaran las conclusiones de los estudios publicados, y del conocimiento colectivo de muchos expertos en EI y de sociedades nacionales e internacionales relevantes.

Consecuencias potenciales de cambios sustantivos en las recomendaciones

Los cambios sustantivos en las recomendaciones podrían: (1) violar las expectativas y patrones de práctica tradicionales; (2) hacer a pocos pacientes elegibles para profilaxis de EI; (3) reducir las quejas de mala práctica relacionadas a la profilaxis de EI; (4) estimular estudios prospectivos sobre profilaxis de EI. El Comité y los otros¹⁶ reconocieron que los cambios sustantivos en las guías de profilaxis de EI podrían violar las expectativas tradicionales y los patrones de prácticas de los pacientes y de los proveedores de salud. El Comité reconoce que estas nuevas recomendaciones pueden causar preocupación entre los pacientes, quienes previamente han recibido profilaxis de antibióticos para prevenir EI antes de procedimientos dentales o de otro tipo y que ahora son advertidos que tal profilaxis era innecesaria. El cuadro II incluye los principales puntos que pueden ser útiles para los clínicos en reeducar a sus pacientes acerca de estos cambios. La recomendación de dichos cambios demanda diligencia y análisis crítico. Durante 50 años, desde la publicación de las primeras Guías de la AHA

Cuadro II. Razones primarias para la revisión de las Guías para la profilaxis de EI.
La EI es muy probable que resulte de exposición frecuente a bacteremias aleatorias asociadas con las actividades de la vida diaria más que de bacteremia causada por procedimientos dentales, del tracto GI o GU
La profilaxis puede prevenir un número verdaderamente pequeño de casos de EI en individuos sometidos a procedimientos dentales, del tracto GI o GU
El riesgo de eventos adversos asociados a los antibióticos excede el beneficio, si es que hay alguno, de la terapia antibiótica profiláctica
El mantenimiento de la salud oral y de la higiene puede reducir la incidencia de bacteremia de las actividades diarias y es más importante que los antibióticos profilácticos para procedimientos dentales para reducir el riesgo de EI

sobre la prevención de EI,⁶ los pacientes y los proveedores de salud asumieron que los antibióticos administrados en asociación con un procedimiento que producía bacteremia prevenían efectivamente la EI en pacientes con factores de riesgo cardiacos subyacentes. Los pacientes fueron educados acerca de los procedimientos que producían bacteremia y de los factores de riesgo para EI, y esperaban recibir profilaxis con antibióticos; los profesionales de la salud, especialmente los dentistas se esperaba que los administraran. Los pacientes con condiciones cardiacas subyacentes con riesgo de por vida de adquirir la EI tales como el prolapsio de válvula mitral (PVM) tuvieron la sensación de re-aseguramiento y confort de que los antibióticos que se les administraron en asociación con un procedimiento dental fueron efectivos y usualmente seguros para prevenir la EI. Los profesionales de la salud, especialmente los dentistas, se sintieron obligados y con la responsabilidad profesional y legal de proteger a sus pacientes de una EI que podría resultar derivada de algún procedimiento.

Sobre la base de las recomendaciones en este documento revisado, un número sustancialmente menor de pacientes serán candidatos para profilaxis de EI.

Los casos de EI ya sea temporal o remotamente asociados con un procedimiento invasivo, especialmente un procedimiento dental, han sido frecuentemente motivo de quejas por mala práctica contra profesionales de la salud. A diferencia de muchas otras infecciones por las cuales hay evidencia concluyente para su eficacia de terapia preventiva, la prevención de EI no es una ciencia precisa. Debido a que las Guías de la AHA publicadas previamente para la prevención de EI tenían ambigüedades e inconsistencias y a menudo estaban sustentadas en una mínima cantidad de datos publicados o en opinión de expertos, fueron sujetas a interpretaciones conflictivas entre los pacientes, los profesionales de salud y el sistema legal, acerca de la elegibilidad de los pacientes para la profilaxis y si los proveedores de salud se habían apegado estrictamente a las recomendaciones de la AHA para profilaxis.

Este documento está orientado a identificar cuál, si es que existe, algún paciente que se pueda beneficiar de la profilaxis de EI y para definir en la medida de lo posible, cuáles procedimientos dentales deben tener profilaxis en este selecto grupo de pacientes.

En congruencia, el Comité espera que este documento resulte de mayor claridad para los pacientes, los profesionales de la salud y los consultores.

El Comité considera que las recomendaciones para la profilaxis de EI deben ser basadas en evidencia. Un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y con grupo placebo para evaluar la eficacia de la profilaxis de EI en pacientes sometidos a procedimientos den-

tes o del tracto GI o GU no ha sido realizado. Dicho estudio requerirá una gran cantidad de pacientes por grupo de tratamiento y la estandarización de procedimientos invasivos específicos y de la población de pacientes. Este tipo de estudio podría ser necesario para responder definitivamente a los antiguos cuestionamientos no resueltos acerca de la eficacia en la profilaxis de la EI. El Comité espera que este documento revisado estimule estudios adicionales acerca de la prevención de EI. Los datos que en el futuro se publiquen serán cuidadosamente revisados por la AHA a través del Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee y por otras Sociedades. Las revisiones adicionales al presente documento serán basadas únicamente en estudios relevantes.

Patogénesis de la endocarditis infecciosa

El desarrollo de EI es el resultado neto de la compleja interacción entre el patógeno en el torrente sanguíneo con las moléculas matriz y las plaquetas en los sitios de daño celular endocárdico. Adicionalmente, muchas de las manifestaciones clínicas de EIemanan de la respuesta inmune del huésped al microorganismo infeccioso. La siguiente secuencia de eventos se considera que resulta en EI: formación de endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) en la superficie de la válvula cardiaca o en un lugar en donde el daño endotelial ocurre, bacteremia, adherencia de las bacterias en el torrente sanguíneo a ETNB y proliferación de las bacterias.

Formación del ETNB

El flujo sanguíneo turbulento producido por ciertos tipos de enfermedad cardiaca congénita o adquirida, tal como el flujo de una cámara de alta presión a una de baja presión o a través de un orificio reducido en su luz, traumatiza el endotelio. Esto crea una predisposición para el depósito de plaquetas y de fibrina en la superficie del endotelio, lo que resulta en ETNB. La invasión de especies microbianas al torrente sanguíneo, que tienen el potencial patogénico de colonizar el sitio, pueden dar como resultado EI.

Bacteremia transitoria

Las superficies mucosas están pobladas por una densa microflora endógena. El trauma a la superficie mucosa, particularmente las grietas alrededor de los dientes y en la orofaringe, tracto GI, uretra y vagina, liberan muchas diferentes especies microbianas en forma transitoria al torrente circulatorio. La bacteremia transitoria causada por estreptococos del grupo *viridans* y de otra microflora oral ocurre comúnmente en asociación con extracciones

dentales u otros procedimientos dentales y con las actividades de la rutina diaria. Aunque controversial, la frecuencia e intensidad de las bacteremias resultantes se cree que están relacionadas a la naturaleza y magnitud del trauma de los tejidos, la densidad de la flora microbiana y el grado de inflamación o infección en el sitio del trauma. Las especies microbianas que entran en la circulación dependen de la peculiar microflora endógena que coloniza el sitio traumatizado en particular.

Adherencia bacteriana

La capacidad de distintas especies microbianas para adherirse a sitios específicos determina la localización anatómica de la infección causada por estos microorganismos. Los mediadores de la adherencia bacteriana sirven como factores de virulencia en la patogénesis de la EI. Numerosos componentes de la superficie bacteriana presentes en los estreptococos, estafilococos y enterococos han sido identificados en modelos animales de endocarditis experimental que funcionan como adhesinas. Algunos estreptococos del grupo *viridans* contienen una proteína FimA que es un receptor lipoproteico antígeno I (LraI) que sirve como una adhesina mayor a la matriz de fibrina de las plaquetas del ETBN.¹⁷ Las adhesinas estafilocócicas funcionan en al menos dos formas, en una los componentes de la superficie microbiana reconocen las moléculas de la matriz adhesiva y facilitan la adhesión del estafilococo a las proteínas matriz extracelulares humanas y a los dispositivos médicos que se cubren con la matriz de proteínas después de la implantación. En la otra, las estructuras bacterianas extracelulares contribuyen a la formación de una biopelícula que se forma en las superficies de los dispositivos médicos implantados. En ambos casos, las adhesinas estafilocócicas son importantes factores de virulencia.

Ambos, FimA y las adhesinas estafilocócicas son inmunogénicas en infecciones experimentales. Las vacunas preparadas contra FimA y las adhesinas estafilocócicas proporcionan cierto efecto protector en la endocarditis experimental causada por estreptococos del grupo *viridans* y por estafilococos.^{18,19} Los resultados de estos estudios experimentales son muy intigrantes, porque el desarrollo de juna vacuna efectiva para uso en humanos para prevenir EI del grupo *viridans* o estafilococos sería de mayor importancia .

Proliferación de las bacterias en la vegetación

Los microorganismos adherentes a la vegetación estimulan un mayor depósito de fibrina y de plaquetas en la superficie. Dentro de este foco separado, el microorganismo enterrado se multiplica tan rápidamente como las bacte-

rias en los cultivos para alcanzar sus máximas densidades microbianas de 10^8 a 10^{11} unidades formadoras de colonias por gramo de vegetación dentro de un periodo corto en el lado izquierdo del corazón; aparentemente no inhibidas por las defensas del huésped en las lesiones del lado izquierdo. Las vegetaciones del lado derecho tienen menores densidades bacterianas, que pueden ser la consecuencia de la actividad de los mecanismos de defensa del huésped, tales como la actividad polimorfonuclear o las proteínas antibacterianas derivadas de las plaquetas. Más del 90% de los microorganismos en las vegetaciones maduras valvulares del lado izquierdo o derecho son metabólicamente inactivas más que estar en una fase de crecimiento activo, y de esta forma tienen una menor reactividad a los efectos bactericidas de los antibióticos.²⁰

Racionalidad a favor y en contra de la profilaxis de EI

Antecedentes históricos

Los estreptococos *viridans* son parte de la flora normal de la piel, oral, respiratoria y del tracto GI y causan al menos el 50% de los casos de EI valvular nativa adquirida en la comunidad, no asociadas con utilización de drogas intravenosas.²¹ Hace más de un siglo, la cavidad oral fue reconocida como una fuente potencial de bacteremia que causa la EI debida al grupo de estreptococo *viridans*. En 1885, Osler²² notó una asociación entre la bacteremia debida a cirugía y la EI. Okell y Elliot²³ reportaron en 1935 que 11% de los pacientes con higiene oral deficiente tenían cultivos sanguíneos positivos para estreptococo *viridans* y que 61% de los pacientes tenían bacteremia por estreptococo *viridans* con la extracción dental.

Como resultado de esos estudios iniciales y de estudios subsecuentes durante los pasados 50 años, las Guías de la AHA recomendaron profilaxis antimicrobiana para prevenir la EI en pacientes con condiciones cardíacas subyacentes que hubieran sido sometidos a procedimientos que causan bacteremia sobre la base de los siguientes factores: (1) Bacteremia causa endocarditis; (2) los estreptococos *viridans* son parte normal de la flora oral y los enterococos son parte de la flora normal de los tráctos GI y GU; (3) esos microorganismos usualmente fueron susceptibles a los antibióticos recomendados para profilaxis; (4) la profilaxis con antibióticos previene la endocarditis experimental en animales causada por estreptococo *viridans* o por enterococos; (5) un gran número de reportes de casos deficientemente documentados implicaban un procedimiento dental como causa de EI; (6) en algunos casos, hubo una relación temporal entre un procedimiento dental y el inicio de los síntomas de EI; (7) el conocimiento de que la bacteremia causada por es-

treptococo *viridans* está asociada con procedimientos dentales existe; (8) el riesgo de reacciones adversas significativas a un antibiótico es bajo en un paciente individual; y (9) la morbilidad y mortalidad por EI son altas. La mayoría de estos factores permanecen válidos, pero colectivamente no compensan por la falta de datos publicados que demuestran el beneficio de la profilaxis.

Procedimientos dentales causantes de bacteremia

La gran mayoría de los estudios publicados se han enfocado en procedimientos dentales como causa de EI y el uso de antibióticos profilácticos para prevenir la EI en pacientes de riesgo. Existen pocos datos acerca del riesgo de o prevención de EI asociada con procedimientos del tracto GI o GU. En respuesta a esto, el Comité realizó un análisis crítico de los datos publicados en el contexto de la racionalidad histórica para recomendar la profilaxis con antibióticos para EI antes de un procedimiento dental. Se consideraron los siguientes factores: (1) Frecuencia, naturaleza, magnitud y duración de la bacteremia asociada con procedimientos dentales; (2) impacto de la enfermedad dental, higiene oral y tipo de procedimiento dental en la bacteremia; (3) impacto de la profilaxis con antibióticos sobre la bacteremia debida al procedimiento dental; y (4) la exposición en el tiempo de la frecuencia de ocurrencia de la bacteremia de actividades rutinarias comparadas con la bacteremia de distintos procedimientos dentales.

Frecuencia, naturaleza, magnitud y duración de la bacteremia asociada con un procedimiento dental

La bacteremia transitoria es común con la manipulación de los dientes y tejidos periodontales y hay una amplia variación en las frecuencias reportadas de bacteremia en pacientes sometidos a procedimientos dentales: extracción dental (10 a 100%), cirugía periodontal (36 a 88%); remoción de placa dental y de cálculo periodontal (8 a 80%), limpieza dental (hasta 40%) colocación de dique de goma/cuñas para procedimientos dentales (9 a 32%) y procedimientos de endodoncia (hasta 20%).²⁴⁻³⁰ La bacteremia transitoria también ocurre frecuentemente durante las actividades de la vida diaria no relacionadas a un procedimiento dental, tales como cepillarse los dientes o utilizar hilo dental (20 a 68%), uso de palillos de madera (20 a 40%) utilización de dispositivos de irrigación de agua (7 a 50%) y masticar los alimentos (7 a 51%).^{26-29,31-36} Considerando que la persona promedio que vive en los Estados Unidos tiene menos de 2 visitas por año al dentista, la frecuencia de bacteremia de las actividades de la vida diaria es mucho mayor.

Ha habido un foco desproporcionado en la frecuencia de bacteremia asociada con procedimientos dentales más que con las especies de bacteria recuperadas de los cultivos sanguíneos. Los estudios sugieren que más de 700 especies de bacterias, incluyendo microorganismos aeróbicos y anaeróbicos Gram-positivos y Gram-negativos, pueden ser identificados en la cavidad oral humana, particularmente en los dientes y en los intersticios gingivales.^{24,37-40} Aproximadamente 30% de la flora de los intersticios gingivales son estreptococos, predominantemente del grupo *viridans*. De más de 100 especies bacterianas orales recuperadas de los cultivos sanguíneos después de procedimientos dentales, las más prevalentes son los estreptococos *viridans*, es la causa microbiológica más común de la EI valvular nativa adquirida en la comunidad en usuarios de drogas no-intravenosas.²¹ En bocas sanas, una delgada superficie del epitelio de la mucosa previene a bacterias potencialmente patogénicas de entrar en el torrente sanguíneo y en el sistema linfático. Los microorganismos anaerobios son comúnmente responsables de enfermedad periodontal y frecuentemente entran en el torrente sanguíneo, pero raramente causan EI. Se han reportado menos de 120 casos.⁴¹ Los estreptococos *viridans* son antagonistas de los patógenos periodontales y predominan en bocas sanas y saludables.⁴²

Existen pocos estudios publicados acerca de la magnitud de bacteremia después de un procedimiento dental o de las actividades de la vida diaria y la mayoría de los datos publicados utilizan metodología microbiológica anticuada y a menudo no confiable.

No hay datos publicados que demuestren que una bacteremia de gran magnitud, comparada con una de menor magnitud es la que más probablemente cause EI en humanos. La magnitud de la bacteremia resultante de un procedimiento dental es relativamente baja (< 10^4 unidades formadoras de colonias de bacterias por mililitro) similares a lo que resulta de las actividades de la vida diaria y es menos de la que se utiliza para causar EI experimental en animales (10^6 a 10^8 unidades formadoras de colonias de bacterias por mililitro).^{20,43,44} Aunque la dosis infecciosa requerida para causar EI en humanos es desconocida, el número de microorganismos presentes en la sangre después de un procedimiento dental o asociado con las actividades de la vida diaria es bajo. Los casos de EI causadas por una bacteria oral, probablemente resulten de la exposición a una baja inoculación de bacterias en el torrente circulatorio que resultan de actividades de la vida diaria y no de un procedimiento dental. Adicionalmente, la gran mayoría de pacientes con EI no habían tenido un procedimiento dental en las dos semanas previas al inicio de los síntomas de EI.²⁻⁴

El rol de duración de la bacteremia en el riesgo de adquirir EI es incierto.^{45,46} Estudios iniciales reportaron que

los cultivos secuenciales de sangre fueron positivos hasta por 10 minutos después de la extracción dental y que el número de cultivos positivos de sangre disminuyó agudamente después de 10 a 30 minutos.^{24,45-51} Estudios más recientes apoyaron estos datos, pero reportaron un pequeño porcentaje de cultivos positivos de sangre de 30 a 60 minutos después de la extracción dental.^{43,52,53} Intuitivamente, parece lógico asumir que a mayor duración de la bacteremia, es mayor el riesgo de EI, pero no hay estudios publicados que apoyen este supuesto. Dada la preponderancia de los datos publicados, puede no haber diferencia clínicamente significativa en la frecuencia, naturaleza, magnitud y duración de la bacteremia asociada con los procedimientos dentales comparados con lo que resulta de las actividades de la vida diaria. De acuerdo a esto, es inconsistente recomendar profilaxis de EI para procedimientos dentales, pero no para estos mismos pacientes durante la realización de las actividades de la vida diaria. Tal recomendación para la profilaxis para las actividades de la vida diaria podría ser poco práctica y sin garantizar nada.

Impacto de la enfermedad dental, higiene oral y tipo de procedimiento dental en la bacteremia

Se asume que existe una relación entre la deficiente higiene oral, la extensión de la enfermedad dental y periodontal, el tipo de procedimiento dental y la frecuencia, naturaleza, magnitud y duración de la bacteremia, pero la relación que se presume es controversial.^{23,29,30,38,45,54-61} No obstante, la evidencia disponible apoya el énfasis en mantener buena higiene oral y erradicar la enfermedad dental para disminuir la frecuencia de bacteremia de las actividades de la vida diaria.^{45,56-58,62,63} En pacientes con higiene oral deficiente, la frecuencia de cultivos sanguíneos positivos inmediatamente antes de la extracción dental puede ser similar a la frecuencia después de la extracción.^{62,63}

Hace más de 80 años, se sugirió que la higiene oral deficiente y la enfermedad dental eran más importantes como causa de EI que los procedimientos dentales.⁶⁴ La mayoría de los estudios desde aquel tiempo se han enfocado a los riesgos de bacteremia asociada con procedimientos dentales. Por ejemplo, la extracción dental se considera como el procedimiento dental que más probablemente causa bacteremia, con una incidencia que varía de 10 a 100%.^{*} Sin embargo, otros numerosos procedimientos dentales han sido reportados como asociados con el riesgo de bacteremia que son similares a los resultantes de una extracción dental.[†] Una determinación precisa

del riesgo relativo de bacteremia que resulta de un procedimiento dental específico en pacientes con o sin enfermedad dental probablemente no es posible.^{27,72,73}

El sangrado a menudo ocurre durante un procedimiento dental en pacientes con o sin enfermedad periodontal. Las Guías previas de la AHA recomendaban profilaxis con antibióticos para procedimientos dentales en los cuales se anticipaba el sangrado, pero no para procedimientos para los cuales no se anticipaba sangrado.¹ Sin embargo, no hay datos que muestren que un sangrado visible durante un procedimiento dental es un predictor confiable de bacteremia.⁶² Estas ambigüedades en las Guías de la AHA previas causaron mayor incertidumbre entre los profesionales de la salud acerca de cuáles procedimientos dentales debían ser cubiertos con profilaxis.

Estos factores complicaron las recomendaciones en las Guías previas de la AHA acerca de la prevención de EI que sugerían profilaxis con antibióticos para algunos procedimientos dentales pero no para otros. Los datos publicados colectivamente sugieren que la gran mayoría de las visitas a los consultorios dentales resultaba en cierto grado de bacteremia; sin embargo no hay método basado en evidencia para decidir cuáles procedimientos requieren profilaxis, porque no hay datos que muestren que la incidencia, magnitud o duración de la bacteremia de algún procedimiento dental incrementa el riesgo de EI. En consecuencia, no es claro cuáles procedimientos dentales son más o menos probables de causar bacteremia transitoria o resultar en una bacteremia de gran magnitud que la que resulta de actividades de la vida diaria tales como masticar comida, cepillarse los dientes o utilizar el hilo dental.

En pacientes con condiciones cardíacas subyacentes, la terapia permanente con antibióticos no se recomienda para prevenir la EI que podría resultar de bacteremias asociadas con actividades de la vida diaria.⁵ En pacientes con enfermedad dental, se enfoca acerca de la frecuencia de la bacteremia Guías de la AHA para la prevención de EI han resultado en un sobreénfasis en la profilaxis con antibióticos y en un subénfasis en mantener una buena higiene oral y acceder a cuidado dental rutinario, los cuales son probablemente más importantes en reducir el riesgo permanente de por vida de EI que la administración de antibióticos profilácticos para un procedimiento dental. Sin embargo, no hay estudios observacionales o controlados que apoyen esta afirmación.

Impacto de la terapia con antibióticos en la bacteremia, secundaria a un procedimiento dental

La capacidad de la terapia con antibióticos para prevenir o reducir la frecuencia, magnitud o duración de la bacteremia asociada con un procedimiento dental es contro-

* Referencias 23, 24, 27, 29, 45, 48, 52, 54, 57 y 65-67.

† Referencias 27, 28, 47, 51, 54, 56, 58, y 68-71.

versial.^{24,74} Algunos estudios reportaron que los antibióticos administrados antes de un procedimiento dental reducen la frecuencia, naturaleza y/o duración de la bacteremia,^{53,75,76} mientras otros no.^{24,66,77,78} Estudios recientes sugieren que la terapia con amoxicilina tiene un impacto estadísticamente significativo en reducir la incidencia, naturaleza y duración de la bacteremia de procedimientos dentales, pero no elimina la bacteremia.^{52,53,76} Sin embargo, no hay datos que muestren que tal reducción como resultado de la terapia con amoxicilina reduce el riesgo de o previene la EI. Hall y colaboradores⁷⁸ reportaron que ni la penicilina V ni la terapia con amoxicilina fueron efectivas en reducir la frecuencia de bacteremia comparada con sujetos del grupo control sin tratamiento. En pacientes sometidos a extracción dental, la terapia con penicilina o ampicilina, comparada con placebo, disminuyó el porcentaje de estreptococos *viridans* y de anaerobios en cultivo, pero no hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con cultivos positivos después de 10 minutos de la extracción dental.^{24,66} En un estudio separado, Hall y colaboradores⁷⁷ reportaron que los pacientes tratados con cefaclor no tuvieron una reducción en la bacteremia posprocedimiento, comparado con los sujetos control que no recibieron tratamiento. Dos estudios publicaron resultados contradictorios, mostrando reducción de la bacteremia posprocedimiento con eritromicina en uno,⁷⁵ pero falta de eficacia para la eritromicina o clindamicina en el otro.⁷⁸ Finalmente, los resultados son contradictorios en relación a la eficacia del uso de antisépticos tópicos en reducir la frecuencia de bacteremia asociada a procedimientos dentales, pero la preponderancia de la evidencia sugiere que no hay un beneficio claro. Un estudio reportó que los enjuagues bucales con clorhexidina y con yodopovidona fueron efectivos,⁷⁹ mientras otros no mostraron beneficio estadísticamente significativo.^{52,80} Los enjuagues antisépticos tópicos no penetran más allá de 3 mm en la bolsa periodontal y por tanto no alcanzan las áreas de tejido ulcerado en donde las bacterias más a menudo acceden al torrente circulatorio. En base a estos datos, es improbable que los antisépticos tópicos sean efectivos en reducir significativamente la frecuencia, magnitud y duración de la bacteremia asociada con un procedimiento dental.

Riesgo acumulado en el tiempo de bacteremia de actividades de la vida diaria en comparación con la bacteremia de un procedimiento dental

Guntheroth⁸¹ estimó una exposición acumulada de 5,370 minutos de bacteremia en un periodo de 1 mes en pacientes déntulos, resultante de bacteremia aleatoria derivada

de masticar alimentos y de medidas de higiene oral, como cepillarse los dientes o utilizar el hilo dental, y la comparó con la duración de bacteremia de 6 a 30 minutos asociada con la extracción de un diente. Roberts⁶² estimó que cepillándose los dientes 2 veces diariamente por un año tenía 154,000 veces mayor riesgo de exposición a bacteremia que el resultante de la extracción de un diente. La exposición acumulada durante un año a bacteremia de las actividades de la vida diaria puede ser tan alta como 5.6 millones de veces más que la resultante de la extracción de una pieza dental, procedimiento dental que más probablemente se ha reportado que causa bacteremia.⁶²

Existen datos para la duración de la bacteremia de la extracción de una pieza dentaria, y es posible estimar la exposición anual acumulada de procedimientos dentales para el individuo promedio. Sin embargo, los cálculos para la incidencia, naturaleza y duración de la bacteremia de las actividades de la vida diaria son en el mejor de los casos, estimados gruesos, y por tanto no es posible comparar con precisión la duración acumulada anual o mensual de exposición a bacteremia a partir de procedimientos dentales en comparación con las actividades de la vida diaria. No obstante, aun si los estimados de bacteremia a partir de las actividades de la vida diaria están fuera por un factor de 1,000, es probable que la frecuencia y duración acumulada de la exposición a bacteremia a partir de los eventos rutinarios diarios durante 1 año sean mucho mayores que los resultantes de procedimientos dentales.

Resultados de estudios clínicos de profilaxis de EI para procedimientos dentales

No existen estudios controlados por placebo, aleatorizados y prospectivos acerca de la eficacia de profilaxis con antibióticos para prevenir la EI en pacientes sometidos a procedimientos dentales. Los datos publicados de estudios de casos y controles retrospectivos o prospectivos son limitados por los siguientes factores: (1) La baja incidencia de EI, que requiere un gran número de pacientes por cohorte para lograr la significancia estadística; (2) la amplia variación en los tipos y severidad de las condiciones cardíacas subyacentes, lo que requeriría un gran número de pacientes con sujetos control pareados específicamente para cada condición cardiaca; y (3) la gran variedad de procedimientos dentales invasivos y de estados de enfermedad dental, lo que haría muy difícil estandarizar para los grupos control. Estas y otras limitaciones complican la interpretación de los resultados de los estudios publicados acerca de la eficacia de la profilaxis de EI en pacientes sometidos a procedimientos dentales.

Aunque algunos estudios retrospectivos sugieren que hay un beneficio de la profilaxis, estos estudios fueron

pequeños en tamaño y reportaron insuficientes datos clínicos. Además, en un número de casos, el periodo de incubación entre el procedimiento dental y el inicio de los síntomas de EI fue prolongado.^{80,82-84}

Van der Meer y colegas⁸⁵ publicaron un estudio de procedimientos dentales en Holanda y la eficacia de la profilaxis con antibióticos para prevenir EI en pacientes con válvulas cardiacas nativas o prostéticas. Ellos concluyeron que los procedimientos dentales u otros procedimientos probablemente causaban únicamente una pequeña fracción de casos de EI y que la profilaxis podría prevenir únicamente a un pequeño número de casos, aun cuando fuera 100% efectiva. Estos mismos autores⁸⁶ realizaron un estudio de casos controlados de 2 años de duración. Entre los pacientes para quienes la profilaxis fue recomendada, 5 de 20 casos de EI ocurrieron a pesar de recibir profilaxis con antibióticos. Los autores concluyeron que la profilaxis no fue efectiva. En un estudio separado,⁸⁷ estos autores reportaron un conocimiento deficiente acerca de las recomendaciones para la profilaxis entre los pacientes y los profesionales de la salud.

Strom y colaboradores² evaluaron la profilaxis dental y los factores de riesgo cardiacos en un estudio de casos controlados multicéntrico. Estos autores reportaron que la MVP, la enfermedad cardiaca congénita (ECC), la enfermedad cardiaca reumática (ECR) y la cirugía previa de válvula cardiaca, eran factores de riesgo para el desarrollo de EI. En dicho estudio, los sujetos control sin EI fue más probable que fueran sometidos a un procedimiento dental, que lo fueran los casos de EI ($P = 0.03$). Los autores concluyeron que el tratamiento dental no fue un factor de riesgo para EI, aun en pacientes con enfermedad cardiaca valvular y que pocos casos de EI podrían ser prevenidos con profilaxis, aun si ésta fuera 100% efectiva.

Estos estudios son congruentes con un estudio francés recientemente publicado acerca del riesgo estimado de EI en adultos con condiciones cardiacas predisponentes quienes fueron sometidos a procedimientos dentales con o sin profilaxis con antibióticos.⁸⁸ Estos autores concluyeron que «un gran número de dosis profilácticas sería necesario para prevenir un número muy reducido de casos de EI».

Riesgo absoluto de EI resultante de un procedimiento dental

No hay datos publicados que determinen exactamente el riesgo absoluto de EI que resulta de un procedimiento dental. Un estudio reportó que 10 a 20% de los pacientes con EI causada por flora oral, fueron sometidos a un procedimiento dental precedente (dentro de 30 a 180 días del inicio).⁸⁵ La evidencia que vincula a la bacteremia asociada con un procedimiento dental con EI es en

gran medida circunstancial, y el número de casos relacionados con un procedimiento dental está sobreestimado por un gran número de razones. Durante 60 años, importantes líderes de opinión en medicina sugirieron un vínculo entre los procedimientos dentales causantes de bacteremia y la EI,²³ y por 50 años, la AHA publicó regularmente Guías actualizadas que enfatizaban la asociación entre procedimientos dentales y EI y recomendaron antibióticos como profilaxis.¹ Adicionalmente, los procedimientos dentales que producen bacteremia son comunes; es estimado que al menos 50% de la población de los Estados Unidos visita al dentista al menos una vez al año. Además, hay numerosos reportes de casos deficientemente documentados que implican a procedimientos dentales asociados con el desarrollo de EI, pero estos reportes no prueban una relación causal directa. Aun en el evento de una cercana relación temporal entre un procedimiento dental y la EI, no es posible determinar con certidumbre si la bacteremia que causó la EI se originó del procedimiento dental o de una bacteremia que ocurrió aleatoriamente como un resultado de las actividades de la vida diaria en el mismo periodo. Muchos reportes de casos y revisiones han incluido casos con un procedimiento dental precedente remoto, a menudo de 3 a 6 meses antes del diagnóstico de EI. Los estudios sugieren que el tiempo entre la bacteremia y el inicio de los síntomas de EI es usualmente de 7 a 14 días para los estreptococos *viridans* o los enterococos. Los reportes señalan que 78% de los casos de EI ocurren dentro de 7 días de bacteremia y 85% dentro de 14 días.⁸⁹ Aunque el límite de tiempo superior no es conocido, es probable que muchos casos de EI con períodos de incubación mayores de 2 semanas después de un procedimiento dental, fueron incorrectamente atribuidos al procedimiento. Estos y otros factores han motivado a una conciencia incrementada entre los pacientes y los profesionales de la salud acerca de la posible asociación entre los procedimientos dentales y la EI, lo que probablemente ha motivado a un sustancial sobre-reporto de los casos atribuibles a procedimientos dentales.

Aunque el riesgo absoluto de EI de un procedimiento dental es imposible de medir con precisión, los mejores estimados disponibles son los siguientes: si un tratamiento dental causa 1% de todos los casos anuales de EI debida a estreptococo *viridans* en los Estados Unidos, el riesgo total en la población general se estima que sea tan bajo como de 1 caso de EI por 14 millones de procedimientos dentales.^{41,90,91} Las tasas de riesgo absoluto estimado para EI de un procedimiento dental en pacientes con condiciones cardiacas subyacentes se describen a continuación: MVP 2 por 1.1 millones de procedimientos; ECC, 1 por 475,000; ECR, 1 por 142,000; presencia de una válvula cardiaca prostética, 1 por 114,000; y EI pre-

via, 1 por 95,000 procedimientos dentales.^{41,91} Aunque estos cálculos de riesgo son estimados, es probable que el número de casos de EI que resulta de un procedimiento sea excesivamente menor. De esta forma, el número de casos que podrían ser prevenidos por profilaxis con antibióticos, aun cuando ésta sea 100% efectiva, será similarmente pequeño. Uno podría no esperar que la profilaxis con antibióticos tenga casi el 100% de efectividad, aunque esto pueda atribuirse a la naturaleza de los organismos y la elección del antibiótico.

Riesgo de reacciones adversas y costo-efectividad de la terapia profiláctica

Las reacciones adversas no-fatales tales como rash, diarrea y síntomas gastrointestinales, ocurren comúnmente con la utilización de antimicrobianos; sin embargo, la terapia de dosis única se recomienda para profilaxis dental y estas reacciones adversas comunes usualmente no son severas y autolimitadas. Las reacciones anafilácticas fatales se estima que ocurren en 15 a 25 individuos por cada millón de pacientes que reciben una dosis de penicilina.^{92,93} Entre los pacientes con uso previo de penicilina, 36% de las fatalidades de anafilaxia ocurrieron en aquéllos con alergia conocida a la penicilina en comparación con el 64% de fatalidades entre aquellos que no tenían historia previa de alergia a la penicilina.⁹⁴ Estos cálculos son las mejores estimaciones gruesas y pueden sobreestimar el verdadero riesgo de muerte causado por anafilaxis fatal de la administración de penicilina. Están basadas en revisiones retrospectivas o en encuestas a pacientes o en recordatorios de los profesionales de la salud. Los estudios prospectivos son necesarios para determinar con precisión el riesgo de anafilaxis fatal resultante de la administración de penicilina.

Por 50 años, la AHA ha recomendado la penicilina como la elección preferida para profilaxis dental para EI. Durante estos 50 años, el Comité no ha sido informado acerca de algún caso reportado a la AHA de anafilaxis fatal resultante de la administración de una penicilina recomendada en las Guías de la AHA para la profilaxis de EI. El Comité considera que una dosis única de amoxicilina o ampicilina es segura y es el agente profiláctico preferido para individuos que no tienen un antecedente de reacción de hipersensibilidad tipo I a la penicilina, tales como anafilaxis, urticaria o angioedema. La anafilaxis fatal de una cefalosporina se estima que es menos común que para la penicilina, de aproximadamente 1 caso por 1 millón de pacientes.⁹⁵ Las reacciones fatales a una dosis única de un macrólido o clindamicina son extremadamente raras.^{96,97} Ha habido solamente el reporte de un caso documentado de colitis por *Clostridium difficile* después de una dosis profiláctica única de clindamicina.⁹⁸

Resumen

Aunque durante largo tiempo se ha considerado que los procedimientos dentales pueden causar EI en pacientes con factores de riesgo cardiacos subyacentes y que la profilaxis con antibióticos es efectiva, la evidencia científica no apoya estos supuestos. La evidencia colectiva publicada sugiere que del número total de casos de EI que ocurren anualmente, es probable que una cantidad excesivamente pequeña de casos sean causados por procedimientos dentales que producen bacteremia. En relación con ello, solamente un número extremadamente pequeño de casos de EI podrían ser prevenidos por profilaxis con antibióticos aun si ésta fuera 100% efectiva. La gran mayoría de los casos de EI causados por microflora oral, muy probablemente resultan de bacteremias aleatorias causadas por actividades de la vida diaria, tales como masticar alimentos, cepillarse los dientes, utilizar el hilo dental, uso de palillos, utilización de irrigadores de agua y otras actividades. La presencia de enfermedad dental puede incrementar el riesgo de bacteremia asociada con estas actividades rutinarias. Debe haber un cambio en el énfasis que se aleje del foco en los procedimientos dentales y la profilaxis con antibióticos hacia un gran énfasis en mejorar el acceso a cuidados dentales y a salud oral en pacientes con condiciones cardíacas subyacentes asociadas con el más alto riesgo de resultados adversos de la EI y de aquellas condiciones que predisponen para la adquisición de EI.

Condiciones cardíacas y endocarditis

Las guías previas de la AHA categorizaron las condiciones cardíacas subyacentes asociadas con el riesgo de EI como aquéllas con alto riesgo, riesgo moderado y riesgo menor y recomendaban la profilaxis para pacientes en las categorías de alto y moderado riesgo.¹ Para las actuales Guías en la prevención de EI, el Comité consideró 3 distintos aspectos: (1) ¿Cuáles condiciones cardíacas subyacentes de por vida tendrían la mayor predisposición a la adquisición de endocarditis? (2) ¿Cuáles condiciones cardíacas subyacentes están asociadas con el mayor riesgo de resultados adversos para endocarditis? (3) ¿Las recomendaciones para la profilaxis de EI deberían estar basadas en alguna o en ambas condiciones?

Condiciones cardíacas subyacentes de por vida que tienen la mayor predisposición a la adquisición de endocarditis

En el condado Olmsted, Minnesota, la incidencia de EI en adultos varía de 5 a 7 casos por 100,000 personas/año.⁹⁹ Esta incidencia ha permanecido estable durante las pasadas 4 décadas y es similar a la reportada en otros estu-

dios.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Previamente, ECR fue la más común condición subyacente que predisponía a la endocarditis, y RHD es aún común en países en desarrollo.⁹⁹ En países desarrollados, la frecuencia de ECR ha declinado y la ECR es ahora la condición subyacente más común en pacientes con endocarditis.¹⁰⁴

Pocos estudios publicados cuantifican el riesgo de por vida para la adquisición de EI asociada con una condición cardiaca subyacente específica. Steckelberg y Wilson⁹⁰ reportaron un riesgo de por vida de adquisición de EI, que varió de 5 por 100,000 pacientes año en la población general sin condiciones cardíacas conocidas a 2,160 por 100,000 pacientes-año quienes fueron sometidos a la reposición de una válvula cardíaca prostética infectada. En ese estudio⁹⁰ el riesgo de EI por 100,000 pacientes año fue de 4.6 en pacientes con MVP sin un murmullo cardíaco audible y 52 pacientes con MVP con murmullo audible de regurgitación mitral. Por 100,000 pacientes-año el riesgo de por vida (380 a 440) para RHD fue similar al de (308 a 383) para pacientes con una válvula cardíaca mecánica o bioprostética. Los riesgos de por vida más altos por 100,000 pacientes-año fueron como siguen: Cirugía de reemplazo de válvula cardíaca para EI nativa de válvula, 630; EI previa, 740; reemplazo de válvula prostética realizada en pacientes con endocarditis de válvula prostética 2,160. En un estudio independiente, el riesgo de EI por 100,000 pacientes-año fue de 271 en pacientes con estenosis aórtica congénita y 145 en pacientes con defecto ventricular septal.¹⁰⁵ En ese mismo estudio, el riesgo de EI antes del cierre del defecto ventricular septal fue más del doble que después de la cirugía. Aunque estos datos proporcionaron rangos útiles de riesgo en poblaciones grandes, es difícil de utilizarlos para definir con precisión el riesgo de por vida de adquisición de EI en un paciente individual con un factor de riesgo cardíaco subyacente específico. Esta dificultad está basada en parte al hecho de que cada condición individual cardíaca, tal como RHD o MVP, representan un amplio espectro de patologías de mínimas a severas y el riesgo de EI podría probablemente estar influida por la severidad de la enfermedad valvular.

CHD es otra condición subyacente con múltiples anomalías cardíacas diferentes que varían de la enfermedad cardíaca cianótica compleja relativamente menor a severa. Durante los pasados 25 años ha habido un uso creciente de distintas prótesis valvulares intracardiacas y circuitos intravasculares, injertos y otros dispositivos para reparar la enfermedad cardíaca valvular y CHD. La diversidad y naturaleza de estas prótesis y procedimientos probablemente representan diferentes niveles de riesgo para la adquisición de EI. Estos factores complican una evaluación adecuada del verdadero riesgo de por vida para la adquisición de EI en pacientes con una condición cardíaca subyacente.

Con base en los datos de Steckelberg y Wilson⁹¹ y otros,² es claro que las condiciones subyacentes mencionadas anteriormente representan un riesgo incrementado de por vida para la adquisición de EI comparada con individuos con condiciones cardíacas subyacentes no identificadas. Consecuentemente cuando se utilizaban las Guías anteriores de la AHA en la decisión para recomendar la profilaxis de EI para un paciente programado para ser sometido a un procedimiento dental, del tracto GI o GU, los profesionales de la salud fueron requeridos para apoyar sus decisiones en estudios basados en población con riesgo de adquirir EI que podrían ser o no relevantes para su paciente específico. Además, los proveedores tenían que ponderar la eficacia potencial de la profilaxis de EI en un paciente, quien podría ni necesitar ni beneficiarse de tal terapia contra el riesgo de una reacción adversa al antibiótico prescrito. Finalmente los profesionales de la salud tenían que considerar el riesgo médico-legal potencial de no prescribir la profilaxis para EI. Para procedimientos dentales hay un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la profilaxis para EI puede prevenir únicamente a un muy pequeño número de casos de EI, como se discutió en detalle previamente.

Condiciones cardíacas asociadas con el más alto riesgo de resultado adverso de endocarditis

Endocarditis, independientemente de la condición cardíaca subyacente es una enfermedad cardíaca seria que pone en riesgo la vida, y que siempre fue fatal en la era pre-antibiótica. Los avances en la terapia antimicrobiana, el reconocimiento temprano y el manejo de complicaciones de EI, y la mejoría en la tecnología quirúrgica han reducido la morbilidad y la mortalidad de EI. Numerosos factores comórbidos, tales como vejez, diabetes mellitus, condiciones inmunodeprimidas o terapia, y diálisis, pueden complicar la EI. Cada una de estas comorbilidades independientemente incrementa el riesgo de resultados adversos de EI, y a menudo ocurren de forma combinada, que en turno incrementan mayormente la morbilidad y mortalidad. Adicionalmente, puede haber consecuencias de largo plazo de EI, en el tiempo, la válvula cardíaca dañada por EI puede desarrollar deterioro funcional progresivo, lo que resulta en la necesidad de su reposición.

En EI nativa secundaria a estreptococo *viridans* o a enterococos, el espectro de la enfermedad puede variar de una infección relativamente benigna a una severa disfunción valvular, dehiscencia, insuficiencia cardíaca congestiva, eventos embólicos múltiples y muerte; sin embargo las condiciones subyacentes mostradas en el cuadro III virtualmente siempre tienen un mayor riesgo de

Cuadro III. Condiciones cardiacas asociadas con el riesgo más alto de resultado adverso para endocarditis para las cuales se recomienda la profilaxis para procedimientos dentales.
Válvula cardiaca protésica
Endocarditis infecciosa previa
Enfermedad cardiaca congénita (CHD)*
CHD cianótica no reparada, incluyendo desviaciones y conductos paliativos
Defecto cardíaco completamente reparado con material prostético o dispositivo ya sea colocado por cirugía, por catéter, durante los primeros 6 meses después del procedimiento [†]
CHD reparada con efectos residuales en el sitio o adyacentes al sitio del parche prostético o el dispositivo prostético (que inhibe endotelización)
Recipientes de trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía cardíaca

* Excepto para las condiciones listadas anteriormente, la profilaxis antibiótica no es recomendada para ninguna otra forma de CHD.

[†] La profilaxis se recomienda porque la endotelización de material prostético ocurre dentro de los 6 meses después del procedimiento.

resultado adverso. Por ejemplo, los pacientes con endocarditis valvular prostética secundaria a infección por estreptococo *viridans* tienen una tasa de mortalidad de ≈ 20% o mayor,¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ mientras que la mortalidad de pacientes con EI valvular nativa por estreptococo *viridans* es de 5% o menor.^{108,110-116} Similarmente la mortalidad por endocarditis de válvula prostética por enterococo es mayor que la EI valvular nativa por enterococo.^{107,108,114,117} Además, los pacientes con endocarditis valvular prostética en comparación con los que presentan endocarditis valvular nativa, es más probable que desarrollen insuficiencia cardíaca, necesidad para la cirugía de reemplazo valvular, extensión perivalvular de la infección y otras complicaciones.

Los pacientes con EI de relapso o recurrente tienen mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y de mayor necesidad de reemplazo valvular quirúrgico, y ellos tienen una mayor tasa de mortalidad que los pacientes con un primer episodio de EI valvular nativa.¹¹⁸⁻¹²⁴ Adicionalmente, los pacientes con episodios múltiples de EI de válvula prostética o nativa tienen un mayor riesgo de episodios adicionales de endocarditis, cada uno de los cuales está asociado con el riesgo de complicaciones más severas.⁹⁰

Las series publicadas acerca de la endocarditis en pacientes con CHD no tienen el suficiente poder para determinar la extensión en que una forma específica de CHD es un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad. No obstante, la mayoría de las series de casos retrospectivos sugieren que los pacientes con enfermedad cardíaca cianótica compleja y aquellos que tienen desviaciones paliativas posquirúrgicos, conductos u otras prótesis, tienen un riesgo mayor de por vida de adquirir EI y estos mismos grupos aparecen a un mayor riesgo de morbilidad y de mortalidad entre todos los pacientes con CHD.¹²⁵⁻¹²⁹ Adicionalmente, múltiples series y revisiones han reportado que la presencia de material prostético¹³⁰⁻¹³¹ y de enfermedad cardíaca cianótica compleja en pacientes de muy corta edad (recién nacidos y niños menores de dos años de edad)¹³²⁻¹³³ son los dos factores asociados con los peores pronósticos de EI. Algunos tipos de CHD pueden ser reparados completamente sin defectos cardíacos residuales. Como se muestra en el cuadro III, el Comité recomienda la profilaxis para procedimientos dentales para estos pacientes durante los primeros 6 meses después del procedimiento. En estos pacientes, la endotelización del material prostético o de los dispositivos ocurre dentro de 6 meses después del procedimiento.¹³⁴ El Comité no recomienda la profilaxis para procedimientos dentales más de 6 meses después del procedimiento, una vez que es evidente que no hay defecto residual de la reparación. En la mayoría de los casos, el tratamiento de los pacientes quienes tienen materiales prostéticos infectados requiere remoción quirúrgica además de la terapia médica asociadas con altas tasas de morbilidad y de mortalidad.

¿Debe la profilaxis de EI ser recomendada para pacientes con el más alto riesgo de adquisición de EI o para pacientes con el más alto riesgo de resultado adverso de la EI?

En un alejamiento mayor de las Guías anteriores de la AHA, el Comité no recomienda más la profilaxis de EI basada únicamente en un riesgo de por vida incrementando de adquisición de EI. Es notorio que los pacientes con las condiciones enlistadas en el cuadro III con una válvula cardíaca prostética, aquéllos con un episodio previo de EI y algunos pacientes con CHD están también entre los que tienen más alto riesgo de por vida de adquirir endocarditis. No hay datos publicados que demuestren en forma convincente que la administración profiláctica de antibióticos prevenga la EI asociada con bacteremia de un procedimiento invasivo. Nosotros no podemos excluir la posibilidad de que puede haber un número muy pequeño de casos de EI que podrían ser prevenidos por antibióti-

cos profilácticos en pacientes quienes son sometidos a un procedimiento invasivo. Sin embargo, si la profilaxis es efectiva, dicha terapia deberá ser restringida a aquellos pacientes con el riesgo más alto de un resultado adverso de EI y quienes tendrán el mayor beneficio por la prevención de EI. En pacientes con condiciones cardíacas subyacentes y asociadas con el riesgo mayor de resultado adverso de EI (*Cuadro III*) la profilaxis de EI para procedimientos dentales puede ser razonable, a pesar de que nosotros reconocemos que su efectividad es desconocida. (Clase IIB, LOE B).

Comparadas con las anteriores Guías de la AHA y bajo estas nuevas Guías revisadas, mucho menos pacientes podrían ser candidatos para recibir profilaxis de EI. Creemos que estas Guías revisadas son en el mejor de los intereses de los pacientes y de los profesionales de la salud y están basadas en la mejor evidencia publicada y opiniones expertas. Adicionalmente, el cambio en el énfasis a la profilaxis recomendada para solamente aquellos pacientes con el más alto riesgo de resultado adverso puede reducir la incertidumbre entre los pacientes y proveedores acerca de quién debe recibir profilaxis. MPV es la condición subyacente más común que predispone a la adquisición de EI en el mundo occidental, sin embargo, la incidencia absoluta de endocarditis es extremadamente baja para el total de la población con MPV y no está usualmente asociada con el resultado grave relacionado con las condiciones identificadas en el *cuadro III*. Por tanto, la profilaxis de EI no continúa como recomendación para este grupo de individuos.

Finalmente, la administración de antibióticos profilácticos no está libre de riesgos como se discutió previamente. Adicionalmente el extendido uso de los antibióticos promueve la emergencia de microorganismos resistentes que muy probablemente causan endocarditis, tales como estreptococos del grupo *viridans* y enterococos. La frecuencia de resistencia a multidrogas de los estreptococos *viridans* y de los enterococos se ha incrementado dramáticamente durante las pasadas dos décadas. Esta resistencia incrementada ha reducido la eficacia y el número de antibióticos disponibles para el tratamiento de EI.

Regímenes recomendados

Principios generales

Un antibiótico para profilaxis se debe administrar en una dosis única antes del procedimiento. Si la dosis del antibiótico *inadvertidamente* no es administrada antes del procedimiento, entonces la dosis se puede administrar hasta 2 horas después del procedimiento. Sin embargo, la administración de la dosis después del procedimiento debe ser considerada solamente cuando el paciente no

recibió la dosis pre-procedimiento. Algunos pacientes quienes están programados para un procedimiento invasivo pueden tener endocarditis coincidental. La presencia de fiebre u otras manifestaciones de infección sistémica deben alertar al proveedor de la posibilidad de EI. En estas circunstancias es importante obtener cultivos de sangre y otras pruebas relevantes antes de la administración de antibióticos para prevenir la EI. La falla para realizar esto puede resultar en retraso en el diagnóstico o tratamiento de un caso concomitante de EI.

Regímenes para procedimientos dentales

Las Guías anteriores de la AHA sobre la profilaxis listaban un número sustancial de procedimientos dentales y de eventos para los cuales la profilaxis con antibióticos era recomendada y aquellos procedimientos para los cuales la profilaxis no era recomendada. Tomando como base una revisión crítica de los datos publicados, es claro que la bacteremia transitoria por estreptococo *viridans*, puede resultar de cualquier procedimiento dental que involucra la manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral. No se puede asumir que la manipulación de una boca en apariencia sana o que un procedimiento invasivo dental mínimo reduce la probabilidad de bacteremia. Por tanto, la profilaxis con antibióticos es recomendada para pacientes con las condiciones enlistadas en el *cuadro III*, quienes son sometidos a algún procedimiento dental que involucra los tejidos gingivales o la región periapical de un diente y para aquellos procedimientos que perforan la mucosa oral (*Cuadro IV*). Aunque la profilaxis de EI puede ser razonable para estos pacientes, su efectividad es desconocida (Class IIB, LOE C) esto incluye los procedimientos, tales como: biopsias, remoción de suturas y colocación de bandas ortodónticas, pero no incluye las inyecciones rutinarias de anestesia a través de tejido no infec-

Cuadro IV. Procedimientos dentales para los cuales la profilaxis de endocarditis es recomendada para pacientes en el *cuadro III*.

Todos los procedimientos dentales que involucran manipulación del tejido gingival o de la región periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral*

* Los siguientes procedimientos y eventos no necesitan profilaxis: inyecciones rutinarias anestésicas en tejido no infectado, toma de radiografías dentales, colocación de dispositivos ortodónticos y prostodónticos, ajuste de los dispositivos ortodónticos, colocación de brackets ortodónticos, remoción de dientes de leche, sangrado de trauma en los labios o en mucosa oral.

tado, tomar radiografías dentales, colocar dispositivos ortodónticos o prostodónticos removibles, colocación de brackets ortodónticos o ajuste de dispositivos ortodónticos. Finalmente hay otros eventos que no son procedimientos dentales y para los cuales la profilaxis no es recomendada, tales como la remoción de los dientes de leche y traumas a los labios y mucosa oral.

En esta limitada población de pacientes, la terapia profiláctica antimicrobiana debe ser dirigida contra el grupo del estreptococo *viridans*. Durante las pasadas dos décadas, ha habido un incremento significativo en el porcentaje de cepas de estreptococo *viridans* resistentes a los antibióticos recomendados en las Guías previas de la AHA para la prevención de la EI. Prabhu y cols.¹³⁵ estudiaron los patrones de susceptibilidad del grupo de estreptococo *viridans* recuperado de pacientes con EI diagnosticada durante el periodo comprendido entre 1971 y 1986 y compararon estas susceptibilidades con aquéllas de los estreptococos *viridans* de pacientes con EI diagnosticados de 1994 a 2002. En dicho estudio ninguna de las cepas de los estreptococos *viridans* fueron resistentes a la penicilina en el periodo inicial de tiempo, comparado con el 13% de cepas resistentes que fueron de forma intermedia o completamente resistentes a la penicilina durante el segundo periodo estudiado. En dicho estudio la resistencia a los macrólidos se incrementó de 11 a 26% y la resistencia a la clindamicina de 0 a 4%.

Entre 352 cultivos de sangre en que se aislaron estreptococo *viridans*, las tasas de resistencia fueron 13% para penicilina, 15% para amoxicilina, 17% para ceftriaxona, 38% para eritromicina y 96% para cefalexina.¹³⁶ El orden de rangos del nivel decreciente de actividad de las cefalosporinas en aquel estudio fue cefpodoxime igual a ceftriaxona, mayor que cefprozil e igual a cefuroxime y la cefalexina fue la menos activa. En otros estudios, la resistencia de los estreptococos *viridans* a la penicilina varió de 17 a 50%¹³⁷⁻¹⁴² y la resistencia a ceftriaxona varió de 22 a 42%.¹³¹⁻¹⁴⁰ La ceftriaxona fue de 2 a 4 veces más activa *in vitro* que la cefazolina.¹³¹⁻¹⁴⁰ Similarmente las altas tasas de resistencia fueron reportadas para los macrólidos, variando de 22 a 58%;^{137,141,143,144} y la resistencia a la clindamicina varió de 13 a 27%.^{128,129,131,137,138,140}

La mayoría de las cepas del estreptococo *viridans* en los estudios mencionados anteriormente fueron recuperadas de pacientes con serias enfermedades subyacentes, incluyendo enfermedades malignas y neutropenia febril. Esos pacientes están a un mayor riesgo de infección y colonización por organismos resistentes a múltiples drogas, incluyendo los estreptococos del grupo *viridans*. Consecuentemente, estas cepas pueden no ser representativas de los patrones de susceptibilidad de los estreptococos *viridans* recuperados de individuos presumiblemente normales quienes se sometieron a un procedimiento

dental. Diekema y cols.¹³⁷ reportaron que 32% de las cepas de estreptococo *viridans* fueron resistentes a la penicilina en pacientes sin cáncer. King y cols.¹⁴⁴ reportaron resistencia a la eritromicina en 41% de los estreptococos recuperados de cultivos de faringe en individuos que de otra forma estaban sanos quienes presentaban infecciones leves del tracto respiratorio. En dicho estudio, después del tratamiento ya fuera con azitromicina o clindamicina, el porcentaje de estreptococos resistentes se incrementó a 82% y 71% respectivamente. En consecuencia, las tasas de resistencia de estreptococo *viridans* son similarmente altas en individuos que están sanos y en pacientes con enfermedades subyacentes serias.

El impacto de la resistencia del estreptococo *viridans* en la prevención con antibióticos de la EI es desconocido. Si la resistencia *in vitro* es predictiva de la falta de eficacia clínica, las altas tasas de resistencia del estreptococo *viridans* proporciona apoyo adicional para la afirmación de que terapia profiláctica para un procedimiento dental es de muy poco o ningún valor. Es impráctico recomendar la profilaxis con solamente aquellos antibióticos, tales como la vancomicina o la fluoroquinolona que son altamente activos *in vitro* en contra del estreptococo *viridans*. No hay evidencia de que dicha terapia sea efectiva para la profilaxis de EI, y su uso podría resultar en el desarrollo de resistencia de estreptococos *viridans* o de otros microorganismos a estos y otros antibióticos.

El cuadro V muestra que la amoxicilina es la elección preferida para la terapia oral porque es bien absorbida en el tracto gastrointestinal y proporciona concentraciones séricas altas y sostenidas. Para individuos que son alérgicos a la penicilina o amoxicilinas, el uso de cefalexina o de otra cefalosporina oral de primera generación, clindamicina, azitromicina o claritromicina es recomendado. Aun cuando la cefalexina fue menos activa contra el estreptococo *viridans* que otras cefalosporinas orales de primera generación en un estudio,¹³⁶ la cefalexina es incluida en el cuadro V. No hay datos que muestren la superioridad de una cefalosporina oral sobre otra para la prevención de EI, y la cefalexina genérica es ampliamente disponible y relativamente económica. Debido a las posibles reacciones cruzadas, una cefalosporina no debe ser administrada a pacientes con antecedente de anafilaxis, angioedema o urticaria después del tratamiento con alguna forma de penicilina, incluyendo ampicilina o amoxicilina. Los pacientes quienes son incapaces de tolerar un antibiótico oral pueden ser tratados con ampicilina, ceftriaxona, o cefazolina administrada intramuscular o intravenosa. Para pacientes alérgicos a la ampicilina quienes no son capaces de tolerar un agente oral, la terapia recomendada es cefazolina, ceftriaxona o clindamicina.

Cuadro V. Regímenes para procedimientos dentales.			
Situación	Agente	Régimen de dosis única 30 a 60 minutos antes del procedimiento Adultos	Niños
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapaz de tomar medicamento oral	Ampicilina O Cefazolina o ceftriaxona	2 g IM o IV 1 g IM o IV	50 mg/kg IM o IV 50 mg/kg IM o IV
Alérgico a penicilina o ampicilina oral	Cefalexina* O Clindamicina O Azitromicina o claritromicina	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alérgico a penicilinas o ampicilina e incapaz de tomar medicamentos orales	Cefaxolin o ceftriaxona† O Clindamicina	1 g IM o IV 600 mg IM o IV	50 mg/kg IM o IV 20 mg/kg IM o IV

IM indica intramuscular, IV indica intravenoso
* U otra cefalosporina oral de primera o segunda generación en dosis equivalente para adultos o pediátrica
† Las cefalosporinas no deben ser utilizadas en un individuo con historia de anafilaxis, angioedema, o urticaria con penicilinas o ampicilina.

Regímenes para los procedimientos del tracto respiratorio

Una variedad de procedimientos del tracto respiratorio se han reportado que causan bacteremia transitoria con una amplia variedad de microorganismos;¹ sin embargo, no hay datos publicados que concluyentemente demuestren un vínculo entre estos procedimientos y la EI. La profilaxis con antibióticos con un régimen listado en el cuadro V puede ser considerado (Clase IIB, LOE C) para pacientes con las condiciones listadas en el cuadro III quienes se someten a un procedimiento invasivo para el tracto respiratorio que involucra incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, como puede ser amigdalectomía y adenectomía. Nosotros no recomendamos profilaxis con antibióticos para broncoscopia a menos que el procedimiento involucre incisión de la mucosa del tracto respiratorio. Para los pacientes listados en el cuadro III quienes fueron sometidos a un procedimiento invasivo del tracto respiratorio para tratar una infección establecida, como es el drenaje de un absceso o empiema, nosotros recomendamos que el régimen antibiótico administrado a estos pacientes contenga un agente activo en contra de los estreptococos *viridans* (Cuadro V). Si la infección es conocida o se sospecha que es causada por el *Staphylococcus aureus*, el régimen debe contener un agente activo contra el *S. aureus*, tales como penicilina antiestafilococo, cefalosporina o vancomicina en pacientes incapaces de tolerar un β-lactámico. La vancomicina

debe ser administrada si la infección es conocida o se sospecha que es causada por una cepa de *S. aureus* resistente a la meticilina.

Recomendaciones para procedimientos del tracto GI o GU

Los enterococos son parte de la flora normal del tracto GI. Estos microorganismos pueden causar infección intraabdominal o infección del sistema hepatobiliar. Dichas infecciones son a menudo polimicrobianas, con una mezcla de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos Gram-positivos y Gram-negativos, pero entre esta variedad de bacterias, únicamente los enterococos son probables causantes de EI. Los enterococos pueden causar infecciones del tracto urinario, particularmente en varones ancianos con hipertrofia prostática y uropatía obstructiva o prostatitis.

La administración de antibióticos profilácticos únicamente para prevenir la endocarditis no es recomendada para pacientes quienes son sometidos a procedimientos del tracto GU o GI, incluyendo esofagogastroduodenoscopia o colonoscopia diagnóstica (Clase III, LOE B). Esto es en contraste a las guías previas de la AHA que listan los procedimientos del tracto GI o GU para los cuales la profilaxis de EI fue recomendada y para aquéllos en los cuales la profilaxis no era recomendada.¹ Un gran número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que involucran el tracto GI, hepatobiliar o GU pueden causar bac-

teremia enterocócica transitoria. La posible asociación entre los procedimientos del tracto GU o GI y la EI no ha sido estudiada tan extensamente como la posible asociación con los procedimientos dentales.¹⁴⁵ Los casos de EI temporalmente asociados con procedimientos del tracto GU o GI son anecdóticos, ya sea con un caso único o con un número muy pequeño de casos reportados.⁸³ No hay datos publicados que demuestren un vínculo concluyente entre los procedimientos del tracto GI o GU y el desarrollo de EI.¹⁴⁵ Más aún, no existen estudios que demuestren que la administración de profilaxis antimicrobiana previene la EI en asociación con procedimientos realizados en el tracto GI o GU.

Existe un incremento dramático en la frecuencia de cepas de enterococos resistentes a los antimicrobianos, como penicilinas, vancomicina o aminoglucósidos.¹⁴⁶⁻¹⁵¹ Estos antibióticos fueron recomendados para la profilaxis de EI en las guías anteriores de la AHA.¹ La significancia de la creciente frecuencia de cepas multirresistentes de enterococos en la prevención de EI en pacientes sometidos a procedimientos del tracto GI o GU es desconocida. La alta prevalencia de cepas resistentes de enterococos añade mayor duda acerca de la eficacia de la terapia profiláctica para los procedimientos del tracto GI o GU.

Los pacientes con infecciones del tracto GI o GU pueden tener bacteremias enterocócicas intermitentes o sostenidas. Para los pacientes con las condiciones listadas en el cuadro III quienes tienen una infección establecida del tracto GI o GU o para aquéllos quienes reciben terapia antibiótica para prevenir una infección de heridas o sepsis asociada con un procedimiento del tracto GI o GU, puede ser razonable que el régimen antibiótico incluya un agente activo en contra de los enterococos, tales como penicilina, ampicilina, piperacilina o vancomicina (*Clase IIb, LOE B*); sin embargo, no hay estudios publicados que demuestren que dicha terapia podría prevenir la EI enterocócica.

Para pacientes con las condiciones listadas en el cuadro III, programados para una cistoscopia electiva u otra manipulación del tracto urinario quienes tienen una infección enterocócica del tracto urinario o colonización, la terapia antibiótica para erradicar los enterococos de la orina antes del procedimiento, puede ser razonable (*Clase IIb, LOE B*). Si el procedimiento del tracto urinario no es electivo, puede ser razonable que el régimen antimicrobiano empírico o específico administrado al paciente contenga un agente activo contra los enterococos (*Clase IIb, LOE B*).

La amoxicilina o la ampicilina es el agente preferido para la cobertura enterocócica para estos pacientes. La vancomicina puede ser administrada a pacientes incapaces de tolerar ampicilina. Si la infección es causada por una cepa resistente de enterococos conocida o sospecho-

sa, se recomienda consultar con un experto en enfermedades infecciosas.

Recomendaciones para procedimientos en tejido infectado de la piel, de la estructura de la piel o musculoesquelético

Estas infecciones son a menudo polimicrobianas, pero solamente los estafilococos y los estreptococos β-hemolíticos es probable que causen EI. Para los pacientes con las condiciones listadas en el cuadro III, quienes se someterán a un procedimiento quirúrgico que involucra te-

Cuadro VI. Resumen de los cambios mayores en el documento actualizado.

Concluimos que la bacteremia resultante de las actividades de la vida diaria es mucho más probable que cause EI que la bacteremia asociada con un procedimiento dental

Concluimos que únicamente un número extremadamente pequeño de casos de EI podrían ser prevenidos por profilaxis con antibióticos, aun cuando la profilaxis sea 100% efectiva

La profilaxis con antibióticos no es recomendada basada únicamente en un riesgo incrementado de por vida de adquisición de EI

Limitar las recomendaciones para profilaxis de EI únicamente para aquellas condiciones listadas en el cuadro III

La profilaxis con antibióticos no es ya más recomendada para ninguna otra forma de CHD, excepto por las condiciones listadas en el cuadro III

La profilaxis con antibióticos es recomendada para todos los procedimientos dentales que involucran manipulación del tejido gingival o región periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral, únicamente para pacientes con condiciones cardiacas subyacentes asociadas con el riesgo más alto de resultado adverso de EI (Cuadro III)

La profilaxis antibiótica es recomendada para procedimientos en el tracto respiratorio o piel infectada, estructuras de la piel o tejido musculoesquelético únicamente para pacientes con condiciones cardiacas subyacentes asociadas con el riesgo más alto de resultado adverso de EI (Cuadro III)

La profilaxis antibiótica únicamente para prevenir EI no es recomendada para procedimientos del tracto GI o GU

El grupo de redacción reafirma los procedimientos anotados en las guías de 1997 de profilaxis, para las cuales la profilaxis de endocarditis no es recomendada y extiende esto a otros procedimientos comunes como piercing de los oídos y del cuerpo, tatuajes, parto vaginal e hysterectomía

jido infectado de la piel, de la estructura de la piel o tejido musculoesquelético, es razonable que el régimen terapéutico administrado para el tratamiento de la infección contenga un agente activo en contra del estafilococo y del estreptococo β -hemolítico, tales como una penicilina antiestafilococos o una cefalosporina (*Cuadro V* para dosis; *Clase IIb, LOE C*). La vancomicina o la clindamicina pueden ser administradas a pacientes incapaces de tolerar un β -lactámico o quienes son conocidos o se sospecha que tienen una infección causada por una cepa de estafilococo resistente a la meticilina.

Un resumen de los cambios mayores en estas recomendaciones actualizadas para la prevención de EI, comparada con las recomendaciones anteriores de la AHA se presenta en el *cuadro VI*.

Situaciones específicas y circunstancias

Pacientes quienes ya están recibiendo antibióticos

Si un paciente está ya recibiendo una terapia de antibióticos de largo plazo con un antibiótico que es también recomendado para la profilaxis de EI para un procedimiento dental, es prudente seleccionar un antibiótico de una clase diferente en vez de incrementar la dosis del antibiótico que se está tomando. Por ejemplo, los regímenes de antibióticos utilizados para prevenir la recurrencia de fiebre reumática aguda son administrados en dosis menores que los recomendados para la prevención de EI. Los individuos quienes toman una penicilina oral para la preventión secundaria de la fiebre reumática o para otros propósitos es probable que tengan estreptococos *viridans* en su cavidad oral que son relativamente resistentes a la penicilina o a la amoxicilina. En estos casos, el proveedor debe seleccionar ya sea clindamicina, azitromicina o claritromicina para la profilaxis de EI para un procedimiento dental, pero solamente para pacientes que se muestran en el *cuadro III*. Debido a que es posible la resistencia cruzada de los estreptococos del grupo *viridans* con cefalosporinas, esta clase de antibióticos debe ser evitada. Si es posible, es preferible retrasar el procedimiento dental durante por lo menos 10 días después de completar la terapia con antibióticos. Esto puede dar tiempo para que la flora oral se restablezca.

Los pacientes quienes reciben terapia antibiótica parenteral para la EI pueden requerir procedimientos dentales durante la terapia antimicrobiana, particularmente si la cirugía subsecuente de reemplazo de la válvula cardíaca es anticipada. En esos casos la terapia antibiótica parenteral para EI debe continuarse y el tiempo de la dosis ser ajustado para administrarse 30 a 60 minutos antes del procedimiento dental. Esta terapia antimicrobiana

parentelar es administrada en dosis tan altas que la elevada concentración sobrepasará cualquier nivel bajo de resistencia desarrollado en la flora oral (a diferencia de la concentración que puede ocurrir después de la administración oral).

Pacientes que reciben anticoagulantes

Las inyecciones intramusculares para profilaxis de EI deben ser evitados en pacientes quienes están recibiendo terapia con anticoagulantes (*Clase I, LOE A*) en estas circunstancias, los regímenes administrados oralmente deben ser dados cuando sea posible. Los antibióticos administrados por vía intravenosa deben ser utilizados para pacientes quienes son incapaces de tolerar o absorber medicamentos orales.

Pacientes que serán sometidos a cirugía cardiaca

Una evaluación cuidadosa dental preoperatoria es recomendada de forma que el tratamiento dental requerido sea completado cuando sea posible, antes de la cirugía de válvula cardíaca o el reemplazo o reparación de CHD. Estas medidas pueden disminuir la incidencia de endocarditis valvular prostética tardía causada por estreptococos *del grupo viridans*.

Los pacientes que serán sometidos a cirugía para la colocación de válvulas cardíacas prostéticas o materiales prostéticos intravasculares o intracardiacos están en riesgo de desarrollar una infección.¹⁵² Debido a que la morbilidad y la mortalidad de las infecciones en estos pacientes es alta, se recomienda la profilaxis perioperatoria con antibióticos (*Clase I, LOE B*). El inicio temprano de endocarditis valvular prostética es más a menudo causado por *S. aureus* estafilococos coagulasa-negativos o difteroides. No hay régimen antibiótico único efectivo en contra de todos estos microorganismos. La profilaxis al momento de la cirugía cardiaca debe ser dirigida primariamente contra los estafilococos y debe ser de corta duración. La cefalosporina de primera generación se utiliza a menudo, pero la elección de un antibiótico debe ser influido por los patrones de susceptibilidad de los antibióticos en cada hospital. Por ejemplo, una alta prevalencia de infección de *S. aureus* resistente a la meticilina debe promover la consideración para el uso de vancomicina para profilaxis perioperatoria. La mayoría de los estafilococos nosocomiales coagulasa-negativos son resistentes a la meticilina. No obstante, la profilaxis quirúrgica con una cefalosporina de primera generación se recomienda para esos pacientes (*Clase I, LOE A*).¹⁰⁷ En hospitales con una alta prevalencia de cepas de *S. epidermidis* resistentes a la meticilina, la profilaxis quirúrgica con vancomicina es razonable, pero no se ha demostrado que sea superior a la

profilaxis con una cefalosporina (*Clase IIB, LOE C*). La profilaxis se debe iniciar inmediatamente antes del procedimiento operativo, repetido durante procedimientos prolongados para mantener las concentraciones séricas intraoperatoriamente y continuar por no más de 48 horas posoperatoriamente para minimizar la emergencia de microorganismos resistentes (*Clase IIA, LOE B*).

Los efectos del bypass cardiopulmonar y una función renal comprometida sobre las concentraciones de antibiótico en suero deben ser considerados y las dosis se deben ajustar necesariamente antes y durante el procedimiento.

Otras consideraciones

No hay evidencia de que la cirugía de bypass de arteria coronaria esté asociada con un riesgo de largo plazo para infección. Por tanto, la profilaxis con antibióticos para procedimientos dentales no es necesaria para individuos a quienes se les ha sometido a esta cirugía. La profilaxis con antibióticos para procedimientos dentales no es recomendada para pacientes con stent de arteria coronaria (*Clase III, LOE C*). El tratamiento y la prevención de la infección para éstos y otros grafts endovasculares y dispositivos prostéticos se abordan en una publicación separada de la AHA¹⁵². Existen datos insuficientes para apoyar las recomendaciones específicas para pacientes quienes se han sometido a trasplante cardiaco. Dichos pacientes están en riesgo de una disfunción valvular adquirida, especialmente durante los episodios de rechazo. La endocarditis que ocurre en un corazón trasplantado está asociado con un alto

riesgo de un evento adverso (*Cuadro III*).¹⁵³ En consecuencia el uso de profilaxis de EI para procedimientos dentales en recipientes de corazones trasplantados quienes desarrollan valvulopatía cardiaca puede ser razonable, pero la utilidad no está bien establecida (*Clase IIb, LOE C; Cuadro IV*). El uso de antibióticos profilácticos para prevenir la infección de prótesis articulares durante los procedimientos que potencialmente inducen bacteremia no está en la cobertura de este documento.

Consideraciones futuras

Estudios prospectivos, controlados con placebo, doble ciegos de profilaxis de antibióticos para EI en pacientes que se someterán a procedimientos productores de bacteremia, serían necesarios para evaluar con precisión la eficacia de la profilaxis de EI. Estudios prospectivos de casos y controles adicionales son necesarios. La AHA ha hecho revisiones sustanciales a líneas previamente publicadas acerca de la profilaxis de EI. Dadas nuestras actuales recomendaciones, nosotros anticipamos que un número significativamente menor de pacientes recibirá profilaxis de EI en procedimientos dentales. Estudios son necesarios para monitorear los efectos, si es que hay alguno, de estas recomendaciones para la profilaxis de EI. La incidencia de EI puede cambiar o permanecer estable. Debido a que la incidencia de EI es baja, toma años detectar pequeños cambios en la incidencia. Consecuentemente, nosotros urgimos a que dichos estudios sean diseñados e instituidos oportunamente, de forma que cualquier

Declaraciones

Declaraciones del Grupo de Redacción							
Integrante del grupo de redacción	Afiliación	Financiamiento de investigación	Otro apoyo de investigación	Participantes			
				Buró/Honorario	Interés de propiedad	Consultor/grupo consejero	Otros
Walter Wilson	Mayo Clinic	No	No	No	No	No	No
Larry M. Baddour	Mayo Clinic	No	No	No	No	No	No
Robert S. Baltimore	Yale University School of Medicine	No	No	No	No	No	No
Ann Bolger	University of California, San Francisco	No	No	No	No	No	No
Robert O. Bonow	Northwestern University Feinberg School of Medicine	No	No	No	No	No	No

Declaraciones del Grupo de Redacción (Continuación)							
Jane C. Burns	University of California, San Diego	No	No	No	No	No	No
Christopher H. Cabell	Duke University	National Institutes of Health [†]	No	No	No	Gloucester*; Shire*; Cubist*; Carbomedics*; GlaxoSmithKline*; Acusphere*; Endo*; Eli Lilly*; Watson*; Johnson & Johnson*	No
David T. Durack	Becton Dickinson & Co (Fabricantes de aparatos médicos y de diagnóstico)	No	No	No	No	Joint Commission Resources Board [†]	No
Patricia Ferrieri	University of Minnesota Medical School	No	No	No	No	No	No
Timothy Gardner Michael Gerber	Christiana Care Health System Cincinnati Children's Hospital Medical Center	No No	No No	No No	No No	No No	No No
Michael Gewitz	Maria Fareri Children's Hospital of Westchester, New York Medical College	No	No	No	No	No	No
David Goff	Wake Forest University School of Medicine	No	No	No	No	Spriggs & Hollingsworth Law Firm; Scientific Evidence Consulting Firm; GlaxoSmithKline*	No
Matthew Levison	Drexel University College of Medicine	No	No	No	No	Merck*	No
Peter B. Lockhart	Carolina Medical Center	No	No	No	No	No	No
Jane W. Newburger	Boston Children's Heart Foundation	No	No	No	No	No	No
Thomas Pallasch	University of Southern California	No	No	No	No	Consultante y testigo experto en expedientes de pacientes con endocarditis	No
Anne H. Rowley	Children's Memorial Hospital, Chicago	No	No	No	No	No	No
Stanford T. Shulman	Children's Memorial Hospital, Chicago	No	No	No	No	No	No
Brian L. Strom	University of Pennsylvania School of Medicine	Pfizer*	Merck*; Novartis*; Wyeth*; Pfizer*	No	No	Abbott*; GlaxoSmithKline*; Eli Lilly*; Pfizer*; Sanofi Pasteur*; Johnson & Johnson*; Schering AG*; Tap Pharma*; Wyeth*	No

Declaraciones del Grupo de Redacción (Continuación)							
Masato Takahashi	University of Southern California	Bristol-Myers Squibb Medical Imaging*	No	No	No	No	No
Lloyd Y. Tani	University of Utah School of Medicine	No	No	No	No	No	No
Kathryn A. Taubert	American Heart Association	No	No	No	No	No	No

Este cuadro representa las relaciones de los integrantes del Grupo de Redacción que se pueden percibir con conflictos de interés actuales o razonablemente percibidos tal como se reportan en el cuestionario de declaraciones, que todos los miembros del Grupo de Redacción son requeridos para completar y enviar. Una relación es considerada ser como «significativa» si: (1) La persona recibe \$10,000 o más durante un periodo de 12 meses o 5% o más del ingreso neto total de la persona; (2) la persona posee 5% o más de las acciones de la entidad o posee \$10,000 o más del valor de mercado de la entidad. Una relación es considerada como «modesta» si es menos de la «significativa» bajo la anterior definición.

* Modesta; † Significativa.

Declaraciones de los revisores								
Revisor	Afiliación	Participantes						
		Financiamiento de investigación	Otro apoyo de investigación	Honorario	Testigo experto	Propiedad, interés	Consultor/integrante del cuerpo asesor	Otros
Thomas Bashore	Duke University Medical Center	No	No	No	No	No	No	No
Arnold Bayer	University of California, Los Angeles	Titan†	NIH†	Cubist†	June Baker Laird at McElroy, Deutsch, Mulvaney & Carpenter, LLP (Denver, Colo)*	No	Pfizer*	No
Donald Falace	University of Kentucky	No	No	No	No	No	No	No
Michael Freed	Boston Children's Hospital	No	No	No	No	No	No	No
Welton Gersony	Children's Hospital of New York	No	No	No	No	No	No	No
Loren Hiratzka	Bethesda North Hospital	No	No	No	No	No	No	No
Patrick O'Gara	Brigham & Women's Hospital	No	No	No	No	No	No	No
Lauren L. Patton	University of North Carolina	No	No	No	No	No	No	No
Catherine L. Webb	Northwestern University	No	No	No	No	Amgen†	No	No

cambio en la incidencia sea detectado más pronto que tarde. Las revisiones subsecuentes de las Guías de la AHA en la prevención de EI serán basadas en los resultados de dichos estudios y de otros datos publicados.

Reconocimientos

El Grupo de Redacción agradece a los siguientes expertos internacionales en endocarditis infecciosa por sus valiosos comentarios: Drs. Christa Gohlke-Bärwolf, Roger Hall, Jae-Hoon Song, Catherine Kilmartin, Catherine Leport, José M. Miró, Christoph Naber, Graham Roberts y Jan T.M. van der Meer. El Grupo de Redacción también agradece al Dr. George Meyer por sus útiles comentarios en gastroenterología. Finalmente el Grupo de Redacción desea expresar su agradecimiento a Lori Hinrich por su importante asistencia en la preparación de este manuscrito.

Bibliografía

1. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrrier P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997;277:1794 –1801.
2. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 1998;129:761–769.
3. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1995; 332:38–44.
4. Durack DT. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: time to scale back? *Ann Intern Med*. 1998;129:829–831.
5. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1621–1626.
6. Jones TD, Baumgartner L, Bellows MT, Breese BB, Kuttner AG, McCarty M, Rammelkamp CH (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1955;11:317–320.
7. Rammelkamp CH Jr, Breese BB, Griffeth HI, Houser HB, Kaplan MH, Kuttner AG, McCarty M, Stollerman GH, Wannamaker LW (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1957; 15:154 –158.
8. Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1960;21:151–155.
9. Wannamaker LW, Denny FW, Diehl A, Jawetz E, Kirby WMM, Markowitz M, McCarty M, Mortimer EA, Paterson PY, Perry W, Rammelkamp CH Jr, Stollerman GH (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*. 1965;31: 953–954.
10. Rheumatic Fever Committee and the Committee on Congenital Cardiac Defects, American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*. 1972;46:S3–S6.
11. Kaplan EL, Anthony BF, Bisno A, Durack D, Houser H, Millard HD, Sanford J, Shulman ST, Stollerman M, Taranta A, Wenger N (Committee on Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*. 1977;56: 139A–143A.
12. Shulman ST, Amren DP, Bisno AL, Dajani AS, Durack DT, Gerber MA, Kaplan EL, Millard HD, Sanders WE, Schwartz RH, Watanakunakorn C (Committee on Rheumatic Fever and Infective Endocarditis, American Heart Association). Prevention of bacterial endocarditis: a statement for health professionals by the Committee on Rheumatic Fever and Infective Endocarditis of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 1984;70:1123A–1127A.
13. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, Freed M, Gerber MA, Karchmer AW, Millard HD, Rahimtoola S, Shulman ST, Watanakunakorn C, Taubert KA. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1990;264: 2919–2922.
14. Selton-Suty C, Duval X, Brochet E, Doco-Lecompte T, Hoen B, Delahaye E, Leport C, Danchin N. New French recommendations for the prophylaxis of infectious endocarditis [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97:626–631.
15. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Robert GJ, Sandoe JA, Watkin RW. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: authors' response. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57: 1035–1042.
16. Ashrafi H, Bogle RG. Antimicrobial prophylaxis for endocarditis: emotion or science? *Heart*. 2007;93:5– 6.
17. Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H, Munro CL, Fenno JC, Fives-Taylor P, Macrina FL. FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infect Immun*. 1995;63: 4669–4674.
18. Viscount HB, Munro CL, Burnette-Curley D, Peterson DL, Macrina FL. Immunization with FimA protects against *Streptococcus parasanguis* endocarditis in rats. *Infect Immun*. 1997;65:994 –1002.
19. 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– 425.
20. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis, II: survival of bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol*. 1972;53: 50–53.
21. Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:975–1021.

22. Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. lecture I, and lecture II *Lancet*. 1885;1:415– 418, 459– 464.
23. Okell CC, Elliott SD. Bacteremia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet*. 1935;2: 869–872.
24. Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant site infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13: 833–850, vi.
25. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol*. 1997;18:24 –27.
26. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol* 2000. 1996;10:107–138.
27. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol* 2000. 2000;23:127–135.
28. Cobe HM. Transitory bacteremia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1954;7:609–615.
29. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc*. 1973;87: 616–622.
30. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006;33:401– 407.
31. Rise E, Smith JF, Bell J. Reduction of bacteremia after oral manipulations. *Arch Otolaryngol*. 1969;90:198 –201.
32. 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;99:466–472.
33. Faden HS. Letter: dental procedures and bacteremia. *Ann Intern Med*. 1974;81:274.
34. Round H, Kirkpatrick HJR, Hails CG. Further investigations on bacteriological infections of the mouth. *Proc R Soc Med*. 1936;29:1552–1556.
35. Felix JE, Rosen S, App GR. Detection of bacteremia after the use of an oral irrigation device in subjects with periodontitis. *J Periodontol*. 1971; 42:785–787.
36. O'Leary TJ, Shafer WG, Swenson HM, Nesler DC, Van Dorn PR. Possible penetration of crevicular tissue from oral hygiene procedures, I: use of oral irrigating devices. *J Periodontol*. 1970;41:158 –162.
37. Socransky SS, Haffajee AD, Smith GL, Dzink JL. Difficulties encountered in the search for the etiologic agents of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1987;14:588 –593.
38. Tanner A, Maiden MF, Paster BJ, Dewhirst FE. The impact of 16S ribosomal RNA-based phylogeny on the taxonomy of oral bacteria. *Periodontol* 2000. 1994;5:26 –51.
39. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001;183:3770 –3783.
40. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43: 5721–5732.
41. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am*. 2003;47:665– 679.
42. Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol*. 1985;30:791–795.
43. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, Petrie A, Greville C, Wilson M, Lucas VS. Duration, prevalence and intensity of bacteremia after dental extractions in children. *Heart*. 2006;92:1274 –1277.
44. 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 –3420.
45. Lockhart PB, Schmidtke MA. Antibiotic considerations in medically compromised patients. *Dent Clin North Am*. 1994;38:381– 402.
46. Overholser CD, Moreillon P, Glauser MP. Experimental endocarditis following dental extractions in rats with periodontitis [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg*. 1989;47:215]. *J Oral Maxillofac Surg*. 1988;46:857– 861.
47. Baltch AL, Schaffer C, Hammer MC, Sutphen NT, Smith RP, Conroy J, Shayegani M. Bacteremia following dental cleaning in patients with and without penicillin prophylaxis. *Am Heart J*. 1982;104:1335–1339.
48. Baltch AL, Pressman HL, Schaffer C, Smith RP, Hammer MC, Shayegani M, Michelsen P. Bacteremia in patients undergoing oral procedures: study following parenteral antimicrobial prophylaxis as recommended by the American Heart Association, 1977. *Arch Intern Med*. 1988;148:1084 –1088.
49. Coffin F, Thompson RE. Factors influencing bacteremia following dental extraction. *Lancet*. 1956;271:654–656.
50. Heimdal A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Soder PO, Tuner K, Nord CE. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol*. 1990;28: 2205–2209.
51. Lucartorto FM, Franker CK, Maza J. Postscaling bacteremia in HIV-associated gingivitis and periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73:550 –554.
52. Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions: a double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med*. 1996;156:513–520.
53. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation*. 2004;109:2878 –2884.
54. Lazansky JP, Robinson L, Rodofsky L. Factors influencing the incidence of bacteremias following surgical procedures in the oral cavity. *J Dent Res*. 1949;28:533–543.
55. Bender IB, Montgomery S. Nonsurgical endodontic procedures for the patient at risk for infective endocarditis and other systemic disorders. *J Endod*. 1986;12:400–407.
56. Conner HD, Haberman S, Collings CK, Winford TE. Bacteremias following periodontal scaling in patients with healthy appearing gingiva. *J Periodontol*. 1967;38:466–472.
57. McEntegart MG, Porterfield JS. Bacteremia following dental extractions. *Lancet*. 1949;2:596 –598.
58. 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 Oral Med Oral Pathol*. 1950;3: 923–936.

59. Eldirini AH. Effectiveness of epinephrine in local anesthetic solutions on the bacteremia following dental extraction. *J Oral Ther Pharmacol.* 1968;4:317–326.
60. Elliott RH, Dunbar JM. Streptococcal bacteremia in children following dental extractions. *Arch Dis Child.* 1968;43:451–454.
61. Vargas B, Collings CK, Polter L, Haberman S. Effects of certain factors on bacteremias resulting from gingival resection. *J Periodontal.* 1959; 30:196 –207.
62. 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;20:317–325.
63. Hockett RN, Loesche WJ, Sodeman TM. Bacteremia in asymptomatic human subjects. *Arch Oral Biol.* 1977;22:91–98.
64. Thayer W. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Hopkins Hosp Rep.* 1926;22:1–185.
65. Okabe K, Nakagawa K, Yamamoto E. Factors affecting the occurrence of bacteremia associated with tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1995;24:239 –242.
66. Hall G, Hedstrom 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 –194.
67. Lineberger LT, De Marco TJ. Evaluation of transient bacteremia following routine periodontal procedures. *J Periodontol.* 1973;44:757–762.
68. Witzenberger T, O'Leary TJ, Gillette WB. Effect of a local germicide on the occurrence of bacteremia during subgingival scaling. *J Periodontol.* 1982;53:172–179.
69. Rogosa M, Hamp EG, Nevin TA, Wagner HN Jr, Driscoll EJ, Baer PN. Blood sampling and cultural studies in the detection of postoperative bacteremias. *J Am Dent Assoc.* 1960;60:171–180.
70. Bandt CL, Korn NA, Schaffer EM. Bacteremias from ultrasonic and hand instrumentation. *J Periodontol.* 1964;35:214 –215.
71. 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.
72. Barco CT. Prevention of infective endocarditis: a review of the medical and dental literature. *J Periodontol.* 1991;62:510 –523.
73. Bayliss R, Clarke C, Oakley C, Somerville W, Whitfield AG. The teeth and infective endocarditis. *Br Heart J.* 1983;50:506 –512.
74. Hirsh HL, Vivino JJ, Merril A, Dowling HF. Effect of prophylactically administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth. *Arch Intern Med.* 1948;81:868–878.
75. Shanson DC, Akash S, Harris M, Tadayon M. Erythromycin stearate, 1.5 g, for the oral prophylaxis of streptococcal bacteremia in patients undergoing dental extraction: efficacy and tolerance. *J Antimicrob Chemother.* 1985;15:83–90.
76. Wilson et al. Prevention of Infective Endocarditis 17 by on June 27, 2007 circ.ahajournals.org Downloaded from
- Roberts GJ, Radford P, Holt R. Prophylaxis of dental bacteremia with oral amoxycillin in children. *Br Dent J.* 1987;162:179 –182.
77. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;15: 646–649.
78. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1–8; quiz 9–10.
79. Macfarlane TW, Ferguson MM, Mulgrew CJ. Post-extraction bacteremia: role of antiseptics and antibiotics. *Br Dent J.* 1984;156:179 –181.
80. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004: CD003813.
80. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol.* 1984;54:797– 801.
81. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:61–77.
82. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, Loogen F. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. *Eur Heart J.* 1987;8(supp J):379 – 81.
83. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med.* 1990;88:131–136.
84. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands, II: antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med.* 1992;152:1869 –1873.
85. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandebroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet.* 1992;339:135–139.
86. van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Awareness of need and actual use of prophylaxis: lack of patient compliance in the prevention of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29: 187–194.
87. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e102– e107.
88. Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The «incubation period» of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med.* 1977;50:49 –58.
89. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:9 –19.
90. Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? *Endodontic Topics.* 2003;4:32– 45.
91. Idsoe O, Guthe T, Willcox 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 –188.
92. Ahlstedt S. Penicillin allergy: can the incidence be reduced? *Allergy.* 1984;39:151–164.

93. Agha Z, Lofgren RP, VanRuiswyk JV. Is antibiotic prophylaxis for bacterial endocarditis cost-effective? *Med Decis Making.* 2005;25: 308–320.
94. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001;345: 804–809.
95. Guay DR, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf.* 1993;8:350 –364.
96. Mazur N, Greenberger PA, Regalado J. Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:443– 445.
97. Bombassaro AM, Wetmore SJ, John MA. Clostridium difficile colitis following antibiotic prophylaxis for dental procedures. *J Can Dent Assoc.* 2001;67:20 –22. 99. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM,
99. Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA.* 2005; 293:3022–3028.
100. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, O'Fallon WM, Kurland LT. Infective endocarditis: Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1981. *JAMA.* 1985;254:1199 –1202.
101. Durack DT, Petersdorf RG. Changes in the epidemiology of endocarditis. Paper presented at: Infective Endocarditis: An American Heart Association Symposium; held May 14–15, 1976. In: AHA Monograph #52, 1977.
102. 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.
103. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; 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.
104. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345:1318 –1330.
105. Gershony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation.* 1993;87(Suppl):I-121–I-126.
106. Wilson WR, Jaumin PM, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA II, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Intern Med.* 1975;82: 751–756.
107. Baddour LM, Wilson WR. Infections of prosthetic valves and other cardiovascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1022–1044.
108. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America [published correction appears in Circulation. 2005;112:2373]. *Circulation.* 2005;111:e394–e434.
109. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982;57:155–161.
110. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA II. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation.* 1978; 57:1158 –1161.
111. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:665– 670.
112. Chu VH, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas P, Anstrom KJ, Eykyn S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Native valve endocarditis due to coagulase negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1527–1530.
113. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CA, Olaison L, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr; The International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25:365–368.
114. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Med.* 2005;118:759 –766.
115. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT; Endocarditis Treatment Consortium Group. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment 18 Circulation May 8, 2007 by on June 27, 2007 circ.ahajournals.org Downloaded from of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1470 –1474.
116. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose

- of ceftriaxone sodium for 4 weeks: efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*. 1992; 267:264–267.
117. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*. 1984;100:816–823.
 118. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantz PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J*. 2001;141:78–86.
 119. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis*. 1988;10:1163–1170.
 120. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:406–409.
 121. Welton DE, Young JB, Gentry WO, Raizner AE, Alexander JK, Chahine RA, Miller RR. Recurrent infective endocarditis: analysis of predisposing factors and clinical features. *Am J Med*. 1979;66:932–938.
 122. Levison ME, Kaye D, Mandell GL, Hook EW. Characteristics of patients with multiple episodes of bacterial endocarditis. *JAMA*. 1970; 211:1355–1357.
 123. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregório R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:39–43.
 124. Erbel R, Liu F, Ge J, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J*. 1995;16:588–602.
 125. Kaplan EL, Rich H, Gersony W, Manning J. A collaborative study of infective endocarditis in the 1970s: emphasis on infections in patients who have undergone cardiovascular surgery. *Circulation*. 1979;59: 327–335.
 126. Coward K, Tucker N, Darville T. Infective endocarditis in Arkansan children from 1990 through 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22: 1048–1052.
 127. Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr*. 1993;122:847–853.
 128. Dodo H, Child JS. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Cardiol Clin*. 1996;14:383–392.
 129. Martin JM, Neches WH, Wald ER. Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 1997;24:669–675.
 130. Parras F, Bouza E, Romero J, Buzon L, Quero M, Brito J, Vellibre D. Infectious endocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 1990;11:77–81.
 131. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int*. 2005;47:392–396.
 132. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, Newburger JW, Dajani AS, Shulman ST, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Levison ME, Pallasch TJ, Gage TW, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation*. 2002;105:2115–2126.
 133. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M, Nakazawa M; for The Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Joint Working Groups for Guidelines for Prophylaxis, Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in Patients With Congenital Heart Disease. Causative organism influences clinical profile and outcome of infective endocarditis in pediatric patients and adults with congenital heart disease. *Circ J*. 2005;69:1266–1270.
 134. Han YM, Gu X, Titus JL, Rickers C, Bass JL, Urness M, Amplatz K. New self-expanding patent foramen ovale occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;47:370–376.
 135. Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, Steckelberg JM, Wilson WR, Patel R. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4463–4465.
 136. 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;40:891–894.
 137. Diekema DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN; SENTRY Participants Group. Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, Canada and Latin America. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:152–157.
 138. Groppo FC, Castro FM, Pacheco AB, Motta RH, Filho TR, Ramacciato JC, Florio FM, Meehan JG. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and oral streptococci strains from high-risk endocarditis patients. *Gen Dent*. 2005;53:410–413.
 139. Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, Ho SW, Luk 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;41:621–627.
 140. Tuohy M, Washington JA. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997;29:277–280.
 141. Seppala H, Haanperä M, Al-Juhaish M, Jarvinen H, Jalava J, Huovinen P. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from normal flora. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:636–644.
 142. Marron A, Carratalá J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, Gudiol F. High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteremia in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:87–91.
 143. Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, Liu JW, Pan HI, Sheu SM. High incidence of erythromycin-resistant streptococci in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:844–846.
 144. King A, Bathgate T, Phillips I. Erythromycin susceptibility of viridans streptococci from the normal throat flora of patients treated with azithromycin or clarithromycin. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:85–92.
 145. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and non-dental exposures. *Circulation*. 2000; 102:2842–2848.

146. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med.* 1999;20:303–316, viii.
147. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, Bland LA, Jarvis WR. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis.* 1995;172: 993–1000.
148. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med.* 1998;158:182–189.
149. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:396–401.
150. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Flexner CW, Moore RD. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1127–1133.
151. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Kugler KC, Beach ML; for the SENTRY Participants Group. Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;33:283–297.
152. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Fallon DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA; American Heart Association. Nonvalvular cardiovascular device related infections. *Circulation.* 2003;108:2015–2031.
153. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transplant Infect Dis.* 2004;6:165–170.