

Endocarditis Infecciosa. Nuevas recomendaciones para su prevención. Guía de la American Heart Association 2007

TRABAJO DE ACTUALIZACIÓN

LILIANA N. NICOLOSI

Profesora Adjunta Regular de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires. Médica Cardióloga. Jefa de la División Cardiología y Unidad Coronaria del Hospital Español de Buenos Aires.

Palabras clave: Endocarditis Infecciosa, Bacteriemia, Profilaxis Antibiótica, Prevención.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección del endocardio (revestimiento interno) del corazón o de las válvulas cardíacas o del endotelio de los vasos que se produce por el ingreso al torrente circulatorio (bacteriemia) de microorganismos provenientes de distintas partes del organismo, como la boca, el tracto respiratorio superior, el aparato gastrointestinal, el tracto genitourinario y la piel. Algunos procedimientos odontológicos o quirúrgicos producen leves bacteriemias pero solo algunos microorganismos son capaces de producir comúnmente endocarditis.

Existen ciertas afecciones cardíacas (condiciones de riesgo) que son más susceptibles de contraer endocarditis. Por otro lado la EI raramente se presenta en personas con corazones sanos.

La EI es una enfermedad grave, que aún con tratamiento médico quirúrgico adecuado tiene una elevada mortalidad, que oscila alrededor del 20-40% dependiendo del microorganismo causante y de su presentación clínica.¹ Pero esta enfermedad es infrecuente, y no se desarrolla en la mayoría de las personas que están en riesgo para contraerla. La génesis de la EI está relacionada con distintos factores que se observan en el Cuadro 1.^{2,3,4,5,6}

La profilaxis antibiótica (ATB) es uno de los objetivos principales para la prevención de esta grave enfermedad. Sin embargo, es conocido que la profilaxis ATB solo previene el 15% de las EI dado que la mayoría de las endocarditis se producen por exposición a bacteriemias espontáneas asociadas a la actividad cotidiana⁷ y raramente a bacteriemias secundarias a procedimientos

odontológicos, del tracto respiratorio o del tracto genitourinario. Considerando la frecuencia y la magnitud ampliamente superiores de las bacteriemias ocurridas durante la actividad diaria es esperable que el número de casos de endocarditis que la profilaxis ATB podría prevenir cuando se efectúa un procedimiento dental es muy bajo. Asimismo, es importante considerar el costo/beneficio, la incidencia de reacciones adversas y el impacto ecológico producidos por inadecuadas indicaciones antibióticas.

En el pasado la American Heart Association⁸ con la adhesión de otras sociedades médicas internacionales y nacionales recomendaba la realización de profilaxis en circunstancias consideradas de riesgo previamente a ciertos procedimientos odontológicos y del tracto respiratorio y genitourinario, siempre considerando esta acción preventiva asociada a un conjunto de medidas adicionales entre las que se destaca la importancia del mantenimiento de una óptima salud e higiene bucodental.⁹ La falta de consenso generalizado y de evidencia científica concluyente referida a los beneficios del tratamiento antibiótico preventivo para la profilaxis de

CUADRO 1: Factores que interactúan en la génesis de la endocarditis

Presencia de huéspedes susceptibles con enfermedades cardíacas predisponentes o subyacentes y/o válvulas protésicas

Bacteriemias espontáneas (masticación de alimentos, cepillado de dientes, enfermedad periodontal) o secundarias a procedimientos invasivos

Características de los microorganismos involucrados: virulencia y capacidad de adhesión al endotelio vascular

Número de microorganismos que ingresan al torrente sanguíneo

EI asociados a procedimientos dentales y de otros tractos,^{10,11} determinó la revisión de las recomendaciones de la AHA efectuadas en 1997.⁸

La nueva Guía de la AHA para la prevención de la endocarditis infecciosa publicada recientemente no recomienda la administración de antibióticos previamente a los procedimientos odontológicos excepto en aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer consecuencias graves a causa de la endocarditis. Asimismo, no recomienda el tratamiento profiláctico con ATB en pacientes que se someten a procedimientos de los aparatos gastrointestinal o genitourinario.¹²

RESUMEN DE LA NUEVA GUÍA DE PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Revisión de los documentos

Es evidente observando la cronología de las Guías para Profilaxis de Endocarditis Infecciosa que ha sido un proceso en evolución por más de 50 años, basado en la opinión de expertos y el pensamiento racional para prevenir esta enfermedad infecciosa.

Los fundamentos que sostuvieron las distintas Guías de la American Heart Association fueron los siguientes:

- 1) La EI es una enfermedad poco común pero mortal y su prevención es preferible a su tratamiento.
- 2) Existen condiciones cardíacas subyacentes que predisponen a EI.
- 3) Las bacteriemias con organismos reconocidos como causa de EI se producen asociadas a procedimientos dentales, gastro-intestinales (GI) o genito-urarios (GU).
- 4) La profilaxis antibiótica ha demostrado ser efectivo para prevenir EI experimental en animales.
- 5) La profilaxis ATB sería efectivo en humanos para prevenir EI secundaria a procedimientos odontológicos, GU o GI.

Sin embargo, numerosas publicaciones han cuestionado este último enunciado. La falta de evidencia científica y de consensos generalizados fue la razón que motivó la revisión de las Guías de Prevención de Endocarditis Infecciosa de la AHA publicadas en 1997.⁸

Razones para revisar las Guías de profilaxis antibiótica para EI

La endocarditis es más probable como consecuencia de bacteriemias espontáneas asociadas con las actividades diarias, que a las causadas por procedimientos dentales, GI o GU.

La profilaxis ATB puede prevenir un muy pequeño número de casos de EI en los pacientes sometidos a procedimientos invasivos ya sea dentales, del tracto respiratorio alto, gastrointestinales o genitourinarios.

Asimismo, el riesgo de efectos adversos por ATB excede el beneficio que daría el tratamiento profiláctico.^{13,14}

Existe evidencia científica que indica que el mantenimiento de una óptima salud buco-dental puede reducir la incidencia de bacteriemias producidas durante las actividades diarias, y este efecto es más importante que la profilaxis antibiótica indicada antes de procedimientos odontológicos para reducir el riesgo de endocarditis.

Bacteriemia Transitoria - Bacteriemia ocasionada por los procedimientos dentales

Las superficies mucosas están pobladas por una densa microflora endógena. Al producirse un trauma de las mismas, particularmente de la mucosa gingival cercana a los dientes, orofaringe, tracto GI, uretra o vagina, se liberan diferentes especies microbianas al torrente sanguíneo. La bacteriemia causada por el grupo *Streptococo Viridans* y otras microfloras orales se producen comúnmente en asociación con extracciones dentarias, otros procedimientos odontológicos y actividades diarias como el masticar alimentos y cepillarse los dientes.

La mayoría de los estudios publicados han señalado a los procedimientos dentales como causa de EI en pacientes de riesgo y a ellos han dirigido las recomendaciones de profilaxis antibiótica. Pocos datos existen sobre el riesgo o la prevención de EI asociados a procedimientos GI o GU.

Los factores considerados en el impacto de las bacteriemias asociadas a procedimientos odontológicos son los siguientes:

a) Frecuencia, Naturaleza Magnitud y Duración de la bacteriemia asociada a procedimientos dentales:

La bacteriemia transitoria es común con la manipulación de los dientes y tejido periodontal. Existe una amplia variación de frecuencias de bacteriemia reportadas resultantes de procedimientos dentales: extracción dentaria (10% a 100%), cirugía periodontal (36% a 88%), limpieza de dientes (alrededor del 40%) procedimientos endodónticos (sobre 20%) tratamiento de conducto (8% a 80%).^{15,16} Asimismo, la bacteriemia también ocurre durante las actividades diarias no relacionadas a procedimientos dentales, como ser cepillado dental (20% a 68%), masticar alimentos (7% a 51%), uso de palillos interdentarios (20% a 40%), uso de aparatos de irrigación de agua (7% a 50%).^{17,18,19,20}

Considerando que en los Estados Unidos las personas visitan al odontólogo menos de dos veces por año, la frecuencia de la bacteriemia relacionada a la actividad rutinaria diaria es por lejos mucho mayor.

La magnitud de la bacteriemia resultante de los procedimientos dentales es relativamente baja ($< 10^4$ uni-

dades formadoras de colonia por milímetro) similar a la resultante de las actividades rutinarias diarias y menor a las utilizadas para causar EI experimental en animales (10^6 a 10^8 unidades formadoras de colonias de bacterias por milímetro).^{21,22,23} Los casos de EI causados por bacteriemia oral probablemente resulten de la exposición de inóculos bacterianos de bajo monto resultante de las actividades diarias y no de procedimientos dentales. Por otro lado, las vastas mayorías de las EI no tienen un procedimiento dental en las dos semanas previas al inicio de los síntomas.^{10,13}

Se puede inferir que la mayor duración de la bacteriemia tiene mayor riesgo de endocarditis. Pero no existe evidencia científica que corrobore esta hipótesis.^{24,25} Asimismo, resulta impráctico plantear la indicación de profilaxis a los pacientes de mayor riesgo para las actividades rutinarias diarias.

b) Impacto de la enfermedad dental, higiene oral y tipo de procedimiento dental y bacteriemia

La evidencia científica pone énfasis en mantener una buena salud e higiene oral y erradicar la enfermedad dental para disminuir la frecuencia de la bacteriemia resultante de las actividades diarias.^{24,26,27,28,29} En pacientes con pobre higiene oral la frecuencia de hemocultivos positivos justo antes de las extracciones dentarias de piezas comprometidas fue similar a los realizados después de la extracción.^{28,29}

Las guías previas recomendaban profilaxis antibiótica para procedimientos dentales que previeran sangrado y no lo aconsejaban para los que no provocaban sangrado. Sin embargo no hay datos disponibles que identifiquen al sangrado visible durante un procedimiento dental como predictor confiable de bacteriemia.²⁸ Estas ambigüedades en las guías previas dificultaban su aplicación y no dejaba claro cuales procedimientos requerían profilaxis.

Los datos publicados sugieren que la vasta mayoría de los procedimientos dentales ocasionan algún grado de bacteriemia. De acuerdo a esto no está claro que procedimiento dental es más o menos probable de resultar en una bacteriemia transitoria, ni si la magnitud de la bacteriemia es mayor a la de las actividades diarias como masticar alimentos o cepillarse los dientes.

c) Impacto de la profilaxis antibiótica sobre la bacteriemia resultante de un procedimiento dental

La capacidad de la terapia antibiótica en prevenir o reducir la frecuencia, magnitud o duración de la bacteriemia asociada a procedimientos dentales es controvertida.^{15,30} Existen estudios a favor y estudios en contra.^{15,31,32,33}

Estudios recientes sugieren que la amoxicilina reduce la incidencia, naturaleza y duración de bacteriemia relacionada a procedimientos dentales en forma estadísticamente significativa.^{34,35,36}

Sin embargo no hay datos de que esta reducción provocada por la amoxicilina reduzca el riesgo de endocarditis.

Hall et al reportaron que pacientes tratados con cefaclor no tuvieron reducción de bacteriemias en el postoperatorio al compararlos con un grupo de pacientes no tratados.³³

También es controvertida la eficacia de la aplicación de antisépticos tópicos en reducir la frecuencia de bacteriemias asociadas a procedimientos odontológicos. Macfarlane et al reportaron que la clorhexidine y el yodo povidona fueron efectivos en prevenir estas bacteriemias.³⁷ Sin embargo, otros autores no encontraron beneficios estadísticamente significativos con su uso.^{34,38} Los antisépticos tópicos no penetran más de tres milímetros dentro de la bolsa periodontal, por lo tanto no llegan a áreas de tejido ulcerado desde donde las bacterias frecuentemente penetran en el torrente circulatorio. Basados en esto datos es improbable que los antisépticos tópicos sean efectivos para reducir las bacteriemias asociados a procedimientos dentales.

d) Riesgo acumulativo en el tiempo de bacteriemias relacionadas a actividad rutinaria diaria comparadas con las bacteriemias de los procedimientos dentales

Es importante considerar que se estima una exposición acumulada de 5.370 minutos de bacteriemias para una persona durante el período de un mes resultante de masticar alimentos y cepillarse los dientes, en comparación con una exposición de solo 6 a 30 minutos de bacteriemia asociado a una extracción dentaria.³⁹

Roberts et al. estimaron que cepillarse los dientes dos veces por día durante un año tiene 154.000 veces más riesgo de exposición a una bacteriemia que la resultante a una extracción dentaria.²⁸ La acumulación de exposición durante 1 año de bacteriemias relacionadas a actividades rutinarias diarias, puede ser tan alto como 5,6 millones veces mayor, que la bacteriemia resultante a una extracción dentaria.²⁸

Sin embargo el cálculo de la incidencia, naturaleza y duración de la bacteriemia resultante de las actividades diarias no puede ser exactamente estimado y por lo tanto su comparación con las de procedimientos dentales es inexacta. Aun teniendo en cuenta estas consideraciones es evidente que la exposición a bacteriemias resultante de actividades diarias a lo largo de un año es indudablemente mucho mayor que la resultante de un procedimiento dental.

Resultados de Estudios Clínicos de Profilaxis de EI para procedimientos dentales

Es evidente la falta de trabajos prospectivos, randomizados, doble ciego sobre la profilaxis antibiótica y la prevención de endocarditis en pacientes sometidos a procedimientos dentales. Las dificultades en la realización de estos estudios se deben fundamentalmente a: la baja incidencia de EI que requiere un gran número de

pacientes para tener una muestra estadísticamente significativa, la amplia variedad de condiciones cardíacas subyacentes que podrían predisponer a endocarditis y la gran variedad de posibles procedimientos odontológicos, hecho que dificulta la estandarización de los grupos de control.

En un estudio de eficacia de la profilaxis antibiótica para EI en pacientes con válvulas cardíacas nativas o protésicas se concluyó que los procedimientos dentales u otros procedimientos probablemente causen solo una pequeña fracción de EI y que la profilaxis prevendría solo un número muy pequeño de casos de EI aún si la profilaxis fuera efectiva 100%.⁴⁰ Los mismos autores realizaron un estudio casos controles de dos años de duración entre pacientes que tenían recomendación de recibir profilaxis antibiótica. De las 20 endocarditis que se presentaron 5 habían recibido adecuadamente la profilaxis antibiótica; con estos resultados los autores concluyeron que la profilaxis no había sido efectiva.⁴¹

Strom y colegas en otro trabajo de profilaxis, concluyen que el tratamiento dental no es un factor de riesgo de endocarditis aún en pacientes con valvulopatía y que muy pocos casos de EI se podrían evitar con profilaxis antibiótica aún si esta fuera efectiva 100%.¹⁰

Un estudio reciente sobre profilaxis ATB para EI realizado en pacientes con cardiopatía subyacente demostró que utilizando un número muy grande de dosis de profilaxis solo se podría prevenir un número muy bajo de casos de endocarditis.⁴²

Riesgo absoluto de EI resultante de un procedimiento dental

La evidencia que relaciona la bacteriemia asociada a procedimientos dentales con EI es ampliamente circunstancial y el número de casos relacionados a procedimientos dentales es sobreestimado por numerosas razones. Durante décadas los líderes en medicina sugirieron la relación entre EI y procedimientos dentales y se publicaron guías enfatizando esta relación y recomendando el tratamiento profiláctico. Pero no se puede determinar con certeza si es la bacteriemia de un procedimiento dental o las bacteriemias de las actividades rutinarias diarias son las responsables de la endocarditis.

Aunque el riesgo absoluto para EI de los procedimientos dentales es imposible de medir precisamente, las estimaciones existentes demuestran que si los procedimientos odontológicos ocasionan el 1% de todos los casos de EI del grupo *Streptococo viridans* anualmente en EEUU, el riesgo global en la población general se estima tan bajo como 1 caso de EI por 14 millones de procedimientos dentales.^{43,44,45} El riesgo absoluto estimado de EI para procedimientos dentales en pacientes con condiciones cardíacas subyacentes específicas calculado es el siguiente: prolapso de válvula mitral 1 por 1,1 millón de procedimientos, cardiopatía congénita 1 por 475.000, enfermedad reumática 1 por 142.000,

válvula protésica 1 por 114.000 y EI previa 1 por 95.000 procedimientos dentales.^{41,45} Aun tratándose de estimaciones y teniendo en cuenta estos datos es probable que el número de EI que resultan de un procedimiento dental sea excesivamente bajo, por lo tanto el número de casos que podrían ser prevenidos con la profilaxis antibiótica, aún si esta fuera efectiva en el 100% de los casos, sería muy pequeño.

Riesgo de reacciones adversas y relación costo beneficio en la terapia profiláctica

Se estima la reacción anafiláctica fatal en 15 a 25 individuos por millón en pacientes que reciben una dosis de penicilina.⁴⁶ Estos cálculos pueden sobreestimar el verdadero riesgo de muerte por anafilaxia.

Actualmente se considera que una dosis única de amoxicilina es segura y es de elección para pacientes sin antecedentes de alergia a penicilina. Los casos de anafilaxia fatal por cefalosporina son menos comunes que por penicilina.⁴⁷ Se calcula 1 por 1 millón de pacientes y son extremadamente raros a dosis única de macrólido o clindamicina...^{48,49}

Condiciones cardíacas asociadas con alto riesgo de EI en las cuales la profilaxis antibiótica está indicada para procedimientos dentales

Existen condiciones cardíacas asociadas con alto riesgo de sufrir las graves consecuencias de la endocarditis en las que está fuertemente recomendada la profilaxis antibiótica previamente a la realización de procedimientos odontológicos (Cuadro 2).

Regímenes profilácticos: recomendaciones de la AHA para procedimientos dentales

Los regímenes profilácticos recomendados para procedimientos odontológicos se muestran en la Cuadro 3.

CUADRO 2: Condiciones cardíacas asociadas con alto riesgo para endocarditis infecciosa con indicación de profilaxis ATB para procedimientos odontológicos

1- Válvula cardíaca protésica

2- Endocarditis infecciosa previa

3- Enfermedad cardíaca congénita:
ECC cianótica no reparada, incluye shunts y conductos.
ECC completamente reparada con material protésico o dispositivo colocados por cirugía hemodinamia durante los 6 primeros meses desde el procedimiento.
ECC reparada con defecto residual en el sitio o adyacente al sitio del parche protésico o dispositivo protésico (lo cual inhibe la endotelización)

4-Transplantados cardíacos quienes desarrollan valvulopatía cardíaca

ECC: enfermedad cardíaca congénita

CUADRO 3: Régimen de profilaxis ATB para procedimientos dentales

<i>Situación</i>	<i>Agente</i>	<i>Régimen: única dosis 30-60 min antes del procedimiento</i>	
		<i>Adultos</i>	<i>Niños</i>
Vía oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapaces de ingerir por boca	Ampicilina o Cefazolina o ceftriaxone	2 g IM o IV 1 g IM o IV	50 mg/kg IM o IV 50 mg/kg IM o IV
Alérgicos a la penicilina o Ampicilina - vía oral	Cefalexina o Clindamicina o Azitromicina o Claritromicina	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alérgicos a la penicilina o Ampicilina incapaces de recibir la vía oral	Cefazolina o ceftriaxone o Clindamicina	1 g IM o IV 600 mg IM o IV	50 mg/kg 20 mg/kg IM o IV

IM: indicación intramuscular; IV: indicación intravenosa

Procedimientos odontológicos en los cuales está indicada la profilaxis ATB para endocarditis infecciosa

Las guías anteriores recomendaban profilaxis antibiótica previamente a todos los procedimientos odontológicos que indujeran bacteriemia. Las recomendaciones actuales se muestran en el Cuadro 4.

CUADRO 4: Procedimientos odontológicos en los cuales está recomendada la profilaxis ATB para EI

Todos los procedimientos que comprometen la manipulación del tejido gingival o de la región periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral.

RESUMEN DE LOS CAMBIOS EN LAS GUÍAS

El resumen de las conclusiones de los expertos presentadas en las nuevas recomendaciones para procedimientos odontológicos se enumera a continuación:

1) La bacteriemia resultante de las actividades diarias es mucho más probable de desarrollar EI que la bacteriemia asociada a procedimientos dentales.

2) Sólo un número extremadamente pequeño de casos de EI podría ser prevenido con la profilaxis antibiótica aún si está fuera efectiva en el 100%.

3) Las recomendaciones para profilaxis para EI se limitan a las enumeradas en el Cuadro 2.

4) La antibiótico-profilaxis no está recomendada para cualquier otra cardiopatía no enumerada en la lista previa.

5) La profilaxis antibiótica es recomendada para todos los procedimientos que comprometen la manipulación del tejido gingival región periapical dientes o perforación de la mucosa oral, sólo para pacientes de la lista de alto riesgo.

6) La profilaxis antibiótica es recomendada para todos los procedimientos del tracto respiratorio o piel infectada, piel o tejido músculo esquelético, sólo para pacientes de la lista de alto riesgo.

Resulta fundamental recordar, por lo expuesto, que la profilaxis antibiótica es sólo uno de los objetivos recomendados para la prevención de la endocarditis infecciosa y que la prevención de esta grave enfermedad comprende a su vez la adhesión a un conjunto de medidas dentro de las cuales se destaca por su mayor impacto el **mantenimiento de una óptima salud bucal**. Es responsabilidad de los odontólogos y médicos concientizar a los pacientes de riesgo en la importancia del mantenimiento y control periódico de la salud bucal, dirigiendo las acciones hacia medidas actitudinales orientadas a evitar la enfermedad y mejorar el estado de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunha B, Gill V, Lazar J y col.: Acute Infective Endocarditis: Diagnostic and Therapeutic Approach. In *dis Clin of N Am* 1996; 10(4):811-834.
2. Pogrel Ma, Welsby PD. The dentist and prevention of infective endocarditis. *Br Dent J* 1975; 139:12-16
3. Duranck DT. Prevention of Infective Endocarditis. *N Eng J Med* 1995; 332(1):38-35.
4. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteriemia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:61-77.

5. Burkett LW, Burn CG. Bacteriemias following dental extraction: demonstration of source of bacteria by means of a non pathogens (*Serratia marsecens*) J Dent Res 1937; 16:521-530.
6. Guntheroth WG: How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis. Am J Cardiol 1984; 54:797-801.
7. Weinstein L, Brusch L. Infective Endocarditis: Prophylaxis. Oxford University Press. 1996. Cap 25; 322-337.
8. Dajani AS, Taubert KA, Wilson y col.: Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277:1974-1801.
9. Strom B, Abrutyn E, Kaye D y col.: Risk factors for infective endocarditis. Circulation 2000; 102:2842-48.
10. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levinson ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Deci and cardiac risk factors on infective endocarditis: a population-based, case-control study. Ann Intern Med. 1998;129:761-769.
11. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-marketing on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. Clin Infect Dis. 2002; 34:1621-1626.
12. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association. A Guideline From the 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. Circulation. Journal of the American Heart Association. Circulation published online Apr 19, 2007; www:http://circ.ahajournals.org
13. Durack D: Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: time to scale back? Ann Intern Med 1998; 129: 829-830.
14. Seymour RA, Lowry R, Whitworth J y col.: Infective endocarditis. Dentistry and antibiotic prophylaxis. Br Dent J 2000; 189 (11):83-88.
15. Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis as other distant site infections. Infect Dis Clin North Am. 1999; 13:833-850, vi.
16. 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.
17. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and themedically compromised patient. Periodontol 2000. 1996; 10:107-138.
18. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to tooth brushing in patients with periodontitis. J Am Dent Assoc. 1973;87:616-622.
19. Rise E, Smith JF, Bell J. Reduction of bacteremia after oral manipulations. Arch Otolaryngol. 1969; 90:198-201.
20. O'Leary TJ, Shafer WG, Sensen HM, Nesler DC, Van Dorn PR. Possible penetration of crevicular tissue from oral hygiene procedures, I: use of oral irrigations devices. J Periodontol. 1970; 14: 158-162.
21. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis, II survival of a bacterial vegetations. Br J Exp Pathol. 1972;53: 50-53.
22. 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.
23. Lucas VS, Lytra V, Hassan T, Tatham H, Wilson M, Roberts GJ. Comparasion 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.
24. Lockhart PB, Schmidtke MA. Antibiotic considerations in medically compromised patients. Dent Clin North Am. 1994;38:381-402.
25. Overholse 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.
26. Conner HD, Haberman S, Collings CK, Winford TE. Bacteriemias following periodontal scaling in patients with healthy appearing gingiva. J Periodontol. 1967;38:466-472.
27. Robinson L, Kraus FW, Collings CK, Winford TE. Bacteriemias of dental origin, II: a study of the factors influencing occurrence and detection. Oral Surg oral Med Oral Pathol. 1950; 3:923-936.
28. 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. Pediatric Cardiol. 1999;20:317-325.
29. Hockett RN, Loesche WJ, Sodeman TM. Bacteremia in asymptomatic human subjects. Arch Oral boil. 1977;22:91-98.
30. Hirsh HL, Vivino JJ, Merrill A, Dowlin HF. Effect of prophylactically administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth Arch Intern Me. 1948;81:868-878.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions: a double-blind, placebo-controlled study of clorhexidine. Ach Intern Me. 1996;156:513-20.
35. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Winrib 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.
36. Roberts GJ, Radford P, Holt R. Prophylaxis of dental bacteremia with oral amoxycilin in children. Br Dent J. 1987;162:179-182.
37. Macfarlane TW, Fergusson MM, Mulgrew CJ. Post-extraction bacteremia: role of antiseptics and antibiotics. Br Dent J. 1984;156:179-181.
38. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. Cochrna Database Syst Rev. 2004;CDOO3813.
39. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? Am J Cardiol. 1984;54:797-801.
40. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel ME. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands, II: antecedent procedures and use of prophylaxis. Arch Intern Med. 1992;152:1869-1873.
41. van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. Lancet 1992;339:135-139.
42. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrien 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.
43. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. Dent Clin North Am. 2003;47:665-679.
44. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am. 1993;7:9-19.
45. Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? Endodontic Topics. 2003;4:32-45.
46. Ahlstedt S. Penicillin allergy: can the incidence be reduced? Allergy. 1984;39:151-164.
47. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. Engl J Med. 2001; 345:804-809.
48. Guay DR, Patterson DR, Seipman N. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. Drug Saf. 1993;8:350-364.
49. Mazur N, Greenberger PA, Regalado J. Clarithromycin hypersensitivity appears to be rare. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;82:443-445.