

Profilaxis de la endocarditis bacteriana

Andrés Blanco Carrión ⁽¹⁾

(1) Profesor Titular de Medicina Oral. Departamento de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela

Correspondencia:

Dr. D. Andrés Blanco Carrión. Facultad de Medicina y Odontología

Entreríos, s/n15705 Santiago de Compostela

E-mail: Ablancoc@infomed.es

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed

-EMBASE, Excerpta Medica

-Índice Médico Español

-IBECS

Blanco-Carrión A. Profilaxis de la endocarditis bacteriana. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9 Supl:S37-51.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

La endocarditis bacteriana (EB) es una enfermedad producida por la asociación de alteraciones morfológicas del corazón y una bacteriemia proveniente de distintos orígenes, a veces sin descubrir (endocarditis infecciosas).

Se clasifica dependiendo de la alteración morfológica, por el cuadro clínico y la evolución, que varía según el microorganismo y las condiciones del huésped (es característica en drogadictos de vía i.v.). Los microorganismos más frecuentes son: el *Streptococcus viridans* (55%), el *Staphylococcus aureus* (30%), el *Enterococcus* (6%) y bacterias de HACEK (corresponde a las iniciales: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*), en ocasiones puede estar producido también por hongos.

La flora microbiológica oral juega un papel muy importante en la etiopatogenia de la EB, dado que el origen de la bacteriemia puede ser bucodental.

La profilaxis de dicha bacteriemia será lo que analizaremos en este tema. La efectuaremos con amoxicilina o clindamicina siguiendo unos protocolos de actuación, además de hacer hincapié en la higiene bucal en pacientes con defectos de la estructura cardíaca.

Palabras clave: Endocarditis bacteriana de origen bucal, profilaxis de la endocarditis bacteriana, microorganismos bucodentales.

DEFINICION

La endocarditis bacteriana (EB) es una infección poco frecuente que está motivada por la acumulación de fibrina y plaquetas en forma de las llamadas "vegetaciones", las cuales se depositan en el endocardio. Bacterias y otros microorganismos (hongos) colonizan dichas vegetaciones, involucrándose en este proceso por lo que se denomina endocarditis infecciosa. Casi siempre es mortal si no se trata (1).

Habitualmente, suele afectar a las válvulas, pero la infección puede estar situada en un defecto septal o en el endocardio mural. La infección de una comunicación arteriovenosa o de la coartación de la aorta se denomina, con mayor propiedad, endoarteritis y ocasiona un síndrome clínico similar (2).

El diagnóstico de la EB incluye la descripción de sus características clínicas, los hallazgos ecocardiográficos y los hemocultivos que dan la confirmación microbiológica (1).

La primera anotación de la EB se le atribuye a Lazare Rivière, en 1646, siendo Osler, en 1885, el primero en describir las características anatomopatológicas en una serie de autopsias y el que a la que denominó endocarditis maligna por el desenlace fatal de todas ellas (3).

INCIDENCIA

La verdadera incidencia de la EB es difícil de determinar ya que la mayoría de los estudios son retrospectivos y los criterios de inclusión usados no han sido homogéneos. La frecuencia estimada varía entre 1 y 5 casos/100.000 habitantes, habiendo aumentado en los últimos años, sobre todo en personas mayores (4). Así, en un estudio prospectivo en Suecia en 1995 las cifras alcanzaron el 20/100.000 habitantes/año en pacientes mayores de 70 años (5).

La EB es poco frecuente en jóvenes, excepto en los usuarios de drogas endovenosas que forman un grupo de alto riesgo, de tal forma que en algunas series, este grupo de población representa la mitad de los casos (6).

Raramente afecta a niños, con una incidencia de 0,3 casos/100.000 niño/año aproximadamente, siendo los principales factores predisponentes en más del 90% de los casos que se presentan en la etapa infantil las cardiopatías congénitas, especialmente la tetralogía de Fallot y los defectos del septum interventricular (7, 8).

En cuanto a la distribución por sexos, en general, la proporción de varones afectados es mayor que la de mujeres, aunque existen variaciones por grupos de edad (2). Así, en jóvenes la proporción hombres:mujeres es 1:1; en mayores de 35 años se incrementa a 2:1 y en los ancianos es 5:1 (9). Aunque no hay causas definitivas que expliquen esta diferencia, sí es cierto que las malformaciones congénitas cardíacas y el consumo de drogas endovenosas se dan en mayor proporción en la población masculina.

CLASIFICACION. ETIOLOGIA (1, 2)

Existen varias formas de clasificación de la EB.

Cuadro clínico

Según el cuadro clínico pueden distinguirse tres tipos: la endocarditis valvular primitiva, la endocarditis de los drogadictos por vía i.v., y la endocarditis de las válvulas protéticas, cada una de ellas con distinta evolución y diferentes agentes microbianos causales.

Evolución

También pueden dividirse según la evolución en agudas y subagudas:

- La EB aguda (EBA) está ocasionada por el *Staphylococcus aureus*, que asienta sobre una válvula normal; es rápidamente destructiva y produce focos metastásicos. Si no se trata, es mortal en menos de 6 semanas.

- La endocarditis subaguda (EBS) suele deberse al *Streptococcus viridans* y, sin tratamiento, tarda más de 6 semanas, y hasta incluso un año, en llevar a la muerte. Aun así, no hay correlaciones perfectas entre el microorganismo y el curso de la enfermedad. Hay casos agudos debidos al *Streptococcus viridans* y casos de evolución subaguda causados por el *Staphylococcus aureus*.

Microorganismo infectante

Posiblemente la forma más importante de clasificar las EB es según el microorganismo infectante (p. ej.: EB por *Staphylococcus aureus*), pues esto tiene implicaciones en el tratamiento y en la evolución de la enfermedad.

De esta manera, podemos dividir los microorganismos implicados y por orden de frecuencia en:

Estreptococos. Son responsables de, al menos, el 55% de las EB. De todos ellos el *S. viridans* está presente en el 75% de los casos. Las formas más frecuentes son el *S. sanguis*, el *S. mutans* y el *S. milleri*, este último puede provocar abscesos metastásicos. Se encuentran en la orofaringe y son sensibles a la penicilina.

El 20% de los casos provocados por estreptococos corresponden al *S. bovis*. Afecta fundamentalmente a personas mayores donde no es infrecuente el hallazgo de un tumor maligno del tubo digestivo (colon).

Otros estreptococos están presentes en el 5%.

Estafilococos. Son responsables del 30% de las EB, sobre todo el *S. aureus* y el *S. epidermidis*. Producen una gran afectación, una rápida destrucción y una evolución fulminante.

Enterococos. Son responsables del 6% de las EB. Se encuentran en el tubo digestivo, la uretra y a veces en la boca. Se diferencian de los estreptococos por pruebas bioquímicas. Son resistentes a las penicilinas por lo que se añade en el tratamiento un aminoglucósido. Suelen existir antecedentes de manipulación de vías urinarias, traumatismos o alguna enfermedad.

Microorganismos HACEK. En algunas ocasiones se involucran estas bacterias que corresponden a las iniciales: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*.

Otras bacterias: *S. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Streptobacillus*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides*, *Brucella*, *Nycobacterium*, *N. meningitidis*, *Listeria*, *Legionella*.

Hongos. Los hongos que con más frecuencia producen EB son la *Candida* y el *Aspergillus*.

Otros microorganismos: *Spirillum minor*, *Coxiella burnetii* y *Chlamydias* (*C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*).

Habría que hacer especial referencia a la endocarditis producida en drogadictos por vía i.v. donde participan múltiples microorganismos: *S. aureus* 50%, estreptococos 15%, enterococos 15%, hongos (*Candida*) 10% y bacilos gramnegativos (*Pseudomonas*) 10%. Afectan más a las válvulas del lado derecho del corazón.

PATOGENIA Y ANATOMIA PATOLOGICA (1, 2)

Las lesiones características de la EB son las “vegetaciones” que asientan en el endocardio, sobre todo en válvulas defectuosas. La enfermedad suele aparecer como consecuencia de la colonización de microorganismos sobre dichas vegetaciones estériles, integradas por plaquetas y fibrina.

En el curso de una bacteriemia, la infección de una vegetación estéril es muy probable, las bacterias se adhieren con fuerza a las plaquetas, la fibrina y la fibronectina, formando un “lugar protegido”, dentro del cual las células fagocitarias apenas pueden penetrar.

La endocarditis tiene tendencia a producirse en zonas de presión elevada (mitad izquierda del corazón), en el lugar donde la corriente sanguínea atraviesa un orificio estrecho a gran velocidad, desde una cámara con gran presión hacia otra de menor presión (p. ej.: en la zona distal al estrechamiento de la coartación de la aorta). La endocarditis asienta con más frecuencia sobre una insuficiencia valvular que sobre una estenosis pura y, característicamente, se localiza en el lado auricular de la válvula mitral incompetente y en la superficie ventricular de la válvula aórtica insuficiente. Un chorro sanguíneo a gran velocidad puede originar lesiones satélites infectadas en puntos alejados del lugar del impacto (metastásico).

Los microorganismos que tienen escasa virulencia en otras situaciones, por ejemplo, el estreptococo viridans, suelen implantarse únicamente sobre válvulas cardíacas deformadas previamente, pero los microorganismos más virulentos, como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, pueden afectar a válvulas aparentemente normales.

La bacteriemia transitoria es habitual en diversas infecciones y durante las intervenciones traumáticas en las que participan superficies epiteliales que están tapizadas por una colonia bacteriana (orofaringe, tubo digestivo, vías urinarias y piel).

Tras una agresión traumática en los tejidos bucales, los estreptococos viridans son las bacterias más frecuentemente aisladas en un hemocultivo, ya sea solas o junto a otras.

La frecuencia y la magnitud de la bacteriemia dependen de la gravedad de la alteración periodontal y de la intensidad del trauma. La puerta de entrada del episodio que inicia la bacteriemia no suele ser apreciable en la EB por estreptococo viridans. Los tratamientos bucodentarios, que son la puerta de entrada más frecuente, sólo preceden a la endocarditis por estreptococo viridans en un 15-20%.

La bacteriemia también es frecuente en la cirugía prostática, en la cistoscopia, el cateterismo o la dilatación uretral y en las técnicas instrumentales aplicadas al sistema reproductor de la mujer.

Los microorganismos suelen ser enterococos y bacilos gramnegativos.

Alrededor de un 50% de las endocarditis enterocócicas tiene el

antecedente de una reciente exploración instrumental o de una intervención del tubo digestivo o del aparato genitourinario, y un 35% de las endocarditis estafilocócicas tuvo una infección estafilocócica previa en un sitio alejado.

Las manifestaciones clínicas de la EB provienen de las vegetaciones y de una reacción inmunitaria a la infección. Las vegetaciones extensas, sobre todo en la endocarditis por hongos, pueden ocluir un orificio valvular.

En el caso de *S. aureus* puede haber destrucción valvular rápida seguida de regurgitación. La infección puede penetrar hasta el miocardio, produciendo abscesos penetrantes. Las posibles consecuencias son trastornos de la conducción sanguínea, fístulas (entre las cámaras cardíacas, pericardio o grandes vasos) o ruptura de las cuerdas tendinosas, de un músculo papilar o del tabique interventricular.

Los fragmentos desprendidos de las vegetaciones pueden causar embolias en el corazón, el cerebro, el riñón, el bazo, los miembros y el pulmón (estas últimas en las endocarditis de las cámaras derechas) que van seguidas de infartos y, a veces, necrosis de la zona. Las embolias sépticas de los vasa vasorum o la invasión bacteriana directa de la pared arterial pueden acabar con la formación de aneurismas micóticos capaces de romperse. Los aneurismas micóticos se desarrollan sobre todo en las arterias cerebrales, aorta, senos de Valsalva, conducto arterioso saturado y en las arterias mesentérica superior, esplénica, coronarias y pulmonar.

Los enfermos de endocarditis suelen tener un título alto de anticuerpos contra el microorganismo infectante. Esto contribuye a la formación de inmunocomplejos circulantes que pueden ocasionar glomerulonefritis, artritis o diversas manifestaciones mucocutáneas de vasculitis.

La miocarditis puede deberse a pequeñas embolias coronarias, a abscesos miocárdicos o a vasculitis por inmunocomplejos.

ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN BUCAL

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que del 14 al 20% de los casos de las EB se asocian a un posible origen bucodentario. Los resultados varían según el lugar donde se han realizado, dependiendo del nivel de higiene oral y de la importancia que se da a la profilaxis antimicrobiana con relación a la EB (10-12).

La patogenia, en términos generales, se basa en la asociación de una bacteriemia con defectos estructurales cardíacos.

Desde que Horder, en 1909, sugiriera que la flora microbiológica oral jugaba un papel importante en la patogénesis de EB, se ha comprobado que, en numerosas ocasiones, se han aislado microorganismos orales, en hemocultivos de enfermos con daños endocárdicos, diagnosticados de EB. De todas formas, hallazgos negativos en hemocultivos de pacientes con EB no son infrecuentes. Así ocurre entre el 10 y el 20% de los casos debido a una terapia antimicrobiana previa y a la existencia de microorganismos difíciles de identificar con técnicas habituales de cultivo (13).

Las bacterias orales que más frecuentemente se han relacionado con la EB son los estreptococos, principalmente del grupo viridans. La patogenicidad en estos casos se atribuye a su gran

capacidad de producir efectos trombogénicos que contribuyen a la formación de lesiones vegetativas (14).

En los últimos años, la presencia de especies de estafilococos ha aumentado considerablemente en las series de EB, llegando al 50% en algunos estudios (6, 15) y al 70% en drogadictos intravenosos (16, 17).

El *S. aureus* es la especie que más veces se ha aislado. Esta especie tiene una gran virulencia, debida a su capacidad de producir agregación plaquetaria, se adhiere a receptores específicos del endotelio de las válvulas cardíacas (18). Es un patógeno nosocomial de la piel y de la mucosa nasal, pero también se ha identificado en la cavidad oral de pacientes mayores con periodontitis y en relación con enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide asociada con xerostomía (19, 20).

Hasta hace pocos años, sólo entre el 4 y el 7% de los casos de EB se atribuía a bacilos gramnegativos, principalmente del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) y son difíciles de hallar en los cultivos. El uso de técnicas de biología molecular permite actualmente identificar este tipo de bacterias Gram negativas, conociéndose su existencia en algunas infecciones orales muy típicas (21).

Bacteriemia de origen bucodental

Ya en 1935, en una serie de 138 pacientes, se pudo comprobar la existencia de bacteriemias debidas a exodoncias atribuibles en el 64% de los casos a estreptococos (22). Desde entonces, numerosos estudios han demostrado situaciones de bacteriemia en procedimientos bucodentarios con sangrado (entre el 50 y el 90% de pacientes) (23,24).

En la Tabla 1 se muestra la prevalencia de las bacteriemias con relación a los distintos procedimientos bucodentarios (25). Aun así, los diferentes estudios han presentado resultados muy contradictorios.

PROCEDIMIENTOS BUCODENTARIOS	PREVALENCIA DE BACTERIEMIA
Exodoncia simple	51%
Exodoncias múltiples	68%-100%
Endodoncia (instrumentación sin pasar ápice)	0%-31%
Endodoncia (instrumentación pasando ápice)	0%-54%
Cirugía periodontal (con colgajo)	36%-88%
Cirugía periodontal (gingivectomía)	83%
Raspado y alisado radicular	8%-80%
Profilaxis periodontal	0%-40%
Cepillado dental	0%-26%
Utilización de hilo dental	20%-58%
Cepillado dentario interproximal	20%-40%
Irrigación dento-gingival	7%-50%
Masticación	17%-51%

Tabla 1. Prevalencia de bacteriemia en relación a diversos procedimientos bucodentarios.

En algunos casos se encuentra una correlación significativa entre el número de dientes exodonciados y la posterior positividad del hemocultivo (26). En otros casos no se ha encontrado ninguna relación entre la frecuencia de la bacteriemia y la gravedad de los tratamientos quirúrgicos bucales (27). Incluso se ha visto que tratamientos conservadores odontológicos (sin sangrado), como la colocación de un dique de goma o una matriz interdental, causaban una bacteriemia en algunos casos (28).

Se ha sugerido que del 8 al 10% de las EB se asocia a infecciones orales sin tratamientos hemorrágicos bucodentarios, existiendo un efecto sinérgico entre la situación patológica periodontal o periapical y la manipulación dental que favorecerían el posterior desarrollo de una EB (29).

En este sentido se apunta que acciones de este tipo producen pequeños movimientos del diente dentro del alvéolo, dando lugar a intermitentes presiones negativas y positivas que provocan lesiones vasculares microscópicas facilitando el paso de los microorganismos al torrente vascular. Así se explica que actividades rutinarias, como el cepillado de los dientes, masticar chicle o comer, puedan ocasionar bacteriemia en alguna ocasión (30).

Por otro lado, la bacteriemia que se produce posteriormente a un tratamiento hemorrágico bucodentario, suele ser de corta duración, no más de 15 minutos. Aunque ocasionalmente se han comprobado cultivos positivos hasta 1 hora después (31).

Se desconoce la cantidad de bacterias inoculadas, necesarias para provocar una EB, se sabe que el número de colonias aisladas de origen oral es bajo (aproximadamente 1×10^2 ufc (unidades formadoras de colonias)/ml) en contraste con la cantidad del inóculo necesario para inducir una EB en experimentación animal (1×10^6 a 20×10^6 ufc/ml) (32).

PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS BACTERIANA DE ORIGEN BUCAL

Desde hace ya tiempo, como ya hemos comentado, se sabe que ciertos tratamientos bucodentarios más o menos agresivos o incluso actividades rutinarias de la boca (cepillado, masticación, etc.) pueden provocar una bacteriemia, que unida, a alteraciones cardíacas previas puede derivar en una EB. Por esta posibilidad, aunque poco frecuente, y por la alta morbilidad y mortalidad que esta enfermedad origina, se considera necesaria una profilaxis antibiótica (PA) (11).

Estas recomendaciones de PA se establecieron hace muchos años y se modificaron en varias ocasiones, según diversas pruebas en modelos de animales de experimentación (33), estudios farmacocinéticos (34), test de susceptibilidad bacteriana (35), series clínicas retrospectivas (36), estudios de situaciones de bacteriemia (24) y pruebas de eficacia antibiótica (37).

A pesar de todo, siguen existiendo muchas críticas y controversias sobre la necesidad de una PA y de su verdadera eficacia, así como también de la utilización de los diferentes protocolos establecidos. Numerosos grupos científicos han hecho recomendaciones de diversos regímenes profilácticos, pero todos ellos se basan en tres aspectos:

- Situaciones cardíacas relacionadas con riesgo de EB.
- Procedimientos odontoestomatológicos con riesgo de provocar una EB.

- Pauta de antibioterapia (tipo y dosis) recomendada para evitar una EB.

Los protocolos más usados son los de la American Heart Association (AHA) y la de la British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). La AHA ha presentado 8 diferentes protocolos desde 1958, en 1997 se hizo la última revisión (Tablas 2, 3 y 4). El protocolo de la BSAC es muy similar, pero presenta algunas diferencias (Tabla 5 y 6) (25,31, 38-40).

En la última revisión de la AHA se redujo la dosis de amoxicilina y se suprimió la segunda dosis, que anteriormente era 6 horas después de la intervención (31).

En la pauta de la BSAC ya se propuso la utilización de una sola dosis (desde 1982) (41). Esta reducción se basa en modelos experimentales animales donde el uso de una sola dosis, es suficiente para prevenir la EB con una vida media de 8 horas (42). La diferencia entre una pauta y otra es la cantidad que se debe administrar, para la AHA es de 2 g y para la BSAC es de 3 g.

Sin embargo hay autores que recomiendan todavía una segunda dosis, dependiendo de la alteración estructural cardíaca previa, sugiriendo que el efecto de la amoxicilina se podría prolongar hasta 12 horas más (43).

Para pacientes alérgicos a la penicilina ambos protocolos recomiendan el uso de la clindamicina en vez de la eritromicina, dado que ésta ocasiona efectos adversos como náuseas o alteraciones abdominales en más del 30% de los casos (44). En otros trabajos, sin embargo, se prefiere la utilización de la eritromicina (45).

La clindamicina puede originar colitis ulceromembranosa en un porcentaje más alto que otros antibióticos de amplio espectro, llegando a un 4% con una sola dosis de 600 mg (46). Algunos autores, sin embargo, afirman que es una dosis insuficiente para inducirla (47).

Desde el punto de vista de la susceptibilidad antimicrobiana, hay discrepancias en los trabajos realizados. Para algunos no hay diferencias significativas entre la eritromicina y la clindamicina en la prevención de la bacteriemia producida por *Streptococcus viridans* (37). Por otro lado, se ha encontrado que la eritromicina es ineficaz particularmente para *S. viridans* y *Fusobacterium* (48); de esta manera y en contraste, la clindamicina presenta una fuerte actividad antimicrobiana frente a anaerobios estrictos incluyendo productores de betalactamasas (37).

En la actualidad, algunos macrólidos como la azitromicina y la claritromicina son recomendados como alternativa a la clindamicina, aunque son de un coste mucho más elevado (31, 49). Otro dato curioso es que en la propuesta de la AHA, a diferencia de la BSAC, se recomienda el uso de cefalosporinas (cefalexina y cefadroxilo) como alternativa en caso de alergia a la penicilina (31). Teniendo en cuenta, que el paciente que presenta alergia a la penicilina suele ser alérgico a los antibióticos del grupo de los betalactámicos, donde se incluyen las cefalosporinas, no debería estar indicado la utilización de estos antibióticos.

Aunque el mecanismo del éxito de los antibióticos en la profilaxis de la EB es desconocido, se calcula que actúan en diferentes momentos del desarrollo de la infección (50). Se piensa que reducen la prevalencia y magnitud de la bacteriemia (51), aunque en otros estudios, se han encontrado hemocultivos

ALTO RIESGO (PROFILAXIS RECOMENDADA)
• Prótesis valvular cardíaca • Historia previa de endocarditis • Enfermedades congénitas con cianosis (T. de Fallot, ventrículo único transposición de grandes vasos) • <i>Shunts</i> o derivaciones quirúrgicas sistémico-pulmonares
RIESGO MODERADO (PROFILAXIS RECOMENDADA)
• Otras enfermedades congénitas (persistencia <i>ductus</i> arterioso, comunicación interauricular <i>ostium primum</i>, coartación aorta, vál. aórtica bicúspide) • Disfunción valvular adquirida (enfermedad cardíaca reumática, 2ª enfermedades colágeno) • Prolapso válvula mitral con regurgitación • Miocardiopatía hipertrófica
BAJO RIESGO (PROFILAXIS NO NECESARIA)
• Comunicación interauricular tipo ostium secundum • Reparación quirúrgica comunicación interauricular, comunicación interventricular o de persistencia ductus arteriosos • Cirugía previa de by-pass arteria coronaria • Prolapso válvula mitral sin regurgitación • Soplo fisiológico, funcional o inocente • Enfermedad de Kawasaki previa sin disfunción valvular • Antecedentes de fiebre reumática sin disfunción valvular • Portador de marcapasos o desfibrilador cardíaco

Tabla 2. Recomendaciones de la American Heart Association de profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana. Alteraciones morfológicas cardíacas.

PROFILAXIS RECOMENDADA
• Exodoncias • Cirugía oral • Tratamiento periodontal (cirugía, raspado y alisado radicular, sondaje) • Tallados • Colocación de implantes osteointegrados • Reimplantes dentales • Instrumentación endodóntica sobrepasando el ápice • Apicectomías • Colocación de fibras subgingivales de antibiótico • Colocación de bandas de ortodoncia (no de brackets) • Inyección de anestesia local intraligamentosa • Cirugía preprotésica • Limpiezas profilácticas dentales o de implantes donde se prevé hemorragia • Colocación de prótesis inmediatas • Colocación de matrices • Incisión, drenaje u otros procedimientos de tejidos infectados
PROFILAXIS NO NECESARIA
• Tratamientos de operatoria dental • Colocación de clamps y dique de goma • Colocación de pernos • Retirada de puntos de sutura • Colocación de prótesis • Colocación de aparatos de ortodoncia • Toma de impresiones • Inyección de anestesia local (excepto intraligamentosa) • Tratamientos de flúor • Sellados de fisuras • Radiografía intraorales • Ajuste de aparatos de ortodoncia

Tabla 3. Recomendaciones de la American Heart Association de profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana. Procedimientos odontostomatológicos.

SITUACIÓN	ANTIBIÓTICO	DOSIS
Profilaxis estándar	amoxicilina	Adultos: 2 g oral 1 h antes Niños: 50 mg/kg 1 h antes
No vía oral	ampicilina	Adultos: 2 g i.m. ó i.v. 30 min. antes Niños: 50 mg/kg i.m. ó i.v. 30 min. antes
Alergia penicilina	clindamicina	Adultos: 600 mg oral 1 h antes Niños: 20 mg/kg oral 1 h antes
	cefalexina/cefadroxilo	Adultos: 2 g oral 1 h antes Niños: 50 mg/kg oral 1 h antes
	azitromicina/claritromicina	Adultos: 500 mg oral 1 h antes Niños: 15 mg/kg oral 1 h antes
Alergia penicilina no vía oral	clindamicina	Adultos: 600 mg i.v. 1 h antes Niños: 20 mg/kg i.v. 1 h antes
	cefazolina	Adultos: 1 g i.m. ó i.v. 30 min. antes Niños: 25 mg/kg i.m. ó i.v. 30 min. antes

Tabla 4. Recomendaciones de la American Heart Association de profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana. Pautas de antibióticos. (i.m.: intramuscular, i.v.: intravenoso).

positivos, después de exodoncias en sujetos sanos, sometidos a una pauta profiláctica de penicilina V y amoxicilina (52). Otros estudios han demostrado que los antibióticos actúan durante la fase final del proceso de la EB, alterando la adhesión de la bacteria a las válvulas cardíacas y eliminando los microorganismos que afectan al endocardio (53).

Otros datos relacionados con el éxito de la PA son el cumplimiento por parte del paciente de las recomendaciones dadas y el conocimiento y manejo correcto por parte del odontostomatólogo de los protocolos existentes.

A pesar de las recomendaciones dadas por el odontostomatólogo para una buena PA, no siempre se acompañan de una adecuada respuesta por parte del paciente. Así, en un estudio en el año 1992 en Holanda en pacientes con riesgo de EB, sólo el 22% tomaba el antibiótico recomendado (54).

La utilización correcta de los protocolos de la AHA y de la BSAC por parte de los odontostomatólogos está entre un 1,6% y el 96% según diferentes estudios en diversos países (40). Sí es cierto que las cifras han ido aumentando en los últimos años, pero en algunos lugares, están por debajo del 40% en la actualidad. Sirva como ejemplo, un

CONDICIONES QUE PREDISPONEN UN RIESGO DE EB
• Historia de endocarditis bacteriana • Defecto septal ventricular • Ducto arteriovenoso • Coartación de la aorta • Prótesis valvular cardíaca • Enfermedad valvular adquirida reumática o de otro tipo • Shunts o derivaciones quirúrgicas sistémico-pulmonares • Soplo cardíaco persistente • Defecto septal atrial reparado con un parche • Miocardiopatía hipertrófica • Síndrome de Marfan
PACIENTE SIN RIESGO DE EB
• Cirugía coronaria previa con by-pass • Cirugía previa 6 meses antes para: - o Ligadura de ducto arterioso - o Cirugía para cerrar defectos septales atriales o ventriculares (sin parche de dacron) - o Defecto atrial septal aislado
PACIENTES CON RIESGO ESPECIAL
• Historia previa de endocarditis bacteriana • Necesidad de anestesia general con una válvula cardíaca o alergia a penicilina o han recibido penicilina más de una vez en los últimos meses

Tabla 5. Recomendaciones de la British Society of Antimicrobial Chemotherapy de profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana. Alteraciones morfológicas cardíacas.

trabajo presentado en el año 2000 de la Universidad de Santiago de Compostela por Tomás y cols. (40), en el que se demostraba, a través de una encuesta telefónica a 140 dentistas en España, que sólo el 33% aplicaba correctamente los protocolos de la AHA o BSAC.

A pesar de todas estas indicaciones siguen existiendo controversias en la utilización de una PA. La situación que acarrea más problemas es la posibilidad de una reacción anafiláctica o hipersensibilidad a la penicilina. Se ha comprobado que esta situación aparece entre el 0,04 y el 0,11% de pacientes que reciben penicilina y este riesgo aumenta cuando se administra parenteralmente (55).

Algunos autores se cuestionan los beneficios de una PA cuando comparan el número de muertes asociadas a EB y el número de muertes causadas por una reacción alérgica (56, 57). Se calcula que de cada 10 millones de intervenciones bucodentarias en pacientes con prolapso valvular mitral donde no se realiza una PA, se producen 47 casos de EB de los cuales 2 fallecen como desenlace fatal de la enfermedad. Frente a estos datos, si se utilizara una PA con penicilina, se reducirían los casos de EB a 5, previniendo la muerte por esta causa, pero el número estimado de muertes por reacciones alérgicas a la penicilina sería de 175 (56).

En otro trabajo (57) se comprobó que en una población de 100 millones de habitantes, cada año mueren aproximadamente 26 personas como consecuencia de una EB relacionada con tratamientos bucodentarios; mientras que en una población de 3,4 millones de habitantes con cardiopatía reumática, que acuden

	No alergia penicilina	Alergia penicilina o han recibido penicilina más de una vez en los últimos meses
Anestesia local o no	Amoxicilina 3 g oral 1 h antes	Clindamicina 600 mg oral 1 h antes
Anestesia general	Amoxicilina 3 g + Probenecid 1 g oral 4 h antes o amoxicilina 3 g oral 4 h antes + 3 g después o amoxicilina 1 g i.v. en la inducción anestésica + 500 mg oral 6h después	Estos pacientes son considerados de riesgo especial
Pacientes de riesgo especial	Amoxicilina 1g i.v. + Gentamicina 120 mg antes de la cirugía o inducción anestésica + amoxicilina 500 mg oral 6 h después	Teicoplanin 400 mg i.v. + gentamicina 120 mg IV preoperatoriamente o en la inducción anestésica o Clindamicina 300 mg i.v. durante 10 min. en 50 ml de diluyente preoperatoriamente o en la inducción anestésica + 150 mg oral o i.v. 6 h después o vancomicina 1 g en infusión intravenosa lenta no menos de 100 minutos seguido de gentamicina 120 mg i.v. preoperatoriamente o en la inducción anestésica

Tabla 6. Recomendaciones de la British Society of Antimicrobial Chemotherapy de profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana. Pautas de antibióticos.

La clindamicina debe tragarse con un vaso de agua para evitar la irritación esofágica.

En los niños menores de 10 años se recomienda la mitad de la dosis para amoxicilina y clindamicina. En los niños menores de 5 años la cuarta parte de la dosis.

En los niños menores de 10 años se recomienda 20 mg/kg de vancomicina y 2 mg/kg de gentamicina.

En los niños menores de 14 años se recomienda 6 mg/kg de teicoplanin + 2 mg/kg de gentamicina.

La dosis de amoxicilina se puede repetir dos veces en un mes. Sin embargo, habrá que esperar 3 meses para administrar la tercera dosis de amoxicilina.

a su dentista una vez al año, y donde se les realiza cobertura antibiótica con penicilina, se podría hablar de 136 muertes atribuibles a una reacción anafiláctica. A pesar de estos resultados, otros autores afirman que no se encuentran situaciones de reacciones anafilácticas provocadas por la administración de una dosis única de 2 g de amoxicilina (58).

Otro problema potencial es el posible desarrollo de microorganismos resistentes. Aunque se han encontrado en algunas ocasiones hemocultivos positivos de *S. viridans* resistentes a la penicilina, se piensa que una correcta PA en odontoestomatología no tiene una gran influencia en la aparición de resistencias (59).

RECOMENDACIONES PRACTICAS

Aunque la mayoría de casos de EB de origen oral se producen en individuos con dientes, se ha encontrado hasta un 7% de casos de EB en pacientes edéntulos (60). La bacteriemia puede desarrollarse después de la formación de úlceras traumáticas relacionadas con prótesis removibles (31). Se recomienda la visita periódica al odontoestomatólogo para evitar la aparición de las mismas y, sobre todo, en situaciones de prótesis poco confortables.

La EB de origen oral se relaciona fundamentalmente con maniobras agresivas en la boca que producen sangrado, pero se ha comprobado que no constituye un factor predictivo de bacteriemia (30) y, por otra parte, en muchas ocasiones el odontoestomatólogo no puede saber con seguridad si se va a producir dicho sangrado.

En todos estos casos de pacientes con una situación cardíaca con riesgo de EB y con una mala higiene oral, se recomienda una PA para cualquier intervención en la boca (61).

El riesgo de que el cepillado dental provoque una bacteriemia y posteriormente una EB es muy bajo, y no se ha podido demostrar en ningún caso como única causa relacionada con la aparición de EB (62). Este riesgo sería todavía menor en otras situaciones habituales como masticar chicle o durante la propia masticación (30). Una buena higiene bucodentaria es la mejor forma para prevenir estas remotas posibilidades (63).

Si durante la sesión de un tratamiento en la boca en un paciente con riesgo de EB, se descubre que el paciente no ha seguido correctamente la pauta de PA, los antibióticos han de administrarse lo antes posible, habiéndose demostrado que es efectivo si se toman durante las 2 horas siguientes a la aparición de la bacteriemia. La misma actitud se seguirá en caso de aparición de un sangrado inesperado en una intervención en este tipo de pacientes (53).

No se ha podido comprobar que intervenciones bucales más complejas y de mayor duración signifiquen una mayor posibilidad de EB en pacientes de riesgo y, por lo tanto, tengan que realizarse en sesiones más cortas pero de mayor número. Por otro lado, sabemos que las posibilidades de que aparezcan resistencias y reacciones alérgicas aumentan cuando el número de episodios de cobertura antibiótica es mayor. Por ello, es preferible realizar los máximos tratamientos bucales cada vez que se haga una cobertura antibiótica (31).

No existe acuerdo general de utilización de una dosis úni-

ca previa a la intervención bucal. Hay quien opina que, en determinadas circunstancias (gravedad cardíaca, resistencia microbiológica, situación clínica del paciente, etc.), se debería añadir una segunda dosis que prolongaría el efecto terapéutico del antibiótico, mejorando la profilaxis de la EB (64), aunque por otro lado aumentaría el riesgo de reacción alérgica, por lo que se recomienda como segunda dosis un macrólido de acción prolongada, como la azitromicina o la claritromicina (61).

Numerosos estudios han demostrado que la utilización de enjuagues bucales con antisépticos, reduce de forma importante el riesgo de bacteriemia de origen bucal (65, 66). Se aconseja el enjuague en el momento previo a cualquier intervención bucodentaria con un antiséptico, siendo de elección la clorhexidina a dosis de 0,12 al 0,2% manteniéndola en la boca de 30 segundos a varios minutos (27). En su defecto se puede utilizar povidona yodada. Hay quien incluso aconseja la irrigación, con cualquiera de estos antisépticos, en el margen gingival del diente que se va a extraer (66). Se ha comprobado que la utilización tópica con enjuague de amoxicilina también reduce la bacteriemia post-exodoncia, aunque en menor medida que la profilaxis estándar por vía oral (67).

En situaciones en las que haya que realizar varios episodios de PA, debe esperarse al menos 15 días entre cada uno de ellos (68). Si el paciente ya está recibiendo antibióticos deberá suspender un mínimo de 3-4 días el tratamiento, para recibir el régimen profiláctico con amoxicilina (por ejemplo, un paciente en tratamiento periodontal con tetraciclinas) (61).

No hay que olvidar que la PA está indicada, fundamentalmente, para prevenir EB, pero que existen otras circunstancias en las que también es necesaria una PA, como es el caso de usuarios de prótesis articulares en los que una bacteriemia de origen bucal puede provocar una infección articular (39).

Como normas generales, y para concluir este trabajo, el odontoestomatólogo deberá tener en cuenta:

- Seguir los protocolos de PA recomendados por la AHA o la BSAC en pacientes de riesgo de EB, sobre todo los considerados de alto riesgo: antecedentes de endocarditis previa, lesión valvular grave o la existencia de una prótesis valvular cardíaca.
- Promover un estado de salud oral en los pacientes con riesgo de EB.
- Utilizar antisépticos orales inmediatamente antes de cualquier intervención bucodentaria, como puede ser la clorhexidina al 0,12% o 2% en forma de enjuagues, manteniéndolo en la boca un mínimo de 30 segundos.

Bacterial endocarditis prophylaxis

BLANCO-CARRIÓN A. BACTERIAL ENDOCARDITIS PROPHYLAXIS. MED ORAL PATOL ORAL CIR BUCAL 2004;9 SUPPL:S37-51.

ABSTRACT

Bacterial endocarditis (BE) is a disease resulting from the association of morphological alterations of the heart and bacteraemia originating from different sources that at times can be indiscernible (infectious endocarditis).

It is classified on the basis of the morphological alteration involved, depending on the clinical manifestations and course of illness, which varies according to the causative microorganism and host conditions (for example, it is characteristic in I.V. drug users). The most common microorganisms involved are: *Streptococcus viridans* (55%), *Staphylococcus aureus* (30%), *Enterococcus* (6%) and HACEK bacteria (corresponding to the initials: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* and *Kingella*), although on occasions it can also be caused by fungi.

The oral microbiological flora plays a very important role in the aetiopathogenesis of BE, given that the condition may be of oral or dental origin.

This paper will deal with the prevention of said bacteraemia. Prophylaxis will be undertaken using amoxicillin or clindamycin according to action protocols, with special emphasis placed on oral hygiene in patients with structural defects of the heart.

Key words: *Bacterial endocarditis of oral origin, bacterial endocarditis prophylaxis, oral dental microorganisms.*

DEFINITION

Bacterial endocarditis (BE) is an uncommon infection produced by the accumulation of fibrin and platelets in the form of so-called "vegetations", which are deposited on the endocardium. Bacteria and other microorganisms (fungi) colonise these vegetations and become involved in the process, hence its name, infectious endocarditis. If left untreated, it is almost invariably fatal (1).

It generally affects the valves, although the infection may be located in a septal defect or in the mural endocardium. The infection of an arteriovenous fistula or of the aortic coarctation is more properly called endoarteritis and results in a similar clinical syndrome (2).

The diagnosis of BE includes a description of its clinical features, endocardiographic findings and blood cultures that provide microbiological confirmation (1).

The first mention of BE is attributed to Lazare Rivière, in 1646, albeit Osler, in 1885, was the first to describe its anatomic and pathological characteristics in a series of autopsies. Osler coined the term, "malignant endocarditis" because of the inevitably fatal outcome (3).

INCIDENCE

It is difficult to determine the true incidence of BE, since most studies are retrospective and the inclusion criteria used have not always been consistent. Estimated incidence rates vary between 1 and 5 cases/ 100,000 inhabitants, which have increased in recent years, particularly amongst seniors (4). Thus, in a prospective study carried out in Sweden in 1995, the figures reached incidence rates of 20/ 100,000 inhabitants/ year in individuals over the age of 70 (5).

BE is uncommon in young people, except for I.V. drug users who comprise a high-risk group, to the degree that in some series, this cohort represents one half of all cases (6).

It rarely affects children, with an approximate incidence of 0.3 cases/ 100,000 children/ year, bearing in mind that the main predisposing factors in more than 90% of the cases present during childhood: congenital cardiopathies, particularly Fallot's tetralogy and defects of the interventricular septum (7, 8).

As far as gender distribution is concerned, males tend to be affected more frequently than females, although there are variations depending on age groups (2). Thus, in young people, the male to female ratio is 1:1; in individuals over the age of 35 years, it goes up to 2:1 and in the elderly, it is 5:1 (9). Although there is no firmly established rationale for this difference, it is true that congenital heart malformations and I.V. drug use is proportionately higher in males.

CLASSIFICATION. AETIOLOGY (1, 2)

BE is classified in several different ways.

Clinical Manifestation

Three types of BE can be distinguished on the basis of clinical manifestations: primitive valve endocarditis, I.V. drug users' endocarditis and prosthetic valve endocarditis, each of which follows its own course of disease and is caused by different microorganisms.

Course of Illness

BE can also be categorised as acute and subacute according to how it evolves:

- Acute BE (ABE) is caused by *Staphylococcus aureus* that settles on a normal valve; it is rapidly destructive and produces metastatic infections. If left untreated, it is fatal in less than 6 weeks.

- Subacute endocarditis (SBE) is typically caused by *Streptococcus viridans* and, if it goes untreated, it lasts for more than 6 weeks and can even persist for up to a year, before it eventually leads to death. Even so, there are no perfect correlations between the microorganism and the course of illness. There are acute cases caused by *Streptococcus viridans* and subacute cases due to *Staphylococcus aureus*.

The Infective Microorganism

Perhaps the most relevant way to classify BE is on the basis of the infective microorganism (for example: BE due to *Staphylococcus aureus*), since this will have implications for treatment and course of disease.

Hence, we can rank the microorganisms involved on the basis of frequency:

Streptococci. Streptococci are responsible for at least 55% of

all cases of BE. Of all the streptococci involved, *S. viridans* is present in 75% of the cases. The most widely encountered forms are *S. sanguis*, *S. mutans* and *S. milleri*. *S. milleri* can cause metastatic abscesses. They are found in the oropharynx and are sensitive to penicillin.

Twenty per cent of the cases caused by streptococci correspond to *S. bovis*. It predominantly affects seniors in whom a malignant tumour of the digestive tract (colon) is not uncommon.

Other streptococci are present in 5% of the cases of BE.

Staphylococci. Staphylococci are the infective agent in 30% of BE, *S. aureus* and *S. epidermidis* are particularly prevalent. They produce massive involvement, rapid destruction and are fulminating.

Enterococci. Enterococci are the causative microorganism in 6% of BE cases. They are found in the digestive tract, the urethra and sometimes, in the mouth. They are distinguished from streptococci by means of biochemical testing. They are resistant to penicillin and therefore, require treatment with an aminoglycoside. There is usually a positive history of urinary tract manipulation, trauma or some kind of illness.

HACEK Microorganisms. On occasion, the bacteria corresponding to the initials *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* and *Kingella* are involved.

Other Bacteria: *S. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Streptobacillus*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides*, *Brucella*, *Nycobacterium*, *N. meningitidis*, *Listeria*, *Legionella*.

Fungi. The fungi that most commonly cause BE are *Candida* and *Aspergillus*.

Other Microorganisms: *Spirillum minor*, *Coxiella burneti* and *Chlamydia* (*C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*).

Special mention must be made of endocarditis that develops in I.V. drug users and in which multiple microorganisms participate: *S. aureus*, 50%; streptococci, 15%; enterococci, 15%; fungi (*Candida*), 10%, and gram-negative bacilli (*pseudomonas*), 10%. They affect the valves located on the right side of the heart more than the left.

PATHOGENESIS AND PATHOLOGIC DIAGNOSIS (1, 2)

The lesions that are characteristic of BE are known as “vegetations” that develop on the endocardium, especially in defective heart valves. The illness usually appears as the result of microorganisms colonising these sterile vegetations, made up of platelets and fibrin.

During the course of bacteremia, a sterile vegetation is likely to become infected, the bacteria adheres tightly to the platelets, fibrin and fibronectin, create a “shelter”, into which phagocytic cells can hardly penetrate.

Endocarditis tends to occur in high pressure areas (the left half of the heart), where the bloodstream passes through a thin orifice at high speed, moving from one heart chamber with high pressure into another one with lower pressure (for example, in the area that is distal to the aortic coarctation). Endocarditis develops more frequently on a valve prolapse than on a pure stenosis and is typically located on the atrial side of the incompetent mitral

valve and on the ventricular surface of the prolapsed aortic valve. A high-speed stream of blood can cause infected satellite lesions at sites distant to the impact (metastatic lesions).

Microorganisms that would otherwise have a low degree of virulence, *Streptococcus viridans* for instance, usually implant only on previously defective cardiac valves, but more virulent microorganisms, such as *S. aureus* and *S. pneumoniae* can affect apparently normal valves.

Temporary bacteremia is commonplace in different infections and during traumatic interventions involving epithelial surfaces covered with a bacterial colony (oropharynx, digestive tract, urinary tract and skin).

Following a traumatic aggression in oral tissues, streptococci *viridans* are the most widely isolated bacteria in blood cultures, either by themselves or together with other germs.

The frequency and magnitude of the bacteremia depend on the severity of periodontal alteration and on the intensity of the trauma. The point of entry of the episode that initiates the bacteremia is generally not discernible in streptococcus *viridans* BE. Oral and dental treatments, which are the most common point of entry, only precede endocarditis due to streptococcus *viridans* in 15-20% of the cases.

Bacteremia is also common in prostate surgery, cystoscopy, catheterisation or urethral dilation and in techniques requiring the use of instrumentation performed on the female reproductive system.

The microorganisms involved are usually enterococci and gram-negative bacilli.

Approximately 50% of enterococcal endocarditis patients have a history of a recent examination with instrumentation or of surgery of the digestive tract or genitourinary system and 35% of all staphylococcal endocarditis had a previous staph infection at a distant site.

The clinical manifestations of BE originate in the vegetations and an immune reaction to the infection. Extensive vegetations, particularly in fungal endocarditis, can occlude a valvular orifice.

In the case of *S. aureus*, valve destruction can take place very quickly followed by regurgitation. The infection may penetrate into the myocardium, causing penetrating abscesses. Blood flow disorders, fistulae (between heart chambers, the pericardium or large vessels) may result; other consequences include ruptured tendons, papillary muscle or interventricular septum.

Fragments that break off from the vegetations can provoke emboli in the heart, brain, kidney, spleen, extremities and lung. Pulmonary emboli derive from endocarditis of the right chambers and are followed by infarcts and, at times, local necrosis. Septic emboli of the *vasa vasorum* or direct bacterial invasion of the arterial wall can lead to the formation of mycotic aneurysms capable of breaking. Mycotic aneurysms develop predominantly in the arteries located in the brain, aorta, Valsalva's sinuses, saturated arterial duct and in the superior mesenteric, splenic, coronary and pulmonary arteries.

Patients suffering from endocarditis typically present high antibody titers against the infective microorganism. This contributes

to the formation of circulating immunocomplexes that may lead to glomerulonephritis, arthritis or several symptoms of vasculitis mucocutaneous.

Myocarditis may result from small coronary emboli, myocardial abscesses or immunocomplex-induced vasculitis.

BACTERIAL ENDOCARDITIS OF ORAL ORIGIN

Numerous epidemiological studies have demonstrated that between 14 and 20% of all cases of BE are associated to a possible oral origin. Outcomes vary depending upon where the study has been conducted, the degree of oral hygiene and the relevance given to antimicrobial BE prophylaxis (10 -12).

Pathogenesis, generally speaking, is based on the association of bacteremia and structural defects of the heart.

Ever since Horder suggested that oral microbiological flora played a key role in the pathogenesis of BE in 1909, oral microorganisms have frequently been isolated in blood cultures performed on individuals with endocardial damage and diagnosed with BE, although negative results of blood cultures carried out on BE patients are not uncommon. Such is the case of between 10 and 20% of all cases due to prior antimicrobial treatment and to the presence of microorganisms that are difficult to identify using traditional culture procedures (13).

The oral bacteria most commonly related with BE are streptococci, particularly those pertaining to the *viridans* group. Pathogenesis in these cases is attributed to their tremendous ability to provoke thrombogenic effects that contribute to the formation of vegetative lesions (14).

In recent years, the presence of staphylococci species has risen considerably in BE, reaching rates of 50% in some studies (6, 15) and 70% amongst I.V. drug addicts (16, 17).

S. aureus is the species that is isolated most frequently. This species is highly virulent, thanks to its capacity to provoke platelet aggregation; it adheres to specific receptors located on the cardiac valve endothelium (18). It is a nosocomial pathogen of the skin and nasal mucosa, but has also been identified in the oral cavity of older patients with periodontitis, as well as in relation to systemic diseases such as xerostomy-associated rheumatoid arthritis (19, 20).

Until recently, only between 4 and 7% of all cases of BE were attributed to gram-negative bacilli, predominantly those of the HACEK group (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella kingae*); they are particularly difficult to find in cultures. The use of molecular biology techniques currently enables this type of gram-negative bacteria to be identified and to determine their existence in certain, very typical oral infections (21).

Bacteremia of oral origin

In the year 1935, in a series of 138 patients, the presence of bacteremia related to tooth extraction was confirmed and in 64% of the cases, said bacteremia was attributable to streptococci (22). Since then, numerous studies have demonstrated bacteremia in oral interventions in which there is bleeding (between 50 and 90% of all patients) (23, 24).

Table 1 shows the prevalence of bacteremia with respect to several different oral procedures (25). Even so, different studies have presented contradictory outcomes.

ORAL SURGERY PROCEDURES	PREVALENCE OF BACTERIEMIA
Single tooth removal	51%
Multiple tooth removal	68%-100%
Endodontics (instrumentation not beyond the apex)	0%-31%
Endodontia (instruments beyond apex)	0%-54%
Periodontal surgery (with flap)	36%-88%
Periodontal surgery (gingivectomy)	83%
Scaling and root planing	8%-80%
Periodontal prophylaxis	0%-40%
Tooth brushing	0%-26%
Dental flossing	20%-58%
Interproximal tooth brushing	20%-40%
Dento-gingival irrigation	7%-50%
Chewing	17%-51%

Table 1. Prevalence of bacteriemia associated with oral surgery procedures

In some cases, a significant correlation is found between the number of teeth extracted and subsequent positive blood culture results (26). In other cases, it has not been possible to determine any relationship whatsoever between the frequency of bacteremia and the severity of oral surgical treatments (27). Conservative odontological interventions (that is, without bleeding), such as the placement of a rubber dam or interdental matrix, lead to bacteremia in some cases (28).

It has been suggested that between 8 and 10% of BE is associated to oral infections without bloody oral interventions; a synergistic effect is seen between the periodontal or periapical disease status and dental manipulation that would foster the posterior development of BE (29).

This study points out that this type of action produces small movements of the tooth within the alveola, provoking negative and positive pressures that cause microscopic vascular lesions, making it easier for microorganisms to pass into the bloodstream. This is the rationale behind the observation that routine activities, such as tooth brushing, chewing gum or eating can on occasion, lead to bacteremia (30).

On the other hand, bacteremia following oral treatment involving bleeding tends to be short-lived, lasting no more than 15 minutes. Although positive cultures have at times been detected up to 1 hour later (31).

The amount of bacteria that must be inoculated in order to cause BE is as yet unknown, although we do know that the number of colonies of oral origin isolated is low (approximately 1×10^2 cfu (colony-forming units)/ ml) in contrast to the amount of inoculum needed to induce BE in experiments with animals (1×10^6 a 20×10^6 ufc/ ml) (32).

PROPHYLAXIS OF BACTERIAL ENDOCARDITIS OF ORAL ORIGIN

As we have already commented, certain more or less aggressive oral and/ or dental interventions and even routine activities in the mouth (brushing, chewing, etc.) have been known to produce bacteremia, which, in conjunction with previously-existing cardiac impairments can lead to BE. As a result, despite the fact that it is uncommon, and due to the high morbidity and mortality associated with this disease, antibiotic prophylaxis (AP) is deemed necessary (11).

These recommendations regarding AP were established many years ago and have been modified several times on the basis of outcomes in animal experimentation (33), pharmacokinetic studies (34), bacterial susceptibility (35) testing, retrospective clinical series (36), bacteremia studies (24) and antibiotic efficacy testing (37).

Despite all this, the need for AP and its true rate of efficacy continue to raise controversy and are the object of criticism, as is the use of the various protocols for AP that have been elaborated over the years. Numerous scientific groups have endorsed different prophylactic regimes, but all of them are upheld by three main pillars:

- Cardiac situations related to BE risk.
- Dental procedures at risk for producing BE.
- Antibiotic treatment plan (type and dosage of antibiotic) recommended for the prevention of BE.

The most widely used protocols are those of the *American Heart Association (AHA)* and the *British Society of Antimicrobial*

HIGH RISK (PROPHYLAXIS RECOMMENDED)
• Heart valve prosthesis • Prior history of endocarditis • Congenital diseases with cyanosis (T. of Fallot, single ventricle, transpositions of the great vessels) • Shunts
MODERATE RISK (PROPHYLAXIS RECOMMENDED)
• Other congenital diseases (patent arterial duct, persistent ostium primum, aortic coarctation, bicuspid aortic valve) • Acquired valve dysfunction (rheumatic cardiac disease, type II collagenopathies) • Mitral valve prolapse with regurgitation • Hypertrophic cardiomyopathy
LOW RISK (PROPHYLAXIS UNNECESSARY)
• Interatrial communication like ostium secundum • Surgical intervention of interatrial or interventricular communication or patent arterial duct • History of coronary artery by-pass surgery • Mitral valve prolapse with no regurgitation • Physiological functional or innocent heart murmurs • Prior Kawasaki disease with no valve dysfunction • History of rheumatic fever with no valve dysfunction • User of pacemaker or cardiac defibrillator

Table 2. Recommendations of the American Heart Association for antibiotic prophylaxis of bacterial endocarditis. Cardiac morphologic alterations.

PROPHYLAXIS RECOMMENDED
• Dental extractions • Oral surgery • Periodontal treatment (surgery, scaling and root planing, probing) • Prior to shaping down teeth to create abutments • Placement of Osseointegrated implants • Reimplantation • Surgery or endodontic (root canal) instrumentation beyond the apex • Apicectomies • Subgingival placement of antibiotic fibers or strips • Placement of orthodontic bands (not brackets) • Intraligamentary local anesthetic injections • Preprosthetic surgery • Prophylactic cleaning of teeth or implants, where bleeding is anticipated • Placement of immediate prosthesis • Placement of matrix bands • Puncture, drainage or other procedures on infected tissues
PROPHYLAXIS UNNECESSARY
• Operative dentistry • Placement of clamps and rubber dams • Placement of posts • Postoperative suture removal • Placement of prosthesis • Placement of orthodontic appliances • Oral impressions • Local anesthetic injections (non-intraligamentary) • Fluoride treatments • Fissure sealing • Oral radiographs • Orthodontic appliance adjustment

Table 3. American Heart Association recommendations for antibiotic prophylaxis of bacterial endocarditis. Dental procedures.

Chemotherapy (BSAC). The AHA has presented 8 different protocols since 1958; the latest revision was conducted in 1997 (Tables 2,3 and 4). The BSAC protocol is very similar, albeit with some differences (Table 5 and 6) (25, 31, 38 – 40).

The latest revision of the AHA protocol called for a dose reduction of amoxicillin and eliminated the second dose, which had been previously set for 6 hours post-intervention (31).

The BSAC protocol advocated the use of a single dose (since 1982) (41). This decrease was established based on experimental models in animals where the use of a single dose with a half-life of 8 hours suffices to prevent BE (42). The difference between one regime and the other lies in the amount of drug to be administered; the AHA calls for 2 g and the BSAC, for 3 g.

Nonetheless, there are authors who continue to recommend a second dose, depending upon the nature of the prior cardiac structural defect, advocating that the effect of amoxicillin be prolonged for up to 12 extra hours (43).

Both protocols recommend the use of clindamycin instead of

SITUATION	ANTIBIOTIC AGENT AND REGIMEN	
Standard prophylaxis	amoxicillin	Adults: 2 g oral 1 h before Children: 50 mg/kg 1 h before
No oral administration	ampicillin	Adults: 2 g i.m. or i.v. 30 min. before Children: 50 mg/kg im or iv 30 min before
Allergy to penicillin	clindamycin	Adults: 600 mg oral 1 h before Children: 20 mg/kg oral 1 h before
	cephalexin/cefadroxil	Adults: 2 g oral 1 h before Children: 50 mg/kg oral 1 h before
	azithromycin/ clarithromycin	Adults: 500 mg oral 1 h before Children: 15 mg/kg oral 1 h before
Allergy to penicillin no oral admin.	clindamycin	Adults: 600 mg i.v. 1 h before Children: 20 mg/kg i.v. 1 h before
	cefazolin	Adults: 1 g i.m. or i.v. 30 min. before Children: 25 mg/kg im or iv 30 min before

Table 4. Recommendations of the American Heart Association for antibiotic prophylaxis of bacterial endocarditis. Antibiotic dose regimens. (i.m.: intramuscular, i.v.: intravenous).

PREDISPOSING CONDITIONS
• History of bacterial endocarditis • Septal ventricular defect • Arteriovenous duct • Aortic coarctation • Heart valve prosthesis • Rheumatic or other type of acquired cardiac disease • Surgical shunts (systemic to pulmonary) • Persistent heart murmurs • Septal atrial defect repaired with a patch • Hypertrophic cardiomyopathy • Marfan's syndrome
PATIENT FREE FROM RISK OF BE
• History of coronary by-pass surgery • Surgery over previous 6 months: - o Arterial duct ligation - o Surgery to close atrial or ventricular septal defects (without Dacron patch) - o Isolated septal atrial defect
PATIENTS AT SPECIAL RISK
• History of bacterial endocarditis • Needing general anesthetics with a heart valve or allergic to penicillin or that have been administered penicillin more than once over the last months

Table 5. Recommendations of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy for antibiotic prophylaxis of bacterial endocarditis. Cardiac morphologic alterations.

erythromycin for patients who are allergic to penicillin, since it provokes adverse events such as nausea or abdominal conditions in more than 30% of the cases (44). On the other hand, other authors recommend erythromycin (45).

Clindamycin can provoke membranous colitis in a higher percentage of individuals than other broad-spectrum antibiotics, reaching incidence rates of up to 4% with a single 600-mg dose (46). However, some authors maintain that it is not a high enough dose to cause it (47).

From the standpoint of antimicrobial susceptibility, the studies carried out thus far are inconsistent. Some find no significant differences between erythromycin and clindamycin in preventing *Streptococcus viridans*-induced bacteremia (37). On the other hand, erythromycin has been found to be ineffective particularly against *S. viridans* and *Fusobacterium* (48); likewise and in contrast, clindamycin presents a strong antimicrobial activity antimicrobial against strictly anaerobic microorganisms, including betalactamase-producing germs (37).

Certain macrolides such as azithromycin and clarithromycin are currently recommended as alternatives to clindamycin, albeit the economic cost is much greater (31, 49).

Another interesting fact is that unlike the BSAC, the AHA endorses the use of cephalosporins (cephalexin and cephadroxyl) as an alternative in cases of allergy to penicillin (31). Taking into account the fact that the patient who is allergic to penicillin is generally allergic to the betalactam antibiotics, including cephalosporins, it would not seem wise to indicate the use of these antibiotics.

Although the mechanism of success in the use of antibiotics in BE prophylaxis is unknown, it has been estimated that they act at different stages of development of the infection (50). They are thought to lower the prevalence and magnitude of the bacteremia (51), although in other studies, positive blood cultures have been found following tooth extraction in healthy subjects who have undergone a prophylactic course of penicillin V and amoxicillin (52). Other studies have revealed that antibiotics work during the final stage of the BE process, interfering with the adhesion of bacteria to the cardiac valves and eliminating microorganisms that affect the endocardium (53).

Other factors that influence the success of AP are patient compliance with the recommendations he/ she is given and the dentist's knowledge of and proper management of the existing protocols.

In spite of the odontologist's recommendations for proper AP,

	Patients not allergic to penicillin	Patients allergic to penicillin or that have received penicillin more than once over the previous months
Local anesthetics or no general anesthetics	Amoxicillin 3 g oral 1 h before Amoxicillin 3 g + Probenecid 1 g oral 4 h before or amoxicillin 3 g oral 4 h before + 3 g after or amoxicillin 1 g i.v. with the anesthetics injection + 500 mg oral 6h after	Clindamycin 600 mg oral 1 h before These patients are considered to be at special risk
Patients at special risk	Amoxicillin 1g i.v. + Gentamicin 120 mg prior to surgery or administration of anesthetics + amoxicillin 500 mg oral 6 h after	Teicoplanin 400 mg i.v. + gentamicin 120 mg i.v. prior to surgery or with the anesthetics injection or clindamycin 300 mg i.v. during 10 min. in 50 ml of dilutant prior to surgery or in the anesthetics injection + 150 mg oral or i.v. 6 h after or vancomycin 1 g slow i.v. infusion no less than 100 minutes followed by gentamicin 120 mg i.v. prior to surgery or with the anesthetics injection

Table 6. Recommendations of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy for antibiotic prophylaxis of bacterial endocarditis. Antibiotic dose regimens.

the patient does not always respond adequately. Thus, in a study carried out in Holland in 1992 in patients at risk for BE, only 22% actually took the antibiotic he/ she had been prescribed (54). Different studies performed in different countries have established that the AHA and BSAC protocols are properly used by between 1.6% and 96% of all dentists (40). Although the figures have been on the rise in recent years, it is no less true that in some places, this figure is currently below 40%. For instance, a study presented in 2000 at the University of Santiago de Compostela written by Tomás and cols (40). and based on a telephone survey of 140 dentists in Spain demonstrated that only 33% correctly applied the AHA or BSAC protocols.

In spite of all these indications, there continues to be controversy surrounding the use of AP. The most problematic situation is the possibility of provoking an anaphylactic reaction or hypersensitivity to penicillin. These responses have been witnessed in 0.04-0.11% of the patients who receive penicillin and risk increases when penicillin is administered parenterally (55).

Some authors question the benefits to be derived from AP when they compare the number BE-associated deaths and the number of deaths resulting from allergic reactions (56, 57). It has been estimated that for every 10 million oral and/ or dental interventions performed in patients with mitral valve prolapse who do not undergo AP, 47 cases of BE will result, 2 of which will die as a consequence of the fatal outcome of the disease. By comparison, if penicillin-based AP were to be used, the number of cases of BE would drop to 5, thereby preventing death as a consequence of BE, but it has been estimated that there would be 175 deaths due to allergic reactions to penicillin (56). Another study (57) confirmed that in a population of 100 million inhabitants, approximately 26 people die each year as the result of dental and/ or oral treatment-related BE, whereas in a population of 3.4 million inhabitants with rheumatic cardiopathy who see their den-

Clindamycin must be swallowed with a glass of water to prevent oesophagitis.

In children less than 10 years old, half the usual dose is recommended for amoxicillin and clindamycin. In children less than 5 years old, a quarter of the usual dose should be given.

In children less than 10 years old, the recommended doses are 20 mg/kg for vancomycin and 2 mg/kg for gentamicin.

In children less than 14 years old, the recommended doses are 6 mg/kg for teicoplanin + 2 mg/kg for gentamicin.

Amoxicillin can be administered twice in a month. However, the third dose should only be given at least three months later.

tist once a year and who receive antibiotic coverage with penicillin, 136 deaths can be attributed to anaphylactic reactions. Despite these outcomes, other authors state that they do not encounter anaphylactic reactions in response to a single 2 g dose of amoxicillin (58). Another potential problem is the possibility of developing resistant microorganisms. Although on occasion, blood cultures positive for penicillin-resistant *S. viridans* have been found, current belief holds that proper AP in the practice of dentistry does not significantly influence the development of resistances (59).

PRACTICAL RECCOMENDATIONS

Although most cases of BE originating in the oral cavity occur in people with teeth, up to 7% of BE cases are seen in edentulous patients (60). Bacteremia can develop following the formation of traumatic ulcers resulting from removable prostheses (31). Periodic visits to the dentist are recommended to keep them from developing, above all, in situations of fairly uncomfortable prostheses.

BE of oral origin is chiefly related to aggressive manoeuvres in the mouth that cause bleeding; nonetheless, it is not predictive

of bacteremia (30) and, in contrast, it is often impossible for the dentist to know for sure whether the intervention will lead to bleeding or not.

In all of these cases of patients with a cardiac condition at risk for BE and with poor oral hygiene, AP is advised for any kind of intervention to be performed in the mouth (61).

Tooth brushing is very unlikely to lead to bacteremia and subsequently to BE and it has never been proven to be the single cause of BE (62). This risk would be even lower in other ordinary situations such as chewing gum or merely chewing *per se* (30). Good oral hygiene is the best means of preventing these remote possibilities (63).

If while treating a patient at risk for BE, the dentist finds out that the patient has not followed the AP regime correctly, antibiotics should be administered as soon as possible, since it has been proven that it is still effective if taken during the 2 hours following the appearance of bacteremia. The same will hold true in the event of unexpected bleeding during oral treatment intervention in this type of patients (53).

It has not been possible to prove that more complex, longer-lasting interventions in the mouth represent a greater possibility of BE in patients at risk and that said interventions should therefore be performed in more, albeit shorter sessions. However, we do know that the possibilities of resistances and allergic reactions occurring increases as the number of episodes of antibiotic coverage increases. Consequently, the preferable course of action consists of performing as many oral treatments as possible every time antibiotic coverage is administered (31).

There is no general consensus with respect to the use of a single dose prior to an intervention in the mouth. Some believe that, under certain circumstances (severity of cardiac condition, microbiological resistance, the patient's clinical situation, etc.), a second dose should be given in order to prolong the therapeutic effect of the antibiotic, thereby improving BE prophylaxis (64), although, it would also increase the risk of producing allergic reactions. In view of this, a prolonged action macrolide, such as azithromycin or clarithromycin, is recommended as a second dose (61).

Numerous studies have shown that the use of antiseptic mouthwashes significantly decreases the risk of bacteremia of oral origin (65, 66). It is advisable to have the patient use antiseptic mouthwash immediately prior to any procedure carried out in the oral cavity; the mouthwash of choice is 0.12% to 0.2% chlorhexidine for 30 seconds to several minutes (27). If that is not possible, povidone iodine can be substituted for chlorhexidine. Some even advocate the use of either of these antiseptics to irrigate the gingival margin of the tooth to be extracted (66). It has been proven that the topical application of mouthwash containing amoxicillin also reduces bacteremia following dental extraction, although to a lesser degree than standard, oral prophylaxis (67).

In those cases in which several episodes of AP must be performed, at least 15 days must elapse between each episode (68). If the patient is already taking antibiotics, treatment should be interrupted for a minimum of 3-4 days so that he/ she can receive prophylactic treatment with amoxicillin (for instance, in the case of an individual undergoing periodontal treatment with tetracyclines) (61).

It must be kept in mind that AP is especially indicated for the prevention of BE, but that there are other circumstances in which AP is also necessary, such as the case of patients bearing joint prostheses in whom bacteremia originating in the oral cavity can provoke a joint infection (39).

As a rule of thumb and in conclusion, the dentist must bear in mind the following considerations:

- He/ she should follow the AP protocols put forth by the AHA or BSAC in patients at risk for BE, above all, those deemed to be at high risk: individuals with a previous history of endocarditis, serious valvular lesions or the presence of a heart valve prosthesis.
- Good oral health must be promoted in patients at risk for BE.
- Oral antiseptics, such as 0.12% or 0.2% chlorhexidine should be used immediately prior to any intervention in the oral cavity for at least 30 seconds.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Kaye D. Endocarditis infecciosa. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper D, eds. *Principios de Medicina Interna*, 13ª ed. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana; 1994. p. 607-13.
2. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell GL, Douglas RG, Benett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 3ª ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 670-706.
3. Major RH. Notes on the history of endocarditis. *Bull Hist Med* 1945;17:351-9.
4. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000;84:25-30.
5. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-39.
6. Siddiq S, Missri J, Silverman DI. Endocarditis in an urban hospital in the 1990s. *Arch Intern Med* 1996;156:2454-8.
7. Awadallah SM, Kavey RE, Byrum CJ, Smith FC, Kveselis DA, Blackman MS. The changing pattern of infective endocarditis in childhood. *Am J Cardiol* 1991;68:90-4.
8. Normand J, Bozio A, Etienne J, Sassolas F, Le Bris H. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. *Eur Heart J* 1995;16:28-31.
9. Jaspers MT, Little JW. Infective endocarditis: a review and update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:606-15.
10. Manford M, Matharu J, Farrington K. Infective endocarditis in a district general hospital. *J Royal Soc Med* 1992;85:262-6.
11. Sabdre RM, Shafran SD. Infective endocarditis. Review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996;22:276-86.
12. Sekido M, Takano T, Takayama M, Hayakawa H. Survey of infective endocarditis in the last 10 years: analysis of clinical, microbiological and therapeutic features. *J Cardiol* 1999;33:209-15.
13. Livornese LL Jr, Korzeniowsky OM. Pathogenesis of infective endocarditis. En: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*, 2ª ed. New York: Raven Press; 1992. p. 19-35.
14. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138-42.
15. Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus endocarditis at a community teaching hospital, 1980 to 1991. An analysis of 106 cases. *Arch Intern Med* 1994;154:2330-5.
16. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560-6.
17. Ribera E, Martínez-Costa X, Tornos P, Gómez Jiménez J, Planes A, Pahissa A, et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos: estudio de 71 casos. *Med Clin* 1990;95:5-9.
18. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. En: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*, 2ª ed. New York: Raven Press; 1992. p. 225-49.
19. Younessi OJ, Walker DM, Ellis P, Dwyer DE. Fatal Staphylococcus aureus infective endocarditis: the dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:168-72.

20. Jacobson JJ, Patel B, Asher G, Woolliscroft JO, Schaberg D. Oral Staphylococcus in older subjects with rheumatoid arthritis. *J Am Geriatr Soc* 1997;45: 590-3.
21. Berbari EF, Cockerill III FR, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc* 1997;72:532-42.
22. Okell CC, Elliot SD. Bacteraemia and oral sepsis with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935;229:869-72.
23. Coulter WA, Coffey A, Saunders ID, Emmerson AM. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990;69:1691-5.
24. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997;18:24-7.
25. Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM, Martin MV. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis: time for a rethink?. *Br Dent J* 2000;189: 610-6.
26. Wahlmann U, Al-Nawas B, Jutte M, Wagner W. Clinical and microbiological efficacy of single dose cefuroxime prophylaxis for dental surgical procedures. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:253-6.
27. Lockhart PB. An analysis of bacteraemias during dental extractions. A double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med* 1996;156:513-20.
28. Roberts GJ, Gardner P, Longhurst P, Black AE, Lucas VS. Intensity of bacteraemia associated with conservative dental procedures in children. *Br Dent J* 2000;188:95-8.
29. Drangsholt MT. A new causal model of dental diseases associated with endocarditis. *Ann Periodontol* 1998;3:185-96.
30. Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20: 317-25.
31. Dajani AD, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-801.
32. Guze PA, Kalmanson GM, Freedman LR, Ishida K, Guze LB. Antibiotic prophylaxis against streptomycin-resistant and susceptible *Streptococcus faecalis* endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:514-7.
33. Wright AJ, Wilson WR. Experimental animal endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:10-4.
34. Fluckiger U, Moreillon P, Blazer J, Bickle M, Glauser MP, Francioli P. Simulation of amoxicillin pharmacokinetics in humans for the prevention of streptococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38: 2846-9.
35. Dankert A, van der Werff J, Zaai SA, Joldersma W, Klein D, Hess J. Involvement of bactericidal factors from thrombin stimulated platelets in clearance of adherent viridans streptococci in experimental infective endocarditis. *Infect Immun* 1995;63:663-71.
36. Gutschik E, Lippert S. Dental procedures and endocarditis prophylaxis: experiences from 108 dental practices. *Scan J Dent Res* 1990;98:144-8.
37. Hall G, Nord CE, Heimdahl A. Elimination of bacteraemia after dental extraction: comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:783-95.
38. Simmons NA. Recommendations for endocarditis prophylaxis. The Endocarditis Working Party for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:437-8.
39. Seymour RA, Whitworth JM. Antibiotic prophylaxis for endocarditis, prosthetic joints, and surgery. *Dent Clin North Am* 2002; 46: 635-51.
40. Carmona IT, Diz Dios P, Scully C. An update on the controversies in bacterial endocarditis of oral origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:660-70.
41. The antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. Report of a working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Lancet* 1982;2: 1323-6.
42. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *Clin Infect Dis* 1994;18:157-60.
43. Fluckiger U, Francioli P, Blaser J, Glauser MP, Moreillon P. Role of amoxycillin serum levels for successful prophylaxis of experimental endocarditis due to tolerant streptococci. *J Infect Dis* 1994;169:1397-400.
44. Shanson DC, Akash S, Harris M, Tadayon M. Erythromycin stearate 1.5 g, for the oral prophylaxis of streptococcal bacteraemia in patients undergoing dental extraction: efficacy and tolerance. *J Antimicrob Chemother* 1985;15:83-90.
45. López A, González E. Profilaxis de la endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina. *Medicina Oral* 1998;3:134-5.
46. Simmons NA, Ball AP, Cawson RA, Eykyn SJ, Lambert HP, Littler WA, et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. Recommendations from the Endocarditis Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Lancet* 1990;335:88-9.
47. Wynn RL, Bergman SA. Antibiotics and their use in the treatment of orofacial infections, part I. *Gen Dent* 1994;42:398-402.
48. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-8.
49. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, Patel R, Miro JM, Wilson WR. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for prophylaxis of viridans group *Streptococcus* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1673-6.
50. Greenman G, Bisno AL. Prevention of bacterial endocarditis. In: Kaye D, editor. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press;1992. p. 465-81.
51. Roberts GJ, Radford P, Holt R. Prophylaxis of dental bacteraemia with oral amoxycillin in children. *Br Dent J* 1987;162:179-82.
52. Hall G, Hedström SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteraemia. *Clin Infect Dis* 1993;17:188-94.
53. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990;161:281-5.
54. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863-8.
55. Parker CW. Allergic reactions in man. *Pharmacol Rev* 1982;34:85-104.
56. Bor DH, Himmelstein DU. Endocarditis prophylaxis for patients with mitral valve prolapse: a quantitative analysis. *Am J Med* 1984;76:711-7.
57. Tzukunft AA, Leviner E, Sela M. Prevention of infective endocarditis: not by antibiotics alone. A 7-year follow-up of 90 dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:385-9.
58. Wynn RI, Meiller TF, Crossley H, Overholser CD. Recent reports calling for reduction of antibiotic prophylaxis in dental procedures. A response. *Gen Dent* 1999;47:124-30.
59. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 2000;131:366-74.
60. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Risk Factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000;102:2842-8.
61. Pallasch TJ, Gage TW, Taubert KA. The 1997 prevention of bacterial endocarditis recommendations by the American Heart Association: questions and answers. *J Calif Dent Assoc* 1999;27:393-9.
62. Martin M. Is there a link between tooth brushing and infective endocarditis?. *Int Dent J* 2003;53:187-90.
63. Tomás Carmona I, Diz Dios P, Limeres Posse J, González Quintela A, Martínez Vázquez C, Castro Iglesias A. An update on infective endocarditis of dental origin. *J Dent* 2002;30:37-40.
64. Nishi J, Yoshinaga M, Nomura Y, Dajani AS, Taubert KA, Ferrieri PL. Prevalence of penicillin-resistant viridans *Streptococci* in the oral flora of Japanese children at risk for infective endocarditis. *Circulation* 1999;99:1274-5.
65. Rahn R, Schneider S, Diehl O, Schafer V, Shah PM. Preventing post-treatment bacteraemia: comparing topical povidone-iodine and chlorhexidine. *J Am Dent Assoc* 1995;126:1145-9.
66. Fine DH, Korik I, Furgang D, Myers R, Olshan A, Barnett ML, et al. Assessing pre-procedural subgingival irrigation and rinsing with an antiseptic mouthrinse to reduce bacteraemia. *J Am Dent Assoc* 1996;127:641-6.
67. Vergis EN, Demas PN, Vaccarello SJ, Yu VL. Topical antibiotic prophylaxis for bacteraemia after dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:162-5.
68. Harrison GAJ, Stross WP, Rubin MP, Davies RM, Speller DC. Resistance in oral streptococci after repeated three-dose erythromycin prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 1985;15:471-9.