

Profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa

Francisco Buitrago Ramírez^{a,*}, María Román Vargas^b, Nuria Rivera Jiménez^b, Fernando Ávila García^c y Manuel Tejero Mas^b

^aMédico de familia. Profesor Titular de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de salud Universitario La Paz. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Badajoz. España.

^bResidente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de salud Universitario La Paz. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Badajoz. España.

^cMédico de familia. Centro de salud Universitario La Paz. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Badajoz. España.

*Correo electrónico: fbuitragor@gmail.com

Puntos clave

- La efectividad de la profilaxis antibiótica en la prevención de la endocarditis infecciosa (EI) en pacientes de riesgo que se someten a procedimientos de riesgo (dentales o de otro tipo) se basa en datos clínicos muy limitados.
- El riesgo acumulado a lo largo de la vida de contraer EI por la bacteriemia episódica que ocurre tras actividades diarias, como el cepillado de dientes, la masticación o el uso de hilo dental, es muy superior al riesgo asociado a una esporádica extracción o intervención dental.
- La mayoría de las guías clínicas y paneles de expertos recomiendan limitar la profilaxis antibiótica a pacientes de alto riesgo, o con riesgo de complicaciones graves en caso de sufrir una EI, cuando se sometan a intervenciones dentales consideradas de riesgo.
- Los estudios que evalúan el impacto de las recomendaciones restrictivas de profilaxis de EI han comunicado una disminución en la prescripción de antibióticos y una tendencia al incremento de EI, pero el diseño de estos estudios no permite avalar una relación de causalidad.
- La recomendación más apropiada podría ser ofertar profilaxis antibiótica ante intervenciones dentales de alto riesgo a los pacientes de alto riesgo o con riesgo de complicaciones graves por EI, y enfatizar medidas de prevención universales (buena higiene oral, control de infecciones y evitar tatuajes y *piercings*) a los pacientes de riesgo moderado.

Palabras clave: Endocarditis infecciosa • Profilaxis antibiótica • Prevención • Procedimientos dentales • Odontología • Guías de práctica clínica.

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad poco frecuente (incidencia estimada de 2-12 casos por 100.000 personas y año) y grave que se produce cuando bacterias generalmente orales (también procedentes del intestino o de la piel) pasan al torrente sanguíneo y se replican en el corazón, formando vegetaciones que normalmente se adhieren a las válvulas¹⁻⁴. Su padecimiento conlleva una alta morbimortalidad, a pesar de los avances acontecidos tanto en su diagnóstico y tratamiento antimicrobiano como en las técnicas quirúrgicas y en el manejo de sus complicaciones. Ge-

neralmente requiere un tratamiento prolongado con antibióticos y a menudo precisa de sustitución de válvulas cardíacas. La mortalidad hospitalaria es elevada (del 15-30%) y también en el primer año del alta hospitalaria. La insuficiencia cardíaca es la complicación más frecuente y una de las más graves, y también una indicación para la cirugía precoz. Los eventos embólicos (cerebrovasculares y esplénicos) son otras complicaciones frecuentes y graves¹⁻⁴. Un diagnóstico precoz puede salvar vidas, pero supone un reto clínico y requiere un alto índice de sospecha (tabla 1). Se estima que, en promedio, un médico de familia verá un caso de EI cada 20 años.

TABLA 1. Datos generales de la endocarditis infecciosa

- La incidencia de endocarditis infecciosa está incrementándose
- La tasa de mortalidad hospitalaria varía del 15% al 30%
- Otro 10-15% de los pacientes mueren en el año posterior a su diagnóstico
- Un 35-45% de los casos se deben a estreptococos orales del grupo *viridans*. Otro 35% es causado por estafilococos coagulasa-negativos cutáneos. Los *Enterococcus* spp. representan el tercer grupo en frecuencia. En pacientes con una neoplasia es más habitual la infección por *Staphylococcus aureus*
- Un 40-45% de los pacientes requieren cirugía durante su ingreso hospitalario, a menudo con sustitución protésica de una o más válvulas cardíacas, y otro 10% precisará cirugía durante el año posterior al alta hospitalaria
- La presentación clínica de la endocarditis infecciosa es extremadamente variable dependiendo del microorganismo causal, de la presencia o no de cardiopatía previa y de las características del paciente (edad y presencia o no de inmunodeficiencia)
- Puede presentarse como una infección aguda de progresión rápida, pero también como una enfermedad subaguda o crónica con febrícula y síntomas inespecíficos
- Hasta un 90% de los pacientes presentan fiebre, a menudo con escalofríos, dolores musculares y articulares, pérdida de apetito y pérdida de peso. Se detectan soplos cardíacos en un 85% de los pacientes y un 25% desarrolla complicaciones embólicas (cerebrales, esplénicas o pulmonares) en el momento del diagnóstico
- Los signos periféricos más frecuentes son secundarios a fenómenos vasculares e inmunitarios, como las hemorragias ungueales en astilla, las manchas de Roth, los nódulos de Osler y las glomerulonefritis
- La sospecha clínica, la positividad del hemocultivo y la ecocardiografía transtorácica y transesofágica son las piedras angulares del diagnóstico
- Muchos de los supervivientes verán disminuida su esperanza y calidad de vida

Consideraciones generales sobre la profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa

La profilaxis antibiótica ha demostrado reducir la bacteriemia transitoria originada tras diferentes procedimientos dentales, o de otro tipo, aunque el efecto de la bacteriemia en humanos es controvertido y no está claro si esta reducción se traduce en una disminución de la incidencia de EI. Además, la valoración de la eficacia de la profilaxis procede de estudios observacionales, y solo se ha confirmado en modelos animales, por lo que la evidencia clínica disponible es muy débil. El riesgo estimado de EI después de un procedimiento dental es muy bajo, de manera que la profilaxis solo puede evitar un pequeño número de casos de EI, como muestran las estimaciones de 1 caso de EI por cada 150.000 procedimientos dentales con profilaxis antibiótica y 1 cada 46.000 procedimientos sin protección antibiótica⁵⁻⁸.

Una bacteriemia de bajo grado, pero repetitiva, es más frecuente durante actividades diarias como la masticación, el cepillado de dientes o la limpieza con hilo dental, y es más común en pacientes con mala higiene dental. Esta bacteriemia es de una magnitud acumulada mucho mayor que la bacteriemia quirúrgica que ocurre tras procedimientos dentales esporádicos. Por lo tanto, el riesgo de EI podría estar más relacionado con las bacteriemias de bajo grado que con las bacteriemias episódicas de alto grado después de intervenciones dentales. Esto podría explicar por qué muchos casos de EI ocurren en ausencia de intervenciones dentales y por qué hay muchos expertos que consideran carente de lógica la profilaxis antibióti-

ca, puesto que se busca prevenir una bacteriemia una o dos veces al año, cuando realmente es un fenómeno que acontece diariamente en cada uno de los pacientes.

Por otra parte, no hay tampoco ensayos clínicos controlados y aleatorizados que hayan investigado la eficacia de la profilaxis antibiótica en la incidencia de EI. La EI muy raramente aparece tras un procedimiento dental, de manera que sería necesario reclutar cientos de miles de pacientes con alto riesgo de endocarditis, a los que administrar placebo o antibioterapia, y seguirlos durante cinco o más años para lograr un ensayo clínico con suficiente poder estadístico. La realización de este estudio es todo un desafío por su gran complejidad y coste económico y parece poco probable que llegue a realizarse algún día. Por lo tanto, la prioridad sería confirmar claramente, mediante estudios observacionales bien diseñados, la relación entre EI y los procedimientos dentales invasivos^{9,10}.

El tratamiento antibiótico previo ha sido utilizado durante más de 50 años como la principal estrategia preventiva en pacientes de alto riesgo que se someten a procedimientos dentales invasivos. Los pacientes considerados de riesgo elevado son aquellos con mayor riesgo de desarrollar una EI y también quienes presentan mayor riesgo de resultados adversos y un peor pronóstico en caso de sufrir esta enfermedad (tabla 2). No se consideran pacientes de riesgo superior a la población general los que presentan una comunicación interauricular, interventricular o conducto arterioso persistente reparado tras los primeros 6 meses de vida, los pacientes con cirugía previa de *bypass* aortocoronarios, con prolapso sin insuficiencia de la válvula mitral o aquellos con soplos inocentes o fisiológicos. Pero conviene transmitir a todos estos pacientes, a los trabaja-

TABLA 2. Pacientes con mayor riesgo de sufrir una endocarditis infecciosa y sus complicaciones**Pacientes de alto riesgo**

- Pacientes con historia previa de endocarditis infecciosa
- Pacientes con cualquier tipo de válvula cardíaca protésica, incluyendo válvula transcáteter y aloinjertos
- Pacientes con válvulas cardíacas intervenidas con algún tipo de material protésico
- Pacientes con cualquier cardiopatía congénita cianótica
- Pacientes con cualquier tipo de cardiopatía congénita intervenida con material protésico, tanto instaurado quirúrgica como percutáneamente, durante los primeros 6 meses tras el procedimiento reparador (hasta que se produzca la endotelización del material protésico) o durante toda la vida si hay persistencia de *shunt* residual o insuficiencia valvular

Pacientes con riesgo moderado

- Pacientes con historia previa de fiebre reumática
- Pacientes con cualquier otra forma de enfermedad valvular nativa, incluyendo las condiciones más comunes (válvula aórtica bicúspide, prolapso de la válvula mitral, estenosis aórtica calcificada y valvulopatías degenerativas)
- Pacientes con anomalías valvulares congénitas no intervenidas
- Pacientes con dispositivos cardíacos implantables (marcapasos o desfibradores), cardiomiopatía hipertrófica o trasplante cardíaco con valvulopatía
- Pacientes con hemodiálisis (sobre todo vía catéteres), diabetes, usuarios de drogas por vía intravenosa, con catéteres venosos permanentes, inmunosupresión, enfermedad periodontal o escasa higiene oral

TABLA 3. Recomendaciones generales para la profilaxis de la endocarditis infecciosa

- Buena higiene dental con seguimiento por el dentista (bianual en pacientes de alto riesgo y anual en el resto de la población)
- Higiene cutánea estricta y correcta desinfección de las heridas
- Prescripción curativa de antibióticos en cualquier proceso infeccioso bacteriano
- Desaconsejar *piercings* y tatuajes
- Evitar la automedicación con antibióticos
- Extremar las medidas preventivas de infecciones en los procedimientos terapéuticos o diagnósticos de riesgo
- Limitar el uso de catéteres y procedimientos invasivos siempre que sea posible
- Preferir el uso de catéteres periféricos a los centrales y realizar cambios sistemáticos cada 3-4 días
- Realizar un seguimiento estricto de las recomendaciones de manejo de las vías centrales y periféricas
- Eliminación de bacterias en determinadas localizaciones (piel, orina) en portadores crónicos

TABLA 4. Argumentos que apoyan o desaconsejan la profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa**Favorables a profilaxis**

- Gravedad y alta morbimortalidad de la endocarditis infecciosa
- La profilaxis antibiótica reduce la bacteriemia transitoria originada tras diferentes procedimientos dentales o de otro tipo
- La profilaxis antibiótica es barata y a las dosis recomendadas se minimiza el riesgo de desarrollo de resistencia a antibióticos
- El riesgo de efectos adversos graves o de muerte es muy bajo, sobre todo cuando se utiliza amoxicilina oral. No así con el uso de clindamicina, asociada a efectos adversos serios más frecuentes, particularmente debidos a infecciones por *Clostridium difficile*

Contrarios a profilaxis

- El riesgo estimado de endocarditis infecciosa después de un procedimiento dental es muy bajo, por lo que muy pocos casos serán prevenidos, incluso en el supuesto caso de que la profilaxis antibiótica fuese completamente efectiva
- La evidencia que apoya el uso de profilaxis antibiótica procede de estudios observacionales y de ensayos clínicos en modelos animales
- La masticación, el cepillado de dientes o el uso de hilo dental conllevan también una bacteriemia de menor duración e intensidad que la que ocurre tras una extracción dental, pero que supone una exposición acumulada de un rango 5,6 millones de veces superior. Por tanto, no parece lógico proporcionar profilaxis antibiótica contra la bacteriemia una o quizás dos veces al año cuando está ocurriendo diariamente con el cepillado o la masticación
- Una relación coste-efectividad baja
- El uso generalizado de antibióticos puede favorecer la aparición de resistencias, aunque este aspecto no está claro cuando se utiliza una dosis única de antibióticos

dores sanitarios y también a la población general, la importancia de la prevención de la EI con medidas universales de prevención (tabla 3), más aún en un contexto epidemiológico como el actual de aumento de EI debidas a estafilococos y de EI asociadas a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. De hecho, se ha defendido que una óptima higiene oral es más im-

portante en la prevención de EI que la administración de profilaxis antibiótica antes de una intervención dental de alto riesgo.

Sin embargo, sigue abierto el debate relativo a la justificación o no de la profilaxis antibiótica de la EI, teniendo en cuenta el bajo riesgo de padecerla y el bajo coste-efectividad de dicha profilaxis (tabla 4).

TABLA 5. Procedimientos dentales de riesgo**Procedimientos quirúrgicos que implican la incisión de la mucosa oral**

- Biopsias, incisiones para drenaje, injertos óseos, cirugía periodontal o de la mucosa gingival

Otros procedimientos quirúrgicos

- *Piercings* con perforaciones que afecten a la lengua
- Extracciones de dientes y tratamiento quirúrgico de boca seca
- Cirugía de inserción y/o extracción de implantes
- Raspado y alisado radicular
- Procedimientos de diagnóstico (p. ej., uso de hilo dental para el diagnóstico de caries interproximal múltiple) y de cribado periodontales con riesgo de sangrado gingival
- Cirugía preprotésica, cirugía ortognática, reducción de fracturas maxilares, cirugía de glándulas salivales, cirugía oncológica maxilofacial

Otros procedimientos terapéuticos

- Colocación de aparatos dentales en procedimientos endodónticos con riesgo de sangrado gingival
- Remoción de los pilares de cicatrización de los implantes
- Colocación de aparatos de ortodoncia
- Reimplantes dentarios (intencionales o traumáticos)
- Eliminación de cálculos dentales
- Eliminación de cinco o más suturas dentales
- Colocación de cuña interdental, matriz o tira abrasiva, para procedimientos de restauración dental
- Cirugía endodóntica y apicectomía
- Procedimientos de tallado que incluyan sangrado
- Anestesia en tejido infectado
- Anestesia intraligamentosa o intraósea

Indicaciones de la profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa

Hasta 2008, la profilaxis antibiótica ante procedimientos dentales invasivos era una estrategia común para prevenir la EI en pacientes de riesgo, tanto en el Reino Unido como en la mayoría de otros países. Pero la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2008 desaconsejó cualquier profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y no dentales independientemente del grado de riesgo del paciente, al no encontrarse un claro beneficio de la profilaxis antibiótica y resultar una estrategia coste-inefectiva. La guía también se pronunciaba en contra del enjuague bucal con clorhexidina antes de un procedimiento dental^{4-6,8}.

La revisión de NICE 2015 mantuvo la estrategia de 2008 de posicionarse en contra de la profilaxis antibiótica para la EI en todos los escenarios clínicos, aunque en 2016 modificó su redacción de “La profilaxis antibiótica contra la endocarditis infecciosa no se recomienda para las personas sometidas a procedimientos dentales” a “La profilaxis antibiótica contra la endocarditis infecciosa no se recomienda de mane-

ra rutinaria para las personas que se someten a procedimientos dentales”. Este cambio reconocía implícitamente que la profilaxis antibiótica podría ser apropiada en casos individuales con mayor riesgo de EI¹⁰.

Sin embargo, las guías clínicas de la European Society of Cardiology y la American Heart Association siguieron recomendando (en 2009 y 2015) la profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo que se someten a intervenciones dentales invasivas de alto riesgo, es decir aquellas en las que hay una manipulación de la región gingival o periapical de los dientes, perforación de la mucosa oral, endodoncia o procedimientos de eliminación del sarro (tabla 5)^{1,4}. También emitieron recomendaciones explícitas contra la profilaxis sistemática ante procedimientos gastrointestinales, genitourinarios, del tracto respiratorio o de la piel y tejidos blandos, insistiendo en la conveniencia de asegurar estrategias de prevención universal (tabla 3).

Pautas de profilaxis antibiótica

En aquellos pacientes en quienes se considere indicada se recomienda la profilaxis antibiótica con una única dosis de

TABLA 6. Profilaxis antibiótica recomendada en pacientes de alto riesgo de endocarditis infecciosa ante intervenciones dentales de alto riesgo

Situación	Antibiótico	Dosis única (30-60 min antes del procedimiento)	
		Adultos	Niños
Sin alergia a penicilina o ampicilina ^a	Amoxicilina o ampicilina	2-3 g, oral o i.v.	50 mg/kg, oral o i.v.
Con alergia a penicilina o ampicilina ^a	Clindamicina	600 mg, oral o i.v.	20 mg/kg, oral o i.v.

^aComo alternativa, cefalexina 2 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños; cefazolina o ceftriaxona 1 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños. i.v.: intravenoso.

TABLA 7. Procedimientos no dentales en los que podría considerarse la profilaxis antibiótica para la endocarditis infecciosa en pacientes de alto riesgo

- Procedimientos invasivos del aparato respiratorio para tratar una infección establecida (drenaje de un absceso). Estos pacientes deben recibir un régimen antibiótico que contenga algún fármaco antiestafilocócico
- Procedimientos invasivos del tracto gastrointestinal (esclerodermia de varices esofágicas, dilatación esofágica, cirugía hepatobiliar, CPRE) o genitourinario (citoscopia, dilatación uretral, resección transuretral prostática, biopsia prostática) o procedimientos para tratar una infección establecida o para prevenir la infección de una herida o una sepsis. La profilaxis debiera incluir un agente activo contra enterococos (ampicilina, amoxicilina o vancomicina, solo para pacientes que no toleren los betalactámicos)
- Procedimientos quirúrgicos dermatológicos u osteomusculares que impliquen piel infectada (incluidos los abscesos orales). El régimen terapéutico debería incluir un agente activo contra estafilococos y estreptococos betahemolíticos
- Intervenciones cardíacas o vasculares con implantación de una válvula protésica o cualquier tipo de injerto protésico o marcapasos. La profilaxis debería incluir un agente activo contra los estafilococos coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*
- Intervenciones del tracto otorrinolaringológico (adenoidectomía, amigdalectomía, broncoscopia) que incluyan incisión de la mucosa y en procedimientos para tratar una infección establecida (drenaje de absceso, empiema)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

2-3 g de amoxicilina 30-60 minutos antes del procedimiento dental, o 600 mg de clindamicina en los pacientes alérgicos a penicilina (tabla 6).

Procedimientos dentales de riesgo

Los procedimientos dentales considerados de mayor riesgo para el desarrollo de una EI se indican en la tabla 5. No se consideran procedimientos dentales de riesgo las inyecciones de anestesia local en tejidos no infectados, el tratamiento de caries superficiales, la eliminación de cuatro o menos suturas, la realización de radiografías dentales, la colocación o ajuste de dispositivos desmontables de prostodoncia, ortodoncia o correctores. Tampoco son situaciones de riesgo, la extracción de un diente deciduo o el traumatismo en labios y mucosa oral^{3,5,8,10}.

Profilaxis de endocarditis infecciosa en otros procedimientos no dentales

La profilaxis antibiótica sistemática no está recomendada en procedimientos no dentales, al no existir evidencias convin-

centes de que la bacteriemia resultante de los procedimientos del tracto respiratorio (broncoscopia, laringoscopia, intubación transnasal o endotraqueal), gastrointestinal (gastroscopia, colonoscopia), genitourinario (sondaje vesical, citoscopia, parto vaginal o por cesárea) o los procedimientos dermatológicos u osteomusculares causen EI. La profilaxis antibiótica sería necesaria en pacientes de alto riesgo de EI cuando estos procedimientos invasivos no dentales se realicen en el contexto de una infección (tabla 7)^{4,5,7,8-10}.

Conclusiones

- El riesgo de EI después de una intervención dental es extremadamente bajo incluso en los pacientes de alto riesgo.
- El riesgo acumulado de EI a lo largo de la vida por actividades diarias (masticación, cepillado de dientes, uso de hilo dental) es mucho mayor que el atribuido a procedimientos dentales, respiratorios, gastrointestinales o genitourinarios, poco frecuentes.
- La profilaxis antibiótica de la EI en pacientes de alto riesgo es un problema complejo que todavía no está resuelto, y existe un amplio consenso en que hay escasa evidencia de estudios de alta calidad a favor o en contra de su efectividad y relación coste-beneficio.

- En América y en la mayoría de los países de Europa solo se recomienda profilaxis antibiótica previa a procesos dentales invasivos en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, en el Reino Unido y en Japón no se recomienda profilaxis ni siquiera en pacientes de alto riesgo, lo que es un fiel reflejo de la incertidumbre existente.

- La profilaxis antibiótica contra la EI es una estrategia razonable en pacientes con alto riesgo de EI o de sufrir graves eventos adversos en caso de padecer una EI cuando se someten a procedimientos dentales considerados de alto riesgo.

- La profilaxis antibiótica sistemática no está recomendada en procedimientos no dentales. El tratamiento antibiótico solo es necesario en pacientes de alto riesgo de EI cuando se realicen procedimientos invasivos no dentales en el contexto de una infección.

- Habitualmente, ni el médico de cabecera ni tampoco el cardiólogo u otro especialista conocen con exactitud el procedimiento dental que puede necesitar su paciente. La mayoría de las prescripciones de profilaxis antibiótica de EI son realizadas por los odontoestomatólogos y dentistas en el contexto de una medicina defensiva. La educación de estos profesionales y el conocimiento de las guías clínicas y las recomendaciones específicas para cada paciente es primordial.

Errores que evitar

- Considerar que cualquier intervención dental conlleva riesgo de EI.

- Considerar que las recomendaciones a favor o en contra de la profilaxis antibiótica de la EI proceden de estudios de calidad y de evidencia altas.

- Considerar que todos los pacientes con patología cardíaca son pacientes de alto riesgo para contraer una EI.

- No transmitir a los pacientes que el riesgo de contraer una EI después de cualquier procedimiento dental, incluidos los considerados de alto riesgo, es muy bajo incluso en los pacientes de alto riesgo.

- Olvidar tomar medidas asépticas durante la inserción y manipulación de catéteres venosos y durante los procedimientos invasivos, incluidos los ambulatorios, para reducir la tasa de EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Bibliografía

1. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
2. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–2013: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385:1219-28.
3. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, McGurk M, Shanson D, Prendergast B, et al. Guidelines on prophylaxis to prevent infective endocarditis. *Br Dent J*. 2016;220:51-6.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, del Zotti F, et al, Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:69.e1-e49.
5. Njuguna b, Delahaye F. Infective endocarditis prophylaxis: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;2:127-36.
6. Cahill T, Dayer M, Prendergast B, Thornhill M. Do patients at risk of infective endocarditis need antibiotics before dental procedures? *BMJ*. 2017;358:j3942. doi: 10.1136/bmj.j3942
7. Pippi R. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: some rarely addressed issues. *Br Dent J*. 2017;222:583-7.
8. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Estado actual de la endocarditis infecciosa: nuevas poblaciones de riesgo, nuevos retos diagnósticos y terapéuticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:69-71.
9. Dayer M, Thornhill MH. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? *J Infect Chemother*. 2018;24:18-24.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 2016. [acceso: 4 de febrero, 2019]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0748/documents>