

Recomendaciones para la prevención de endocarditis: a quien, cuándo y cómo

Sánchez García A. Facultativo Especialista de Área. Unidad de Microbiología Diagnóstica y Terapia Antimicrobiana. Red de Nuevos Hospitales de Madrid (Hospital Infanta Sofía). Madrid

Delgado-Iribarren García-Campero A. Coordinador de la Red de Nuevos Hospitales de Madrid. Jefe de unidad. Unidad de Microbiología Diagnóstica y Terapia Antimicrobiana. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

RESUMEN

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección endovascular poco frecuente pero de gran gravedad, cuyo pronóstico ha mejorado por los avances en el diagnóstico y tratamiento, pero continúa presentando una gran importancia la prevención de la infección, aunque en la actualidad aún persisten muchos interrogantes sobre el modo de realizarla.

Las primeras recomendaciones surgieron hace más de 50 años y han sufrido transformaciones en función del tiempo, pero quizás los cambios más importantes se producen en los últimos documentos emitidos. En la actualidad existen algunas discrepancias entre las recomendaciones de las Sociedades Científicas con relevancia en nuestro medio (americana, europea y española), lo que es fácil de comprender si tenemos en cuenta que no hay una evidencia científica consolidada en muchos aspectos de su implementación. En este documento revisaremos las principales cuestiones relacionadas con la profilaxis de la EI: a quien, como y cuando ha de realizarse.

PALABRAS CLAVE: Endocarditis. Recomendaciones. Prevención.

ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is an uncommon but life-threatening infection. Advances in diagnostic and therapy have improved the prognosis of this infection but prevention still remains as an important issue with several questions yet don't resolved.

First recommendations for the prevention of the infection were issued more than 50 years ago and have undergone changes especially in the last documents published. At present there are some discrepancies between the recommendations of the significant Scientific Societies in our country (american, european and spanish), which is easy to understand if we consider that there is no scientific evidence consolidated in many aspects of its implementation. This paper will review the main issues related to the prophylaxis of IE: to whom, how and when to do it.

KEY WORDS: Endocarditis. Recommendations. Prevention.

Inf Ter Sist Nac Salud 2009; 33:39-48.

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección endovascular microbiana que afecta a estructuras intracardíacas en contacto con la sangre, que incluye las infecciones de los grandes vasos intratorácicos

y cuerpos extraños intracardíacos. La lesión inicial característica es una vegetación de tamaño variable, aunque también puede identificarse mediante ecocardiografía una destrucción tisular, úlceras o formación de abscesos. Es una infección de gran gravedad por ser mortal en ausencia de tratamiento. En las últimas

décadas los avances en las técnicas de diagnóstico y los progresos terapéuticos han mejorado el pronóstico de esta enfermedad, aunque continúa presentando una enorme importancia la prevención de la infección. En la actualidad aún persisten muchos interrogantes sobre el modo de realizarla. En este trabajo revisaremos las principales cuestiones relacionadas con la profilaxis de la EI: a quién, cómo y cuándo ha de realizarse.

Aunque es una profilaxis implementada desde hace tiempo y que se realiza con frecuencia, existiendo protocolos de actuación en la inmensa mayoría de los hospitales de nuestro país, la realidad es que hay pocas evidencias sobre su eficiencia y muchas Sociedades Científicas Internacionales están revisando sus indicaciones. De hecho la *American Heart Association* (AHA) recomendaba esta profilaxis a un numeroso grupo de pacientes desde hace más de 50 años, pero recientemente ha revisado sus indicaciones con cambios importantes respecto a las directrices del anterior documento editado en 1997. También la *Sociedad Europea de Cardiología* (ESC) ha revisado sus indicaciones en 2004, con cambios importantes dirigidos a restringir su empleo tan solo a pacientes de muy alto riesgo, y en algunos supuestos no está en total acuerdo con las últimas directrices de la *Sociedad Española de Cardiología* (SEC) que emitió su último informe en el año 2000. Todos estos documentos son de gran interés para todos los profesionales relacionados con el tema y son la base de las recomendaciones que realizamos en este trabajo.

La cuestión que menos controversias presenta es el *cómo ha de realizarse la profilaxis*, pues está bien establecido el tiempo más efectivo de una quimioprofilaxis, que depende de la vía de administración del antimicrobiano y su farmacocinética, pero que suele ser suficiente con su administración de 30 minutos a 1 hora antes del procedimiento. Sobre este punto quizás lo más importante sea conocer las alternativas para cuando no se ha llevado a cabo en dicho periodo.

Respecto a los *agentes etiológicos implicados* se ha de tener en cuenta la epidemiología de las resistencias a antimicrobianos locales, sujetas a cambios evolutivos, lo que será expuesto en el apartado correspondiente.

Los aspectos mas controvertidos son los relativos a los procedimientos en los cuales debe emplearse y sobre todo a los pacientes que deben recibirla, pues apenas hay estudios que demuestren su eficacia y es probable que tampoco los haya en breve plazo, por lo que las recomendaciones se basan en la experiencia clínica y en las recomendaciones de expertos. En la tabla I se muestra las clases de recomendaciones y el nivel de evidencia en que están basadas.

Tabla I
Grado de recomendación y nivel de evidencia

GRADO DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
Clase I	Evidencia o consenso sobre el beneficio, utilidad o eficiencia de un tratamiento o diagnóstico
Clase II	Evidencia conflictiva o diversidad de opiniones sobre la utilidad o eficacia de un tratamiento o de un diagnóstico
* II a	Peso de la evidencia a favor de la utilidad/eficacia
* II b	La utilidad/eficacia está menos establecida
Clase III	Evidencia o consenso de no existir un beneficio, utilidad o eficiencia de un tratamiento o diagnóstico
NIVEL DE EVIDENCIA	
A	Al menos dos estudios aleatorizados avalan la recomendación
B	Tan solo un estudio aleatorizado o metaanálisis de estudios no aleatorizados apoyan la recomendación
C	Opinión de expertos o experiencia clínica basada en series de casos

* *Ventrículo único, transposición de los grandes vasos, tetralogía de Fallot.*

Finalmente cabe recordar que a pesar del amplio uso de la profilaxis de EI, no es inusual la detección de pacientes que sufren la enfermedad sin estar clasificados como grupo de riesgo. De hecho se estima que aunque la profilaxis tuviera una eficacia del 100% son pocos los casos que serían evitados, por lo que se está limitando los grupos de riesgo para recibirla y se cuestiona su necesidad en procedimientos relacionados con el tracto respiratorio (TR), gastrointestinal (GI) o genitourinario (GU).

Nivel de evidencia y grado de recomendación

Actualmente cuando se emiten recomendaciones para un determinado proceso se considera imprescindible el documentar el grado de evidencia que se dispone para hacerlo y el tipo de recomendación que se realiza. En la tabla I se resumen las mismas, siguiendo las directrices de la AHA, de la ESC y de la SEC.

La mayor parte de las recomendaciones que se realizan en la actualidad son de clase II con un nivel

de evidencia B o C; es decir, que las recomendaciones que se realizaban anteriormente, de clase I, con gran consenso sobre su utilidad o eficacia, han pasado a ser de clase II por existir dudas sobre las mismas. Esto indica que las recomendaciones emitidas anteriormente no estaban basadas en evidencias científicas contrastadas, lo que ha llevado a cuestionar su validez y ha supuesto variaciones en las indicaciones de la profilaxis con importantes repercusiones en la práctica clínica.

A quién

Para entender la controversia sobre este punto es preciso recordar que no existe ningún estudio prospectivo controlado y aleatorizado que demuestre la eficacia de la profilaxis de la EI en los distintos procedimientos en los que se puede aplicar. La SEC en sus recomendaciones del año 2000 ya advierte que a pesar de la importancia de realizar profilaxis, existen muchos interrogantes sobre su verdadera efectividad y sobre la mejor manera de llevarla a cabo.

La creencia más generalizada sobre la etiología de la EI es que está fuertemente relacionada con procesos dentales, lo que sin duda es cierto, pero no necesariamente relacionado con manipulaciones asistenciales. De hecho múltiples publicaciones inciden sobre una relación causal, para algunos autores es sobrestimada, puesto que en muchas ocasiones estas manipulaciones pueden estar relacionadas con procesos relacionados con la vida cotidiana como el simple cepillado dental, y no exclusivamente con manipulaciones odontológicas; sin embargo hay pocas que lo hagan con procedimientos relacionados con el tracto GI o GU.

En el apartado de “Cuándo” veremos que disponemos de escasas evidencias sobre el impacto de la profilaxis antimicrobiana en la prevención de la EI e incluso sobre los procedimientos en los que se ha de aplicar, pues desconocemos la incidencia, magnitud y duración de la bacteriemia relacionada con los mismos; además, aunque supusiéramos una eficacia absoluta de la profilaxis, el porcentaje de pacientes que se beneficiaría de la misma sería extremadamente pequeño, dada la baja prevalencia de la enfermedad y el elevado número de pacientes susceptibles de la misma siguiendo las recomendaciones establecidas anteriormente. Todo ello unido a la posibilidad de reacciones adversas causadas por los antimicrobianos que se emplean y a estudios de coste-efectividad ha conducido a políticas más restrictivas respecto a los pacientes en los que se ha de aplicar.

Las recomendaciones clásicas (ver recomendaciones de la SEC) clasificaban a los pacientes en grupos de alto,

Tabla II
Grupos de riesgo clásicos con enfermedad cardíaca en los cuales están basados la mayor parte de las indicaciones de profilaxis antimicrobiana (SEC)

ALTO RIESGO	RIESGO MODERADO	RIESGO BAJO
Válvulas cardíacas protésicas, incluyendo prótesis biológicas y homoinjertos	Malformaciones cardíacas congénitas no incluidas en el apartado anterior**	Comunicación auricular tipo ostium secundum
Endocarditis bacteriana previa	Valvulopatía adquirida (cardiopatía reumática)	Prolapso mitral sin insuficiencia
Cardiopatía congénita cianótica compleja*	Miocardopatía hipertrofica	Cirugía de revascularización aortocoronaria
Cortocircuito o conducto pulmonar sistémico quirúrgico	Prolapso valvular mitral con insuficiencia y/o velos engrosados	Soplo fisiológico, Marcapasos, Desfibrilador implantable

* Ventrículo único, transposición de los grandes vasos, tetralogía de Fallot.

** Persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular tipo ostium primum, comunicación interventricular, aorta bicúspide, coartación aórtica.

moderado y bajo riesgo de EI, incluyendo los dos primeros grupos un amplio número de pacientes (tabla II), siendo recomendaciones de clase I con un nivel de evidencia B o C; la mayor parte de los hospitales en nuestro medio siguen estas recomendaciones en la actualidad.

Más recientemente, con el mismo nivel de evidencia tanto la ESC como la AHA, revisan estos grupos y rescinden los pacientes a recibir profilaxis a un grupo de muy alto riesgo y basan sus recomendaciones en un grado de recomendación de clase II o IIa (anteriormente eran de clase I) y una evidencia que se mantiene en el nivel B, es decir, que no está tan claro que su aplicación produzca un beneficio; los pacientes a incluir se describen detalladamente en la tabla III. La selección de estos pacientes se basa en la consideración de los factores que presentan un mayor riesgo de padecer una EI en función del tiempo así como en la probabilidad de un desenlace fatal en caso de que se produjera.

Se estima que la incidencia de EI es de unos 5-7 casos/100.000 personas-año y que presumiblemente ha permanecido estable en las cuatro décadas pasadas. El factor predisponente más común clásicamente era la cardiopatía reumática que continúa siéndolo en países menos desarrollados, pero que en países desarrollados ha sido sustituida por la presencia de válvulas o material protésico; en estos pacientes el riesgo de padecer una EI se eleva a unos 2.160 casos por 100.000 pacientes-año.

Tabla III
Grupo de alto riesgo con enfermedad cardíaca en la que está indicada la profilaxis antimicrobiana*

AFECCIÓN CARDIACA	COMENTARIOS
Prótesis valvulares cardíacas	Grupo de riesgo más importante en países desarrollados
Endocarditis infecciosa previa	
Malformaciones cardíacas congénitas complejas y cianóticas	Sin cirugía reparativa, incluyendo shunts;
Conductos sistémicos o pulmonares establecidos quirúrgicamente	En los 6 meses posteriores a la cirugía si es reparadora
Enfermedades valvulares cardíacas adquiridas	Para la AHA solo en transplantados
Prolapso de la válvula mitral con regurgitación valvular o engrosamiento valvular severo	No recomendado por la AHA
Malformaciones congénitas del corazón no cianóticas (excepto CIA tipo ostium secundum), incluidas las válvulas aórticas bicúspides	No recomendado por la AHA
Miocardiopatía hipertrófica	No recomendado por la AHA

(*)=según las recomendaciones de la American Heart Association (AHA, 2007) y de la European Society of Cardiology (ESC, 2004).

Las cardiopatías congénitas también son un factor de riesgo de EI, aunque existen grandes diferencias en función de la severidad de la anomalía cardíaca. Se considera que el mayor riesgo lo presentan los pacientes con enfermedad compleja cianótica y aquellos que han recibido cirugía paliativa (shunts, prótesis, etc.). En este último grupo, la AHA no recomienda la profilaxis si han transcurrido 6 meses desde la intervención sin complicaciones posteriores.

Además de la patología cardíaca de base existen una serie de *comorbilidades* que presentan un peor pronóstico si se produce una EI: edad avanzada, diabetes mellitus, inmunosupresión de cualquier origen y pacientes en diálisis. Cualquiera de estos factores ensombrece el pronóstico en caso de que se produzca una EI, y frecuentemente hay más de uno implicado. De hecho la mortalidad en pacientes con prótesis valvular varía notablemente a pesar de que el agente etiológico sea el mismo: el caso más frecuente es una EI causada por estreptococos del grupo viridans, que sobre válvula protésica puede tener una mortalidad en torno al 20%, mientras que en válvula nativa no suele superar el 5%; de igual modo ocurre con los enterococos.

A pesar de todo lo expuesto, las *nuevas recomendaciones* de la AHA recomiendan la restricción en los

pacientes de riesgo a recibir profilaxis, puesto que la administración de profilaxis no está exenta de riesgo y puede presentar repercusiones ecológicas de importancia, como son el aumento de resistencia de los principales microorganismos implicados en EI, lo que será descrito más adelante. Este cambio en las recomendaciones de la población diana a incluir en la profilaxis puede suponer un reto asistencial, pues distorsiona actuaciones previas tanto de médicos al aplicarlas, como de pacientes al recibirlas, y sobre todo para estos últimos puede ser más difícil de entender.

Por ello, a la espera de la realización de un estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego, lo razonable es seguir las recomendaciones, bien de la AHA o bien del National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), que establecen que la población de riesgo serían aquellos pacientes con endocarditis previa, prótesis valvular, cardiopatías congénitas (las Guías del NICE excluyen la comunicación interauricular, la comunicación interventricular y el ductus que han sido correctamente reparados), enfermedad valvular con estenosis o regurgitación (la AHA, sólo en los receptores de trasplante cardíaco) y la miocardiopatía hipertrófica (NICE) (*Harrison et al.*)

Quando

Si bien la principal cuestión a solucionar es a quien hay que administrar profilaxis, tema que ya hemos descrito que es controvertido y sin apenas evidencias científicas sobre su eficacia, la segunda cuestión a dilucidar es en qué procedimientos hay que aplicarla. De nuevo encontramos escasa evidencia científica y discrepancias entre las recomendaciones de las principales Sociedades Científicas implicadas en el tema.

Una bacteriemia transitoria es extraordinariamente frecuente en procedimientos odontológicos como la extracción dentaria (10-100%), cirugía periodontal (36-88%) e incluso en limpiezas dentarias (hasta un 40%), pero es menos conocido el riesgo asociado a las actividades cotidianas de higiene dental, en las cuales también son frecuentes, como por ejemplo el cepillado de dientes rutinario (20-68%), el uso de palillos dentales (20-40%), o dispositivos de irrigación dentaria (7-50%).

Algunos autores como *Roberts et al* han estimado que el riesgo de bacteriemia por el cepillado de dientes dos veces al día es 154.000 veces mayor al año que el de una sola extracción dental. La exposición anual acumulada estimada es de 5,6 millones de veces superior y es obvio que no está indicada una profilaxis sistemática; a pesar de que no hay ningún estudio comparativo, ni probablemente lo habrá, es muy plausible especular que el riesgo infeccioso de las actividades cotidianas de higiene dental presentan un riesgo superior al de las intervenciones odontológicas.

Aunque no exista ningún estudio prospectivo, randomizado y controlado con placebo en procedimientos odontológicos con riesgo de sangrado todas las recomendaciones coinciden en que se ha de administrar a los pacientes de alto riesgo mencionados previamente, con nivel de evidencia B y grado de recomendación de clase II. Esto es debido a que los datos de los casos publicados presentan grandes limitaciones debido a la baja incidencia de la enfermedad, la gran variabilidad en la patología de base de los pacientes y en la de los procedimientos a los que se ven sometidos, lo que complica la interpretación de los resultados de la profilaxis. Aunque diversos estudios retrospectivos sugieren que existe un beneficio, suelen presentar un bajo número de casos y en ocasiones se demora el inicio de la sintomatología respecto al momento en que se realiza el procedimiento, lo que cuestiona su relación causal. Algunos autores como *van der Meer et al* concluyen que los procedimientos odontológicos son responsables de una pequeña fracción de los episodios de EI y que la profilaxis, aunque presentara un 100% de efectividad, tan solo evitaría un número de casos muy bajo.

Los procedimientos relacionados con el TR pueden causar bacteriemias transitorias por una amplia variedad de microorganismos, aunque de nuevo no hay datos que demuestren una relación causal con la EI. Pero para pacientes de alto riesgo se recomienda profilaxis en procedimientos que impliquen incisión o biopsia de la mucosa respiratoria (clase IIa, nivel C), básicamente amigdalectomía y adenoidectomía. En estas recomendaciones hay un acuerdo mayoritario, aunque la AHA no recomienda profilaxis en broncoscopias sin biopsia, lo que supone un cambio importante respecto a recomendaciones previas, si bien tampoco la SEC incluía estos procedimientos en las recomendaciones del año 2000.

Otro cambio radical en las recomendaciones de la AHA es el no incluir los procedimientos relacionados con los tractos GI y GU en la profilaxis de la EI (Clase III, nivel B), incluyendo la gastro-duodenoscopia y la colonoscopia, procedimientos que siguen incluidos en las últimas recomendaciones de la ESC para pacientes de alto y moderado riesgo, y por lo tanto en controversia en cuanto al nivel de evidencia (Clase I, nivel C). Tampoco la SEC establecía en sus recomendaciones incluir la mayor parte de los procedimientos relacionados con estos tractos, a pesar de que fueron publicadas en el año 2000. Aunque son numerosos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos relacionados con el tracto GI, hepatobiliar o GU no hay datos que demuestren una relación causal de los mismos con la EI. Cabe destacar en estos procesos la alta incidencia de infecciones por enterococo, como flora habitual de estos tractos que con frecuencia se selecciona por tratamientos antimicrobianos previos. Aquellos pacientes con infecciones intermitentes o colonización sis-

Tabla IV
Procedimientos diagnósticos y terapéuticos relacionados con el desarrollo de bacteriemia en los que se recomienda profilaxis*

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICOS Y TERAPEÚTICOS	SOCIEDAD QUE EMITE RECOMENDACIONES y AÑO		
	AHA (2007)	ES (2004)	SEC (2000)
Localización			
Odontológicos**			
Procedimientos dentales con manipulación de tejido gingival, periapical o alteración de la mucosa oral	si	si	si
Tracto Respiratorio			
Broncoscopia (broncoscopio flexible) con/sin biopsia	no	no	no
Broncoscopia (broncoscopio rígido)	no	si	si
Tonsilectomía y adenoidectomía	si	si	si
Tracto Genitourinario***			
Cistoscopia	no	no	si
Biopsia del tracto urinario/próstata	no	si	si
Resección transuretral de próstata	no	si	si
Instrumentación/dilatación uretral	no	si	si
Litotricia	no	si	si
Histerectomía vaginal/Parto vaginal	no	no	Opc.
Otros procedimientos ginecológicos sin infección (aborto, DIU...)	no	no	no
Tracto Digestivo			
Dilatación esofágica/escleroterapia	no	si	si
Instrumentación de conductos biliares obstruidos/CPRE	no	si	si
Endoscopia	no	no	no

(*)= grupos de alto riesgo; American Heart Association (AHA, 2007) European Society of Cardiology (ESC, 2004) y Sociedad Española de Cardiología (SEC 2000)

(**)= no se incluyen

(***)= con infección si se recomienda profilaxis/tratamiento(ver texto)

temática por enterococo suponen un grupo especial en el que se ha de considerar razonable la profilaxis con un antibiótico activo frente a este microorganismo (ampicilina y si hay intolerancia vancomicina), cuando se realice alguno de estos procedimientos (Clase IIb, nivel B).

Finalmente hay que recordar que en algunas recomendaciones se incluyen a pacientes con infecciones en curso como candidatos para profilaxis, como por ejemplo procedimientos ginecológicos o urológicos en presencia de infección, y que no han sido incluidos en la tabla resumen de recomendaciones de este documento (tabla IV), pues es evidente que deben recibir un tratamiento antimicrobiano apropiado al proceso y no incluirse como casos susceptibles de profilaxis.

También hay que considerar que en ocasiones se emplea el término de prevención, como concepto más amplio que el de profilaxis antibiótica (ESC). Es decir, que incluyen unas determinadas circunstancias en los pacientes que favorecen la aparición de endocarditis, pues ya se ha mencionado que las endocarditis nosocomiales y las endocarditis en pacientes sin cardiopatías predisponentes son cada vez más frecuentes, por lo que es necesario extremar los cuidados en la instrumentación de pacientes hospitalizados, con inmunodepresión, ancianos, diabéticos o con insuficiencia renal.

Por ello, a la espera de la realización de un estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego, lo razonable es seguir las recomendaciones, bien de la AHA o bien del NICE. En este sentido las guías NICE omiten de forma drástica y directa todos los procedimientos dentales y solamente recomiendan la profilaxis en los procedimientos gastrointestinales y genitourinarios en los que se sospecha que hay una infección activa. Las guías de la AHA son menos restrictivas y mantienen los procedimientos dentales pero sólo en los casos en los que se va a manipular la encía o se va a perforar la mucosa oral; con respecto a los procedimientos en las vías respiratorias la AHA mantiene la recomendación de profilaxis en el supuesto de realización de biopsia o incisión en la mucosa respiratoria (*Harrison et al.*).

Cómo

El objetivo de la profilaxis de la EI es evitar la bacteriemia asociada a diferentes procedimientos diagnósticos o terapéuticos, impidiendo así la colonización de las estructuras intracardíacas. Hemos expuesto la controversia que existe sobre los pacientes a incluir y los procedimientos involucrados, y en este punto trataremos el modo de realizarlo, que está directamente relacionado con los posibles agentes etiológicos implicados y el momento en que ha de llevarse a cabo. Los agentes etiológicos implicados suelen estar relacionados con la colonización del tracto implicado en la manipulación o procedimiento médico realizado.

Una vez determinado el paciente a recibir profilaxis, la cuestión que menos controversias presenta es el cómo ha de realizarse, pues está bien establecido el tiempo más efectivo de llevarla a cabo, que depende de la vía de administración del antimicrobiano y su farmacocinética. También resulta fundamental para la elección del antibiótico el conocimiento de la epidemiología de los agentes causales y de las resistencias que puedan expresar.

La profilaxis frente a EI se realiza fundamentalmente frente a *Streptococcus* del grupo viridans (SGV) y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus influenzae*, *H.*

parainfluenzae, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *A. paraaprophilus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. dentrificans*) antes de la realización de procedimientos dentales, orales, respiratorios y esofágicos, y frente a enterococos y *Streptococcus bovis* antes de realizar procedimientos gastrointestinales y genitourinarios.

La quimioprofilaxis de la EI consiste en administrar antibiótico antes de que se produzca una bacteriemia, en un período de dos horas antes de que se inicie el procedimiento quirúrgico. En términos generales, se administrará una dosis de antimicrobiano, 30-60 minutos antes del procedimiento en caso de administración parenteral, ó 1 hora antes del procedimiento si la administración es vía oral. Si por cualquier causa no se ha administrado tratamiento profiláctico antes de la aparición de la bacteriemia, la administración por vía intravenosa de antibióticos durante las 2-3 primeras horas puede ayudar a su eliminación posterior. La dosis de antibiótico administrada debe ser elevada y debe oscilar siempre dentro del intervalo superior de la dosis terapéutica; la pauta a utilizar ha de tener en cuenta la epidemiología de las resistencias a antimicrobianos locales, sujetas a cambios evolutivos.

Los antibióticos y dosis utilizados en profilaxis antibiótica son el aspecto más conservado en las últimas recomendaciones de las sociedades de cardiología. La SEC introdujo en 2004 la utilización de macrólidos como alternativa a la clindamicina en profilaxis de pacientes alérgicos a penicilina. La AHA mantiene las mismas recomendaciones en cuanto a antibióticos y dosis utilizados (ver tabla V). La *amoxicilina por vía oral* o la *ampicilina iv* se mantienen como *antibióticos de elección*, por su amplio espectro y baja toxicidad, y su acción frente a SGV, al ser los principales causantes de EI sobre válvula nativa. La implicación de estos microorganismos en otro tipo de infecciones es baja, por lo que existen pocos estudios de sensibilidad a antimicrobianos, o bien son series de casos poco numerosos y bastante heterogéneos, lo que dificulta estudiar la evolución de la sensibilidad a antibióticos de SGV a lo largo de los años.

Los SGV son bacterias poco patógenas, sin factores de virulencia, que constituyen el principal comensal de la orofaringe en humanos, lo que supone que estén sometidos con mucha frecuencia a la exposición a antibióticos. Estudios recientes describen como los SGV han aumentado su resistencia a los antibióticos, y como esta resistencia no es homogénea entre los diferentes miembros del grupo. El mayor obstáculo al conocimiento de la sensibilidad a los antimicrobianos en relación con la especie de SGV son las dificultades de su identificación fenotípica y la diversidad de criterios taxonómicos empleados a lo largo del tiempo. Desde el punto de vista taxonómico, estos microorganismos pertenecen

Tabla V
Pautas de antimicrobianos utilizados en la profilaxis de EI

REGIMEN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PROCEDIMIENTOS DENTALES			
Situación	Antibiótico	Dosis	
		Adultos	Niños (mg/kg)
Ingesta oral normal	Amoxicilina	2 g	50
Incapacidad de administración oral	Ampicilina ó	2 g im ó iv	50
	Cefazolina ó Ceftriaxona	1 g im ó iv	50
Alergia a penicilina	Cefalexina *	2 g	50
	Clindamicina	600 mg	20
	Azitromicina o Claritromicina	500 mg	15
Alergia a penicilina e incapacidad de ingesta oral	Cefazolina o Ceftriaxona *	1 g im ó iv	50
	Clindamicina	600 mg im ó iv	15
REGIMEN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PROCEDIMIENTOS GENITOURINARIOS Y GASTROINTESTINALES (no recomendado por la AHA)			
Situación	Antibiótico	Dosis	
		Adultos	Niños
Grupo de alto riesgo	Ampicilina o Amoxicilina **	2 g iv	50
	y Gentamicina	15 mg/kg iv	
Grupo de alto riesgo alérgicos a penicilina	Vancomicina	1 g	20
	y Gentamicina	5 mg/kg iv ó im	
Grupo de riesgo moderado	Ampicilina o Amoxicilina	2 g iv ó vo	50
Grupo de riesgo moderado alérgicos a penicilina	Vancomicina	1 g	20

* No utilizar cefalosporinas si existen antecedentes de anafilaxia, angioedema o urticaria con penicilina.

** 6 h después del procedimiento se administrará otra dosis de ampicilina ó 1 g vo de amoxicilina

al género *Streptococcus*, del cual existen más de 30 especies identificadas; no existe ningún sistema único de clasificación que sea suficiente para identificar este heterogéneo grupo de microorganismos. Desde los años 70 se han propuesto diferentes clasificaciones, que han ido variando a lo largo de los años, y que se basan en una combinación de características fenotípicas y genotípicas, como son los patrones de hemólisis observados en placas de agar sangre, la composición antigénica, las características de crecimiento y, más recientemente, el análisis genético. Los SGV forman parte de los estreptococos alfa-hemolíticos, y se dividen en 5 grupos, cada uno de los cuales incluye varias especies: grupo mutans, salivarius, mitis, anginosus y bovis.

El seguimiento de la evolución de las resistencias de SGV es importante tanto desde el punto de vista clínico, en tratamiento y profilaxis de diversas infecciones, como desde el punto de vista epidemiológico. Es interesante

mencionar el papel de los SGV como reservorio de genes de resistencia, como la transferencia de genes que codifican bombas de eflujo que confieren resistencia a macrólidos, desde SGV a *Streptococcus pneumoniae* o *S. pyogenes* (Artiles et al) o la transferencia de resistencias a quinolonas de tipo cromosómico localizadas en las regiones QRDR (del inglés “*Quinolone Resistance-Determining Region*”) (Balsalobre et al).

En los últimos años se observa un incremento progresivo de la resistencia a penicilinas y macrólidos, con una gran variabilidad tanto geográfica como de especies, y también en lo que se refiere a los mecanismos genéticos y su expresión fenotípica (Escudero et al). En términos generales, la resistencia a macrólidos puede ser de alto grado, afectando también a la clindamicina (fenotipo MLS_B , resistencia a todos los macrólidos y clindamicina), mediada fundamentalmente por la producción de metilasas del RNA ribosómico, o de bajo

grado, mediada por bombas de expulsión (fenotipo M: resistencia a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono como claritromicina o azitromicina pero no a los de 16 como josamicina ó diacetilmidecamicina, ni a clindamicina). En SGV predominantes en la flora orofaríngea (*S. salivarius*, *S. mitis*, *S. oralis*) es más frecuente el fenotipo M, al contrario de lo que sucede habitualmente en *S. pneumoniae*. En cuanto a las quinolonas, también se ha detectado un incremento en la resistencia, pero a pesar de que se emplean con gran frecuencia en la actualidad no deben utilizarse en profilaxis y por lo tanto no es un tema que incumba en este artículo.

En la tabla VI se resumen los porcentajes de sensibilidad a penicilina, eritromicina y clindamicina de tres series españolas en diferentes años. Los tres trabajos incluyen un número no muy elevado de cepas, que además no solamente proceden de pacientes con EI. La serie de *Maestre y col* incluye SGV implicados en enfermedad periodontal, siendo las especies implicadas diferentes a las incluidas en las otras series; las otras dos series incluyen cepas de SGV con significación clínica, de diferentes orígenes. Las diferencias metodológicas hacen que estos estudios no sean comparables, pero sí nos orientan sobre la evolución del perfil de sensibilidad de SGV en España. En relación con otros países de Europa, *Westling et al* hicieron una revisión en Suecia de 129 cepas SGV aisladas de hemocultivos durante 5 años, y los porcentajes de sensibilidad que presentaron son bastante parecidos a los que se exponen en la tabla VI (78% de sensibilidad a penicilina, y 81% de sensibilidad a eritromicina); en cambio en Finlandia, en un trabajo publicado por *Lindgren et al*, en el que se estudiaron 263 cepas de SGV procedentes de hemocultivos, de los que un 97.7% fueron sensibles a la penicilina.

Tabla VI
Porcentajes de sensibilidad de SGV* en España.

	Penicilina	Clindamicina	Eritromicina
1998-2003 ^a	71,1	72,3	52,6
2004-2006 ^b	82,4	71,7	71,8
2005 ^c	77,3	86,2	62,1

*SGV= *estreptococos del grupo viridans*.

^a Rodríguez-Avial et al. 173 cepas de SGV procedentes de hemocultivos.

^b Artiles et al. 85 cepas de SGV con significación clínica, de diferentes muestras.

^c Maestre et al. 125 cepas de SGV patógenos periodontales.

En Estados Unidos *Prabhu et al* realizaron un estudio retrospectivo con cepas de SGV productoras de endocarditis infecciosa aisladas en Minesota en dos períodos de tiempo diferentes (1971-1986 y 1994-2002). Aunque el estudio tiene algunas limitaciones, se aprecia

el descenso de sensibilidad de SGV a: penicilina, de 100% a 87%, diferencia estadísticamente significativa, clindamicina, de 100% a 96%, eritromicina y azitromicina, de 89% a 74%, y levofloxacino, de 89% a 74% (tabla VII). A pesar del aumento en el nivel de resistencia de la inmensa mayoría de los estudios publicados, los antibióticos beta-lactámicos y los macrólidos-clindamicina se mantienen como principales antimicrobianos a emplear.

Tabla VII
CMI₉₀* de SGV** y porcentajes de sensibilidad de SGV (*Prabhu et al*).

Antibiótico	1971-1986 (n=27)		1994-2002 (n=23)	
	CMI ₉₀	% S	CMI ₉₀	% S
Penicilina	0,125 (0,125-0,125)	100	0,5 (0,125-4)	87
Clindamicina	0,125 (0,125-0,25)	100	0,125 (0,125-128)	96
Eritromicina	4 (0,125-8)	89	16 (0,125-128)	74
Azitromicina	8 (0,125-32)	89	16 (0,125-128)	74
Levofloxacino	4 (0,125-4)	89	8 (0,25-32)	78

(*)= concentración mínima que inhibe el crecimiento del 90% de los aislados

(**)= *estreptococos del grupo viridans*

Otros microorganismos implicados en EI con menor frecuencia son del grupo HACEK, que son bacterias denominadas “fastidiens”, por ser de difícil cultivo y posterior estudio de sensibilidad a antimicrobianos. Todo esto hace que la información disponible sobre la sensibilidad a antibióticos de éste grupo sea limitada.

Para finalizar este apartado es preciso mencionar que, aunque no exista una evidencia científica contrastada sobre el beneficio del uso de antisépticos tópicos previo a la realización de procedimientos dentales, su empleo es recomendable por su bajo coste y escasas repercusiones ecológicas y efectos adversos, a diferencia de lo que ocurre con el empleo de antibióticos.

Efectos adversos y consideraciones ecológicas

En los apartados anteriores hemos estudiado la eficacia y necesidad de implementar la profilaxis frente a la EI en determinados grupos de riesgo, pero existen otras consideraciones de importancia para su implementación, como son los posibles efectos adversos y el impacto en la ecología microbiana causante de infecciones en nuestro medio.

Los efectos adversos más frecuentes de la administración de antimicrobianos suelen ser frecuentes pero de poca gravedad, entre ellos están: rash, diarrea u otros síntomas gastrointestinales y alteraciones transitorias en parámetros bioquímicos como elevación de las transaminasas.

Las reacciones graves como la anafilaxia son poco frecuentes, como pueden ser las estimadas para las penicilinas que se sitúan en 15-25 por millón de pacientes que las reciben; el riesgo de muerte en estos pacientes es del 36% para aquellos que tenían antecedentes de alergia a estos antimicrobianos y del 64% para los que lo desconocían. A pesar de que desconocemos el riesgo real de efectos graves causados por la administración de un antibiótico de tipo beta-lactámico (los más frecuentes en profilaxis) es obvio que existe y aunque se estime menor a 1/1.000.000 debe considerarse para su empleo en amplios grupos de población con indicaciones no bien establecidas. Las reacciones fatales relacionadas con macrólidos y clindamicina, principales alternativas a beta-lactámicos, son extremadamente raras.

Respecto a los aspectos ecológicos está claro que el aumento de resistencias a antimicrobianos de los patógenos habituales causantes de infecciones está directamente relacionada con el consumo de antimicrobianos (ya descritas en un apartado anterior).

Cuando se emiten recomendaciones de profilaxis se ha de considerar que pueden incluir un grupo numeroso de pacientes y por lo tanto repercutir en la ecología microbiana, y es necesario que exista evidencia de que la relación beneficio/daño sea positiva. Hemos visto que en la prevención de la EI existen escasas evidencias científicas que avalen la eficacia de una profilaxis ampliamente implementada, por lo que el peso específico de los aspectos relacionados con efectos adversos e implicaciones ecológicas presentan una mayor importancia.

Conclusiones

La profilaxis de la EI es un procedimiento ampliamente establecido en la práctica asistencial. Las primeras recomendaciones surgieron hace más de 50 años y lógicamente han sufrido transformaciones en función del tiempo, pero quizás los cambios más importantes se producen en los últimos documentos. En la actualidad existen discrepancias entre las recomendaciones de las Sociedades Científicas con relevancia en nuestro medio, como se ha resumido en la tabla IV, lo que es fácil de comprender si tenemos en cuenta que no hay una evidencia científica consolidada en muchos aspectos de su implementación.

Los procedimientos que más se han asociado a la EI han sido los odontológicos y debemos entender que,

aunque no exista una evidencia científica consolidada, la morbilidad y mortalidad de esta infección así como otras razones de orden médico-legal justifican que el consenso general tienda a aplicar la profilaxis, pero actualmente ya disponemos de recomendaciones para rescindir su empleo a los pacientes de muy alto riesgo. Debemos recordar que la exposición es mucho más frecuente en actividades relacionadas con la actividad cotidiana, como el cepillado de dientes, en las cuales no cabe duda de que no hay que aplicarla.

Algo más discutible es la aplicación en procedimientos relacionados con el tracto GI o GU, aunque de nuevo la ausencia de evidencia hace difícil el emitir unas recomendaciones específicas y se han de valorar consideraciones ecológicas, de efectos adversos y de tipo médico-legal para aplicarlas, lo que debe conducir a una tendencia a no emplear antibióticos puesto que ya disponemos de recomendaciones en este sentido.

Podemos resumir el cambio cualitativo más importante de las últimas recomendaciones de la AHA y de la ESC en la restricción del número de pacientes que han de recibir la profilaxis, desapareciendo los criterios de alto, moderado y bajo riesgo para crear un único grupo de alto riesgo, algo más reducido en los criterios de la AHA. La implementación de estos criterios disminuirá sensiblemente el número de pacientes que reciban antibióticos y por tanto también los posibles efectos negativos de su administración. Este hecho supone un reto asistencial, pues la mayoría de nuestros hospitales tienen protocolos que han de ser revisados por los Comités encargados de la Política de Antibióticos y Profilaxis, y porque pueden no ser bien recibidas tanto por médicos como por pacientes implicados en el tema.

Está claro que no se ha escrito la última palabra sobre este tema pues hemos descrito un considerable número de cuestiones aún por resolver, que requieren la realización de estudios prospectivos. Es prácticamente imposible que sean randomizados y doble-cego por consideraciones éticas y médico-legales y por el elevado número de pacientes que deberían reclutarse, pero si son viables los de tipo caso-control aunque es probable que no sean muchos los que se realicen.

Finalmente no se puede olvidar la importancia de otras líneas de actuación ya expuestas, como la de incidir en aspectos de política sanitaria relacionados con la higiene dental y en los implicados en minimizar los riesgos de infección nosocomial y de procedimientos relacionados con la asistencia sanitaria.

Bibliografía

- Artiles F, Horcajada I, Alamo I, y col. Fenotipos y mecanismos genéticos de resistencia a macrólidos y lincosamidas en estreptococos viridans. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 317-322.

- Balsalobre L, Ferrandiz MJ, Liñares J, et al. Viridans group streptococci are donors in horizontal transfer of topoisomerase IV genes to *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2072-2081.
- Diekema DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, Canada and Latin America. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 152-157.
- Duval X, Lepout C, Danchin N. The new American Heart Association guidelines on the prevention of infective endocarditis: culmination of a long process of thought. *Heart* 2008; 94: 715-716.
- Escudero JA, San Millán A, Catalan A et al. First characterization of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus suis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 777-782.
- Faccone D, Andres P, Galas M, et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate highly resistant to telithromycin and fluoroquinolones. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5800-5803.
- Harrison L et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Lancet* 2008; 371: 1317-1319.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guía de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 952-962.
- Lindgren M, Jalava J, Rantakokko-Jalava K et al. In vitro susceptibility of viridans group streptococci isolated from blood in southwest Finland in 1993-2004. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 508-513.
- Maestre JR, Bascones A, Sánchez P, y col. Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in odontology in Spain. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 61-67.
- Prabhu, Piper, Baddour, et al. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4463-4465.
- Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20:317-325.
- Rodriguez-Avial I, Rodriguez-Avial C. Fluoroquinolone resistance among invasive viridans group streptococci and *Streptococcus bovis* isolated in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 478-480.
- Uh y, Hwang GY, Jang IH, et al. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of beta-hemolytic viridans group streptococci in a tertiary Korean hospital. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 791-794.
- Vallés F, Anguita M, Escribano MP, y col. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384-1396.
- Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands, II: antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med* 1992;152: 1869 -1873.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2008; 9: 1737-1753.

FE DE ERRATAS

- En el nº 1 del volumen 33 página 21:
 - donde pone "Leo Pharma, S.A." debe decir "Lilly, S.A."