

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Profilaxis antibiótica e incidencia de endocarditis antes y después de las recomendaciones de la AHA de 2007



Martin H. Thornhill, MBBS, BDS, PhD,<sup>a,b</sup> Teresa B. Gibson, PhD,<sup>c</sup> Eli Cutler, PhD,<sup>c</sup> Mark J. Dayer, MBBS, PhD,<sup>d</sup> Vivian H. Chu, MD,<sup>e</sup> Peter B. Lockhart, DDS,<sup>b</sup> Patrick T. O'Gara, MD,<sup>f</sup> Larry M. Baddour, MD<sup>g</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La *American Heart Association* actualizó sus recomendaciones sobre la profilaxis antibiótica (PA) para prevenir la endocarditis infecciosa (EI) en 2007, y se decantó por el cese de la PA en los pacientes con un riesgo moderado de EI, pero por continuar aplicándola en los pacientes de alto riesgo.

**OBJETIVOS** El objetivo de los autores fue cuantificar todo posible cambio en la prescripción de PA y en la incidencia de la EI.

**MÉTODOS** Se identificó a los individuos de riesgo alto, moderado o desconocido/bajo con prescripciones vinculadas y datos de asistencia sanitaria comercial o de Medicare en las bases de datos de Truven Health MarketScan en el periodo comprendido entre mayo de 2003 y agosto de 2015 (198.522.665 años-afiliados de datos). Se evaluó la prescripción de PA y la incidencia de EI mediante un análisis con un modelo de Poisson.

**RESULTADOS** Hasta agosto de 2015, el cambio de las recomendaciones de 2007 se asoció a una reducción estimada significativa del 64% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 59% a 68%) en la prescripción de PA en los individuos de riesgo moderado y a una reducción estimada del 20% (IC del 95%: 4% a 32%) en los individuos de riesgo alto. A lo largo del mismo periodo de tiempo, hubo un aumento estimado apenas significativo del 75% (IC del 95%: 3% a 200%) en la incidencia de la EI en los individuos de riesgo moderado y un aumento estimado significativo del 177% (IC del 95%: 66% a 361%) en los de riesgo alto. En los individuos de riesgo desconocido/bajo, hubo una disminución estimada significativa del 52% (IC del 95%: 46% a 58%) en la prescripción, pero sin un aumento significativo de la incidencia de EI.

**CONCLUSIONES** La prescripción de PA se redujo en todos los grupos de riesgo de EI, en especial los de riesgo moderado. Al mismo tiempo, hubo un aumento significativo de la incidencia de EI en los individuos de alto riesgo, un aumento en el límite de la significación en los individuos de riesgo moderado y no se apreció ningún cambio en los de riesgo bajo/desconocido. Aunque estos datos no establecen una relación de causa-efecto entre la reducción de la PA y el aumento de la EI, la disminución de la prescripción de PA en los individuos de alto riesgo es motivo de preocupación y ello, junto con el aumento de significación limítrofe en la incidencia de la EI en los individuos de riesgo moderado, deberá ser objeto de una mayor investigación. (*J Am Coll Cardiol* 2018;72:2443-54) © 2018 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del *JACC*, Dr. Valentin Fuster.



<sup>a</sup>Unit of Oral & Maxillofacial Medicine Surgery and Pathology, School of Clinical Dentistry, University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido; <sup>b</sup>Department of Oral Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina; <sup>c</sup>Truven Health Analytics/IBM Watson Health, Ann Arbor, Michigan; <sup>d</sup>Department of Cardiology, Taunton and Somerset NHS Trust, Taunton, Somerset, Reino Unido; <sup>e</sup>Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University Medical Center, Durham, North

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AHA = American Heart Association

CIE = Clasificación Internacional de Enfermedades

EI = endocarditis infecciosa

ESC = Sociedad Europea de Cardiología

IC = intervalo de confianza

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

PA = profilaxis antibiótica

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección con riesgo vital que se asocia a una morbilidad elevada y a una mortalidad en el primer año de ~30% (1). Aunque es infrecuente, un gran número de individuos con trastornos cardíacos predisponentes tienen un aumento del riesgo de EI (2). La prevención de la EI en los individuos en riesgo ha sido objeto de guías internacionales desde que la *American Heart Association* (AHA) realizara la primera recomendación de la profilaxis antibiótica (PA) antes de las intervenciones médicas y odontológicas invasivas en 1955 (3). Sin embargo, no se ha realizado nunca un ensayo de la PA para definir su eficacia (4). Esto, junto con la preocupación existente respecto al riesgo de reacciones adversas y la aparición de resistencias antibióticas, condujo a una reducción de la población de individuos a los que se aplica esa PA. En 2007, la AHA recomendó que la PA se limitara a los individuos con un alto riesgo de EI y de sus complicaciones, a los que se les practicaran intervenciones odontológicas invasivas (5). La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicó en 2009 una guía similar (6), mientras que el *Institute of Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido recomendó abandonar por completo el empleo de la PA en 2008 (7).

Tras la recomendación del NICE, Dayer *et al.* (8) mostraron una reducción del 89% en la prescripción de PA en Inglaterra y un aumento significativo de la EI. Se realizaron estudios similares tras los cambios en las recomendaciones de 2007 de la AHA (9-16) y de 2009 de la ESC (17, 18), con resultados diversos. Sin embargo, es importante señalar que ninguno de estos estudios incluyó datos sobre la repercusión de los cambios recomendados en la prescripción de PA.

El objetivo de esta investigación fue cuantificar los cambios aparecidos en la prescripción de PA y en la incidencia de la EI tras las recomendaciones de la AHA de 2007, en los individuos de riesgo alto, moderado o desco-

nocido/bajo de EI, utilizando la información de bases de datos comerciales y de Medicare y los datos de prestaciones de prescripción de medicamentos de las bases de datos de Truven Health MarketScan que abarcan una parte importante de la población de Estados Unidos.

## MÉTODOS

Las bases de datos de MarketScan son un conjunto de series de datos que cumplen lo establecido en la HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) e integran datos de salud a nivel de pacientes no identificables procedentes de seguros de salud comerciales, seguros complementarios de Medicare y programas de Medicare que cubren las visitas en consultas médicas, los servicios hospitalarios para pacientes ingresados y ambulatorios, y la prescripción de medicamentos para pacientes ambulatorios (19, 20). Estas bases de datos proporcionan una de las muestras de datos de asistencia sanitaria más grandes de Estados Unidos, con 240 millones de personas y 32.000 millones de registros de servicios prestados (19, 20). Los datos de fuentes comerciales incluyen a empleados, cónyuges y personas dependientes que están cubiertos por un seguro privado de salud financiado por el empleador correspondientes a más de 260 empleadores y 40 planes de salud (19, 20). Los datos de Medicare proceden de programas complementarios de Medicare, en los que hay un pagador secundario a Medicare, habitualmente un seguro de salud de jubilados patrocinado por el empleador. Los datos de Medicaid abarcan más de 44 millones de afiliados de múltiples estados (20).

Se identificó a todos los afiliados de seguros comerciales, Medicare y Medicaid de más de 18 años, con datos de prestaciones de medicación vinculados, correspondientes al periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2003 y el 31 de agosto de 2015. En el análisis preliminar se identificó un gran cambio en la distribución de edades de los afiliados con prestaciones de medicación cubiertas por Medicaid en enero de 2006, a causa de la transferen-

---

Carolina; <sup>†</sup>Cardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y la <sup>‡</sup>Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, Estados Unidos. Este estudio fue financiado por una subvención de investigación de Delta Dental of Michigan y su Research and Data Institute. Los Drs. Thornhill, Gibson, Cutler, Lockhart y O'Gara recibieron apoyo del Delta Dental Research and Data Institute para el trabajo presentado. La Dra. Gibson ha recibido financiación de investigación para su centro del Anthem Public Policy Institute. El Dr. Dayer ha recibido pagos por trabajos no relacionados con este artículo de Biotronik; y ha sido consultor del comité de revisión que elaboró la actualización de 2015 de la guía clínica 64 del NICE sobre la profilaxis de la endocarditis infecciosa. La Dra. Chu ha sido consultora de Theravance; y autora de UpToDate. El Dr. Lockhart forma parte del Comité de Fiebre Reumática, Endocarditis y Enfermedad de Kawasaki de la American Heart Association; y ha colaborado en la elaboración de la guía sobre prevención de la endocarditis infecciosa de 2007 de la American Heart Association. El Dr. O'Gara ha recibido apoyo por su participación en comités ejecutivos de Medtronic, Edwards Scientific y el National Heart, Lung, and Blood Institute; y ha recibido pagos para gastos de viaje de Medtronic. El Dr. Baddour forma parte del Comité de Fiebre Reumática, Endocarditis y Enfermedad de Kawasaki de la American Heart Association; y ha colaborado en la elaboración de la guía sobre prevención de la endocarditis infecciosa de 2007 de la American Heart Association; y ha sido consultor de Boston Scientific. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 17 de junio de 2018; original revisado recibido el 6 de agosto de 2018, aceptado el 20 de agosto de 2018.

cia de las personas aptas para Medicare (principalmente personas de edad > 65 años de edad) a la nueva cobertura de medicación de prescripción de la parte D de Medicare recién establecida (figura 1 *online*). Así pues, los datos de Medicaid no eran fiables para el estudio del cambio longitudinal y se excluyeron de esta investigación. Sin embargo, el cambio no tuvo ninguna repercusión en los datos de seguro complementario de Medicare. En conjunto, las bases de datos comerciales de MarketScan y las bases de datos complementarias de Medicare proporcionaban una muestra amplia de datos representativos de ámbito nacional de estadounidenses con seguros de salud proporcionados por el empleador (19, 20).

Para cada afiliado, se identificaron las prescripciones de PA identificadas según lo definido en las recomendaciones de la AHA (una dosis oral única de 2 g de amoxicilina, 600 mg de clindamicina, 2 g de cefalexina, 500 mg de azitromicina o 500 mg de claritromicina) (5), y se identificaron los ingresos hospitalarios por EI con el empleo de los códigos diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (códigos de CIE-9 421.0, 421.1 o 421.9, como diagnósticos de alta principal o secundarios). Se utilizaron métodos ya descritos con anterioridad para asegurar que los episodios únicos continuados de EI se contabilizaban una sola vez (21). Se realizó una búsqueda en la base de datos remontándose hasta enero de 2000 para identificar cualquier código de diagnóstico o procedimiento de CIE-9 o CPT (*Current Procedural Terminology*) registrado antes de un ingreso por EI que se hubiera asignado a un individuo de riesgo alto o moderado de EI (tablas 1 y 2 *online*) (5, 22). Los pacientes que no presentaron EI se clasificaron de la misma forma si se había registrado alguno de los códigos pertinentes en su historia clínica entre enero de 2000 y agosto de 2015. Después de que un afiliado hubiera tenido un ingreso hospitalario relacionado con una EI, se consideraba que tenía un riesgo elevado de nuevos episodios de EI. Se diferenciaron los nuevos episodios de EI de los reingresos aceptando tan solo los ingresos por EI con una separación > 6 meses como nuevos episodios (2, 23). Se consideró que los individuos no identificados como de riesgo moderado o alto tenían un riesgo de EI desconocido/bajo.

Cuantificamos también los costes reembolsados totales de pacientes hospitalizados a todos los prestadores de la asistencia (hospitales, médicos y cualquier pago de servicios adicionales) para cada periodo continuo de hospitalización por EI (incluidos los traslados entre hospitales para tratar el mismo episodio de EI) y la cantidad total reembolsada de pagos a farmacias por cada prescripción de PA.

Las recomendaciones de PA de la AHA se hicieron públicas *online* el 19 de abril de 2007, pero no se publicaron en papel hasta octubre de 2007 (5). La mayor parte de los

dentistas no conocieron los cambios hasta que en junio de 2007 se publicó un resumen en el *Journal of the American Dental Association* (24). Sin embargo, estudios previos han indicado que pueden ser necesarios 18 meses tras el cambio de una guía para que haya una adopción amplia de nuevas recomendaciones respecto a la PA (8, 21). Con fines descriptivos, los datos se dividieron, pues, en 3 períodos: 1) antes de la recomendación (1 de mayo de 2003 a 31 de abril de 2007); 2) transición (18 meses, del 1 de mayo de 2007 al 31 de octubre de 2008); y 3) después de la recomendación (1 de noviembre de 2008 a 31 de agosto de 2015). Para evaluar cualquier posible cambio, se utilizaron modelos de regresión de Poisson con medias condicionales exponenciales y autocorrelación residual de primer orden, de tal manera que impusieran una relación multiplicadora entre el resultado y las variables explicativas, con objeto de modelizar cualquier cambio en la tasa de eventos (eventos/población) tanto para la prescripción de PA como para la incidencia de EI utilizando el número de afiliados como factor de ponderación (véase la información detallada en el apartado de Métodos *online*). Los modelos permitían tendencias temporales previas a la recomendación que fueran lineales en la escala vinculada (logarítmica). Se elaboró un modelo para el cambio del periodo previo a la recomendación al periodo de transición con un cambio en la ordenada en el origen y un cambio en la tendencia temporal; se elaboró un modelo para el cambio del periodo de transición al periodo posterior a la recomendación con un segundo cambio de periodo sin cambio en la ordenada en el origen. Se incluyeron las interacciones del grupo de edad y el sexo como controles para tener en cuenta las influencias demográficas. Las tasas de eventos se analizaron por separado para los afiliados de riesgo alto, moderado y desconocido/bajo. El análisis del modelo de Poisson aportó estimaciones del nivel de prescripción de PA y de incidencia de EI que se produciría si las tendencias del cambio previo a la recomendación continuaran en el futuro sin que interviniera ningún otro factor. Mediante la comparación de las cifras predichas de incidencia de PA y de EI en el periodo de transición y en el periodo posterior a la recomendación, estimadas con el modelo de Poisson, con y sin la aplicación del cambio de la recomendación de la AHA de 2007, obtuvimos estimaciones de la magnitud de los cambios en las tasas de prescripción de PA y las tasas de ingreso o EI asociados al cambio de la recomendación, introduciendo un control respecto a las tendencias temporales preexistentes y la composición de pacientes. Así pues, los modelos de Poisson nos permitieron estimar el efecto del cambio de la recomendación sobre el nivel de prescripción de PA y sobre la incidencia de EI en momentos concretos después del cambio de la recomendación, es decir, la diferencia en el nivel de prescripción de PA o en la incidencia de

EI/mes/100.000 afiliados estimada mediante modelos de regresión ajustados, con y sin la recomendación en vigor.

## RESULTADOS

**PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN.** Las distribuciones de edad y sexo de la población del estudio a lo largo del tiempo se muestran en la **figura 1**. En las **figuras 1 a 3 online** se muestran los cambios en las diferentes poblaciones de cobertura de asistencia sanitaria a lo largo del tiempo. El estudio incluyó un total de 198.522.665 años-afiliados de datos, de los cuales 1.266.695 (0,64%) correspondían a un riesgo alto, 11.733.117 (5,91%) a un riesgo moderado y 185.522.852 (93,45%) a un riesgo desconocido/bajo. El cociente de afiliados de riesgo moderado/riesgo alto se mantuvo relativamente constante (**figura 2**). En el último año del estudio, un 0,83% de los afiliados fueron de alto riesgo y un 7,21% fueron de riesgo moderado. La proporción de individuos de riesgo alto y de riesgo moderado fue mayor en los afiliados de Medicare que en los de la asistencia sanitaria comercial (**figuras 4 a 6 online**). En total, hubo 20.340 episodios de EI y se realizaron 1.910.544 prescripciones de PA. El desglose de estas cifras según el riesgo y el tipo de seguro de salud se muestra en la **tabla 1**.

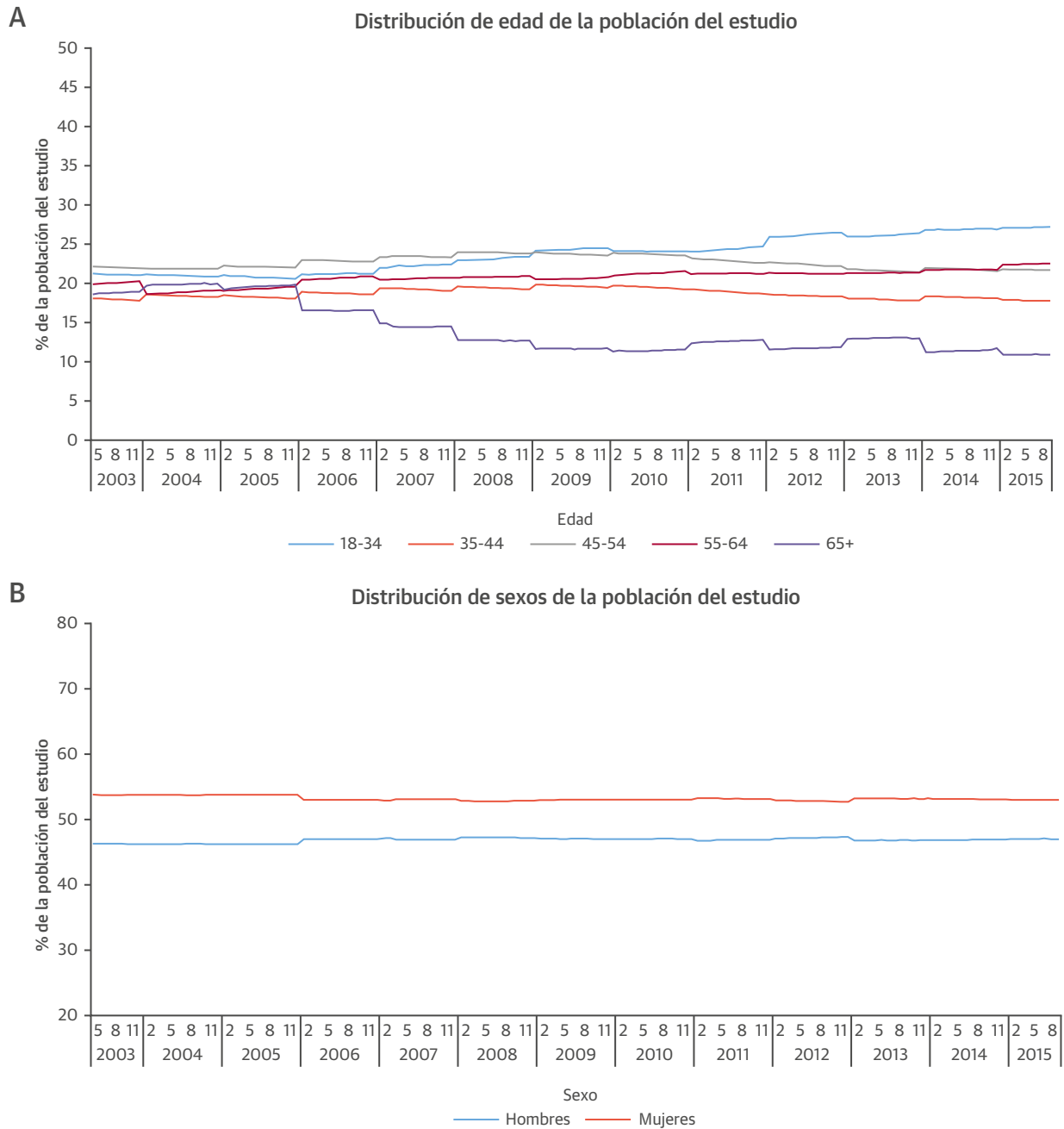
**PRESCRIPCIÓN DE PA.** En el periodo previo a la recomendación, la prescripción de PA se estaba reduciendo para todos los tipos de riesgo (**ilustración central**). La disminución fue más pronunciada en el periodo de transición, con una tendencia descendente más leve en el periodo posterior a la recomendación. Los análisis del modelo de Poisson nos permitieron comparar el nivel predicho de prescripción de PA en momentos específicos durante los periodos de transición y posterior a la recomendación con la estimación del modelo de Poisson del nivel de prescripción de PA que se habría alcanzado en cada momento de valoración si se hubiera mantenido inalterada la tendencia de prescripción del periodo previo a la recomendación (**figura 3, tabla 3 online**). Hasta agosto de 2015, había una reducción global del 20% (cambio proporcional de 0,80; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,68 a 0,96) en la prescripción de PA en los individuos de alto riesgo en comparación con la estimación del modelo de Poisson de la prescripción de PA que habría habido si se hubiera mantenido inalterada la tendencia de la prescripción de PA del periodo previo a la recomendación; una reducción del 64% (cambio proporcional de 0,36; IC del 95%: 0,32 a 0,41) en los de riesgo moderado y una reducción del 52% (cambio proporcional de 0,48; IC del 95%: 0,42 a 0,54) para los individuos de riesgo bajo/desconocido. Estas tendencias equivalían a una dis-

minución de 186 (IC del 95%: 51 a 321) respecto a la estimación de Poisson de 953 (IC del 95%: 818 a 1088) prescripciones de PA/mes/100.000 a 767 prescripciones de PA/mes/100.000 en los individuos de alto riesgo, una disminución de 297 (IC del 95%: 223 a 371) respecto a una estimación de 464 (IC del 95%: 390 a 538) prescripciones de PA/mes/100.000 a 167 prescripciones de PA/mes/100.000 en los de riesgo moderado y una disminución de 45 (IC del 95%: 25 a 64) respecto a una estimación de 86 (IC del 95%: 66 a 105) prescripciones de PA/mes/100.000 a 41 prescripciones de PA/mes/100.000 en los de riesgo bajo/desconocido de EI.

**INCIDENCIA DE EI.** La incidencia de EI estaba disminuyendo en el periodo previo a la recomendación. La tasa de reducción más alta era la de los individuos de riesgo alto, era intermedia en los de riesgo moderado, y la tasa más baja era la de los individuos de riesgo bajo/desconocido. En el periodo posterior a la recomendación, aunque persistió una ligera tendencia descendente en los 3 grupos, la tasa de reducción fue menor. Los análisis del modelo de Poisson (**figura 3**) mostraron que, en comparación con el periodo previo a la recomendación, hubo un aumento de la incidencia de EI en las poblaciones de riesgo alto y moderado en el periodo posterior a la recomendación, en comparación con lo que hubiera sido de prever sin el cambio de la recomendación. Hasta agosto 2015, calculamos que había habido un aumento del 177% (cambio proporcional de 2,77; IC del 95%: 1,66 a 4,61) por encima de lo que habría sido de prever en la incidencia de la EI en los individuos de riesgo alto, un aumento del 75% (cambio proporcional de 1,75; IC del 95%: 1,03 a 3,00) en el grupo de riesgo moderado y un aumento no significativo en el grupo de riesgo bajo/desconocido (cambio proporcional 1,12; IC del 95%: 0,71 a 1,76). Estos cambios equivalían a un aumento de 19,53 (IC del 95%: 14,22 a 24,84) respecto a la estimación derivada del modelo de 11,04 (IC del 95%: 5,73 a 16,35) casos de EI/mes/100.000 a 30,57 casos de EI/mes/100.000 en los individuos de riesgo alto de EI, un aumento de 1,47 (IC del 95%: 0,44 a 2,50) respecto a una estimación de 1,94 (IC del 95%: 0,91 a 2,97) casos de EI/mes/100.000 a 3,41 casos de EI/mes/100.000 en los individuos de riesgo moderado de EI y un aumento no significativo en el grupo de riesgo bajo/desconocido (0,04 casos de EI/mes/100.000; IC del 95%: -0,12 a 0,20).

**COSTE DE LA ASISTENCIA INTRAHOSPITALARIA DE LA EI Y LAS PRESCRIPCIONES DE PA.** Los costes reembolsados por la asistencia intrahospitalaria de la EI/10.000 afiliados aumentaron a lo largo de todo el periodo del estudio (**figura 4A**), a pesar de la reducción global de los casos de EI. Esto se debía a que el coste de tratar los casos de EI (**figura 4B**) aumentó de una media de \$43.978 en el primer año a \$92.413 en el último año

**FIGURA 1** Distribuciones de edad y sexo de la población del estudio

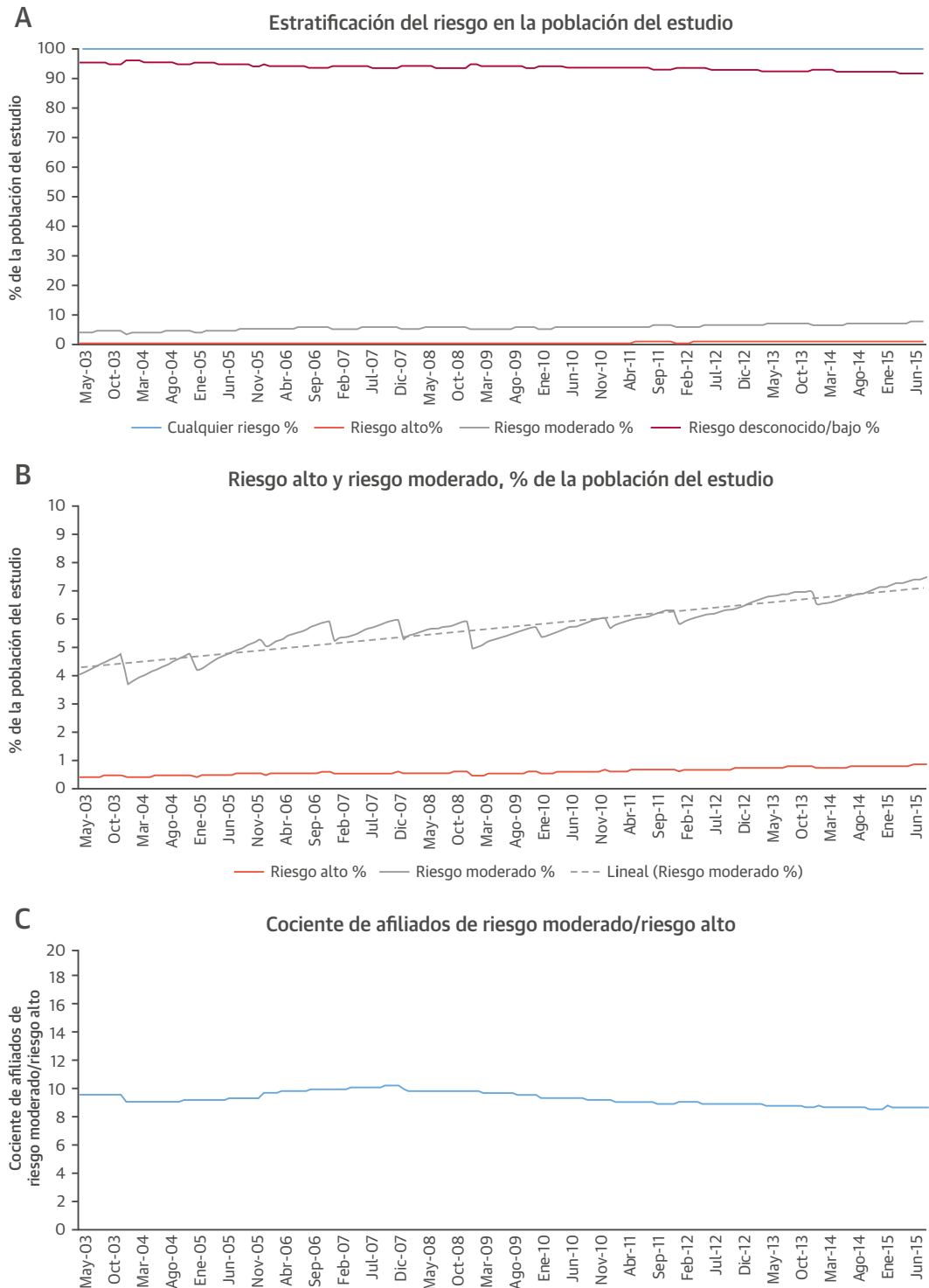


Distribuciones de edad (A) y sexo (B) de la población del estudio a lo largo del tiempo.

del estudio. En cambio, los costes reembolsados de prescripción de PA/10.000 afiliados disminuyeron (figura 4A) a lo largo de todo el estudio. Esto se debió en parte a la disminución de la prescripción de PA pero también a que los costes reembolsados de cada prescripción de PA se

redujeron, pasando de una media de \$5,36 en el primer año del estudio a \$2,00 en el último año. Se presentan por separado los costes de reembolso para los prestadores de asistencia comerciales, de Medicare y de Medicaid en el suplemento online (tabla 4 online, figura 7 online).

**FIGURA 2** Estratificación del riesgo en la población del estudio



Estratificación del riesgo de endocarditis infecciosa (EI) de la población del estudio (A); la proporción de la población del estudio con un riesgo de EI elevado o moderado se muestra en mayor detalle (B), y se indica la tendencia lineal (línea a trazos) en los de riesgo de EI moderado. Se muestran también los cambios en el cociente de los de riesgo moderado/riesgo alto (C).



## DISCUSIÓN

Este estudio presenta una estimación del porcentaje de la población de Estados Unidos con un riesgo moderado (7,21%) o alto (0,83%) de EI (**ilustración central**). El porcentaje de afiliados a Medicare con un riesgo alto o moderado de EI fue muy superior al existente en los afiliados a seguros de salud comerciales (**figuras 4 a 6 online**). Esta diferencia puede deberse, en parte a la mayor edad de los pacientes de la población de Medicare, que es característico que tengan una mayor comorbilidad de valvulopatía crónica y dispositivos electrónicos implantables. Esto permite explicar también la mayor incidencia global de EI en los pacientes de Medicare (**tabla 1**).

Hubo una disminución de la incidencia de EI en las 3 categorías de riesgo de los pacientes en el periodo comprendido entre mayo de 2003 y la fecha de cambio de las recomendaciones de PA de la AHA en abril de 2007. Es posible que esto refleje la introducción de los criterios de Duke modificados en abril de 2000 (25) y el aumento del uso de la ecocardiografía transesofágica para el diagnóstico de la EI (26). Ambas intervenciones aumentaron la especificidad diagnóstica y redujeron el número de casos de EI “definitiva” diagnosticados al descartar algunos casos que antes se consideraban “posibles”. En estudios previos se han descrito resultados contradictorios en cuanto a las tendencias de la incidencia de la EI a lo largo del periodo del presente estudio (9-16).

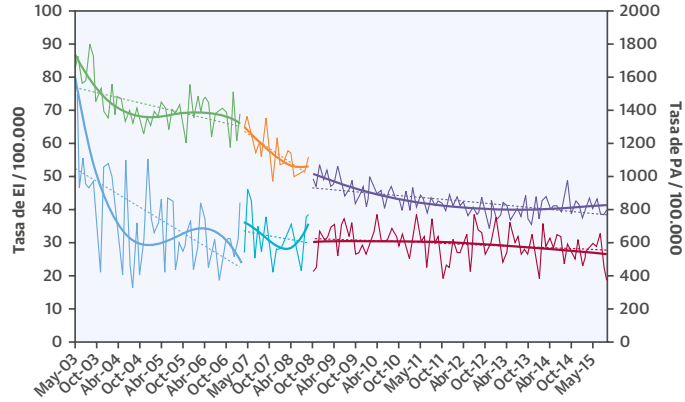
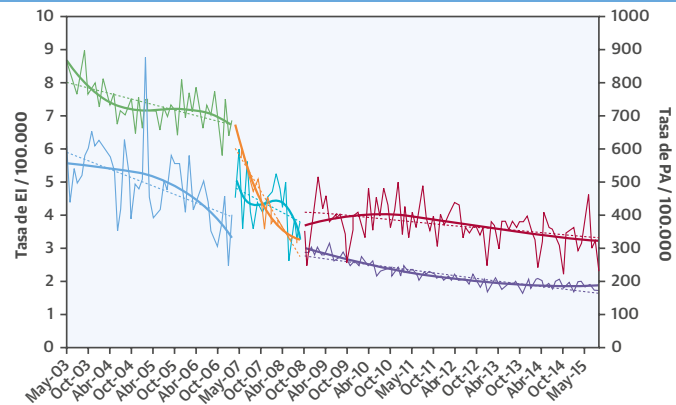
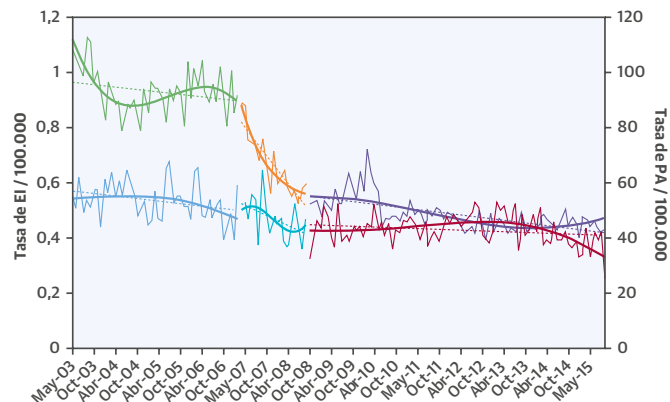
La prescripción de PA antes de 2007 se redujo en las 3 categorías de riesgo. Hubo una disminución con una pendiente relativamente pronunciada entre mayo de 2003 y octubre de 2004, seguido de un ligero aumento. Los factores responsables de estas tendencias no están

del todo claros. Los patrones de prescripción de PA en los individuos con un riesgo bajo/desconocido de EI sugieren la posibilidad de una cierta sobreprescripción que se redujo con el paso del tiempo. Las recomendaciones de la AHA de 1997 (22), a diferencia de las de 2007, recomendaban el empleo de la PA en los individuos de riesgo moderado o alto. También incluían una lista más compleja de trastornos cardíacos y una lista más amplia de intervenciones médicas y odontológicas para las que se recomendaba la PA. Hasta 2003 a 2004, estas recomendaciones habían estado en vigor durante varios años, y muchos clínicos conocían las opiniones que luego se incluyeron en la guía de 2007 (5), es decir, que muchos pacientes con trastornos cardíacos anteriormente incluidos en la recomendación de PA no la necesitaban. Además, había pocas evidencias que respaldaran el empleo de la PA en muchas de las intervenciones médicas para las que anteriormente se recomendaba la cobertura (por ejemplo, intervenciones genitourinarias, gastrointestinales, hepatobiliares, óticas, nasales, faríngeas y de vías respiratorias). Estas observaciones, junto con la preocupación existente por el riesgo de reacciones adversas a medicamentos y por la selección de resistencias a los fármacos, pueden haber contribuido a producir la reducción de la prescripción de PA previa al año 2007.

Tras la publicación de las recomendaciones de la AHA de 2007 (5), hubo una reducción significativa de la prescripción de PA. De manera coherente con las nuevas recomendaciones, la máxima reducción fue la observada en los individuos con un riesgo moderado de EI. Sin embargo, la prescripción de PA en este subgrupo no se redujo a cero, y en agosto de 2015 continuaba habiendo 2036 prescripciones de PA/mes/100.000 afiliados. De

	Años-afiliados	EI*	EI/100.000 años-afiliados	PA†	PA/100.000 años-afiliados
<b>Afiliados de seguros comerciales</b>					
Riesgo alto	751.556	2442	324,93	84.980	11.307,21
Riesgo moderado	6.661.771	2680	40,23	233.671	3.507,64
Riesgo desconocido/bajo	164.125.685	6723	4,10	855.424	521,20
Total	171.539.012	11.845	6,91	1.174.075	684,44
<b>Afiliados de Medicare</b>					
Riesgo alto	515.139	2211	429,20	62.258	12.085,66
Riesgo moderado	5.071.347	2865	56,49	218.489	4308,30
Riesgo desconocido/bajo	21.397.167	3149	15,98	455.722	2.129,82
Total	26.983.653	8495	31,48	736.469	2729,32
<b>Afiliados de seguros comerciales + Medicare</b>					
Riesgo alto	1.266.695	4653	367,33	147.238	11.623,79
Riesgo moderado	11.733.117	5545	47,26	452.160	3853,71
Riesgo desconocido/bajo	185.522.852	10.142	5,47	1.311.146	706,73
Total	198.522.665	20.340	10,25	1.910.544	962,38

\* Número de casos de endocarditis infecciosa (EI) identificados entre el 1 de mayo de 2003 y el 31 de agosto de 2015. † Número de prescripciones de profilaxis antibiótica (PA) realizadas entre el 1 de mayo de 2003 y el 31 de agosto de 2015.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL Cambios en la prescripción de PA y en la incidencia de EI****A Riesgo alto****B Riesgo moderado****C Riesgo desconocido/bajo**

Thornhill, M.H. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(20):2443-54.

Prescripciones de profilaxis antibiótica (PA) realizadas/100.000 afiliados (líneas continuas finas de color verde, naranja y púrpura) e incidencia de endocarditis infecciosa (EI)/100.000 afiliados (líneas continuas finas de color azul, cian y rojo) en los individuos de (A) riesgo alto, (B) riesgo moderado y (C) riesgo desconocido/bajo de EI. Las curvas se dividen en 3 períodos que corresponden al periodo previo al cambio de recomendación (1 de mayo de 2003 a 31 de abril de 2007; líneas verdes para la PA, azules para la EI), período de transición (1 de mayo de 2007 a 31 de octubre de 2008; líneas naranjas para la PA, cian para la EI) y periodo posterior al cambio de recomendación (1 de noviembre de 2008 a 31 de agosto de 2015; líneas púrpura para la PA, rojas para la EI). En cada caso, se presentan los datos mensuales (líneas continuas finas), la recta de tendencia (líneas a trazos) y la curva polinómica de tercer orden (línea continua gruesa).



igual modo, en los individuos con un riesgo de EI bajo/desconocido, en agosto de 2015 continuaba habiendo 6064 prescripciones de PA/mes/100.000 afiliados. No obstante, fue más preocupante la disminución de 186 (IC del 95%: 51 a 321) prescripciones de PA/mes/100.000 en los individuos de alto riesgo. Esto sugiere que, a pesar de los intentos de simplificar las recomendaciones, continúa existiendo cierta confusión entre los clínicos acerca de qué pacientes deben o no deben recibir una PA (27-29). Un estudio de base poblacional del uso de PA en la provincia de Olmsted, Minnesota (Estados Unidos), observó también una disminución de la prescripción de PA en los pacientes de alto riesgo tras la publicación de las recomendaciones de la AHA de 2007 (30). Es posible que esto refleje la dificultad existente entre los dentistas para identificar a pacientes con un riesgo alto en comparación con los de riesgo moderado, o una falta de conocimiento de las recomendaciones actuales. Con objeto de comprender mejor los factores responsables de la disminución de la prescripción de la PA en los individuos de alto riesgo y la persistencia de la prescripción de PA en los de riesgo moderado o bajo de EI, se ha puesto en marcha una encuesta mediante un cuestionario para investigar las prácticas de prescripción de PA de los dentistas.

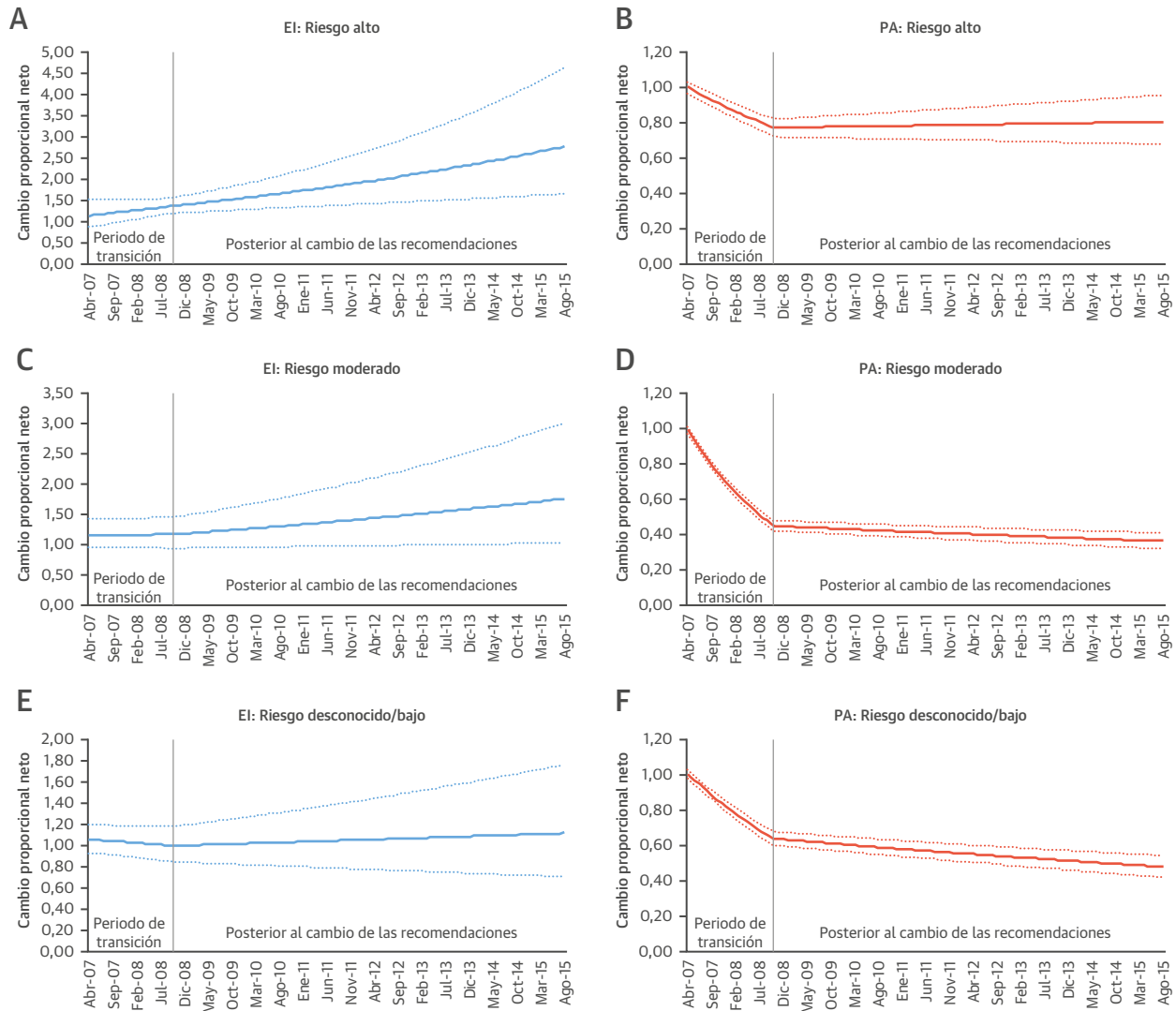
Después del cambio de las recomendaciones, hubo un aumento de la incidencia de EI respecto a la existente en el periodo anterior al cambio. El aumento máximo fue el observado en los individuos de riesgo alto, fue muy inferior en los de riesgo moderado, a pesar de la reducción mucho mayor en la prescripción de PA, y no se observó en los individuos de riesgo bajo/desconocido. Aunque esto no establece una relación causal entre la prescripción de la PA y la prevención de la EI, nuestros datos respaldan lo indicado en la guía de la AHA de 2007 que recomienda no utilizar PA en los individuos sin un trastorno cardíaco predisponente, es decir, los de riesgo bajo/desconocido. En los individuos de riesgo alto, hubo una reducción modesta de la prescripción de PA al mismo tiempo que un aumento relativamente grande de la incidencia de EI. Estas observaciones parecen respaldar las recomendaciones actuales de la AHA y la ESC de que los individuos de riesgo alto deben recibir una PA. En los individuos con un riesgo de EI moderado, hubo una reducción mucho mayor de la prescripción de PA, al mismo tiempo que un aumento pequeño de la incidencia de EI, que tan solo alcanzó significación estadística a los 80 meses del cambio de la recomendación, es decir, en diciembre de 2013 ([figura 3C](#), [tabla 3 online](#)). Esto sugiere que es probable que la PA sea menos eficaz, si es que tiene realmente alguna eficacia, en la mayoría de los individuos con riesgo moderado de EI, y respalda las recomendaciones actuales de la AHA y la ESC de no administrar PA a los individuos de riesgo moderado. Sin embargo, ciertamente plantea la posibilidad de que un

pequeño número de individuos que actualmente se consideran de riesgo moderado, como los que tienen ciertas comorbilidades de otro tipo predisponentes, como la válvula aórtica bicúspide o el prolapso de válvula mitral (31), pudieran obtener un beneficio con la PA y resalta la necesidad de una evaluación más detallada del riesgo en los individuos que actualmente se consideran de riesgo moderado (2).

El coste de tratamiento de los ingresos por EI aumentó a más del doble entre 2000 y 2015, pasando de \$43.978 a \$92.413, mientras que el coste de las prescripciones de PA se redujo en más de la mitad, pasando de \$5,36 a \$2,00. Si se parte del supuesto de que la PA es eficaz, esto habría aumentado la posible relación coste-efectividad de la PA en 5 veces. En un reciente análisis completo de economía de la salud sobre el efecto de los cambios de la recomendación en el Reino Unido, se observó que era probable que la PA tuviera una relación coste-efectividad muy favorable en los individuos con un riesgo alto de EI y, según el grado de eficacia de la PA y el nivel exacto de riesgo, podría tener una relación coste-efectividad favorable en algunos pacientes de riesgo moderado (32). No obstante, es importante tener en cuenta que hay otros factores distintos de la relación coste-efectividad que se tienen en cuenta en cualquier decisión de recomendar la PA, como la posible aparición de consecuencias adversas de la infección, acontecimientos adversos asociados a los antibióticos y resistencias a los antibióticos.

Numerosos estudios han intentado evaluar el cambio en la incidencia de la EI antes y después de las recomendaciones de la AHA de 2007 (9-16). En estos estudios se han usado diferentes metodologías y se han obtenido diferentes resultados respecto a si la incidencia de la EI ha aumentado, disminuido o se ha mantenido estable. Algunas de estas investigaciones han incluido incluso un examen de la misma población (la muestra nacional de pacientes hospitalizados [*National Inpatient Sample*]) y, aún así, han presentado resultados diferentes (10, 11, 13). Ninguno de estos estudios ha incluido una evaluación del efecto simultáneo de los cambios recomendados en la prescripción de PA. El presente estudio es el primero en el que se examinan los efectos simultáneos de los cambios de la recomendación en la prescripción de PA y en la incidencia de EI. También es el primero en el que se estratifican estos cambios en las diferentes categorías de individuos afectados, es decir, los de riesgo alto, moderado o bajo/desconocido de EI.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Los datos proceden de bases de datos administrativas, que pueden tener errores de clasificación, en especial teniendo en cuenta que el diagnóstico de EI puede resultar difícil. No obstante, un estudio reciente, en el que se usaron los códigos de la CIE-10, equivalentes a los códigos de la CIE-9 utilizados

**FIGURA 3** Cambio en la incidencia de EI y en la prescripción de PA después del cambio en las recomendaciones en comparación con antes del cambio

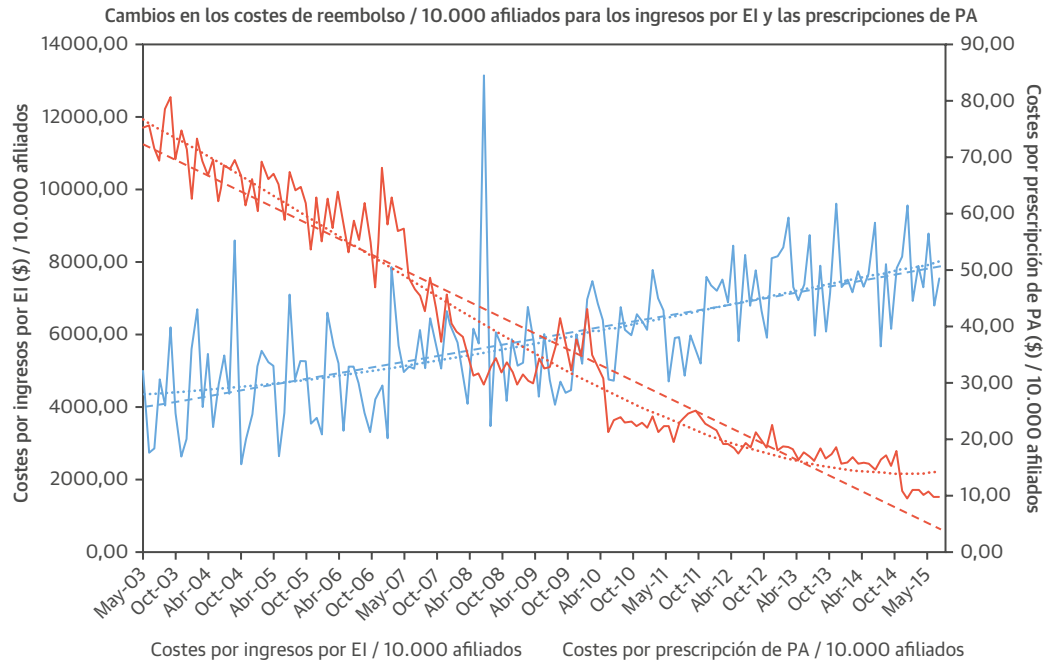
Análisis con un modelo de Poisson que muestra el cambio proporcional mensual de la incidencia de endocarditis infecciosa (EI) (**A, C, E**) y de la prescripción de profilaxis antibiótica (PA) (**B, D, F**) durante los periodos de transición y posterior al cambio de las recomendaciones, en comparación con el periodo previo al cambio de las recomendaciones, para los individuos de riesgo alto (**A, B**), riesgo moderado (**C, D**) o riesgo desconocido/bajo (**E, F**). Un valor de 1 indica que no hay cambio; los valores  $> 1$  indican un aumento y los valores  $< 1$  una disminución. Las **líneas continuas** indican el cambio medio y las **líneas punteadas** corresponden a los valores superior e inferior del intervalo de confianza (IC) del 95%.

en este estudio, observó que una base de datos administrativa tenía una sensibilidad de 0,95 (IC del 95%: 0,86 a 0,99) y una especificidad de 1,0 (IC del 95%: 1,0 a 1,0) en la identificación de los casos de EI definitiva según los criterios de Duke modificados (33). Además, la codificación la realizan especialistas con una formación específica y se basa en los diagnósticos de alta en vez de los de ingreso. Por otra parte, las bases de datos administrativas permiten utilizar muestras de un tamaño superior al de las bases de datos clínicas y captan las hospitalizacio-

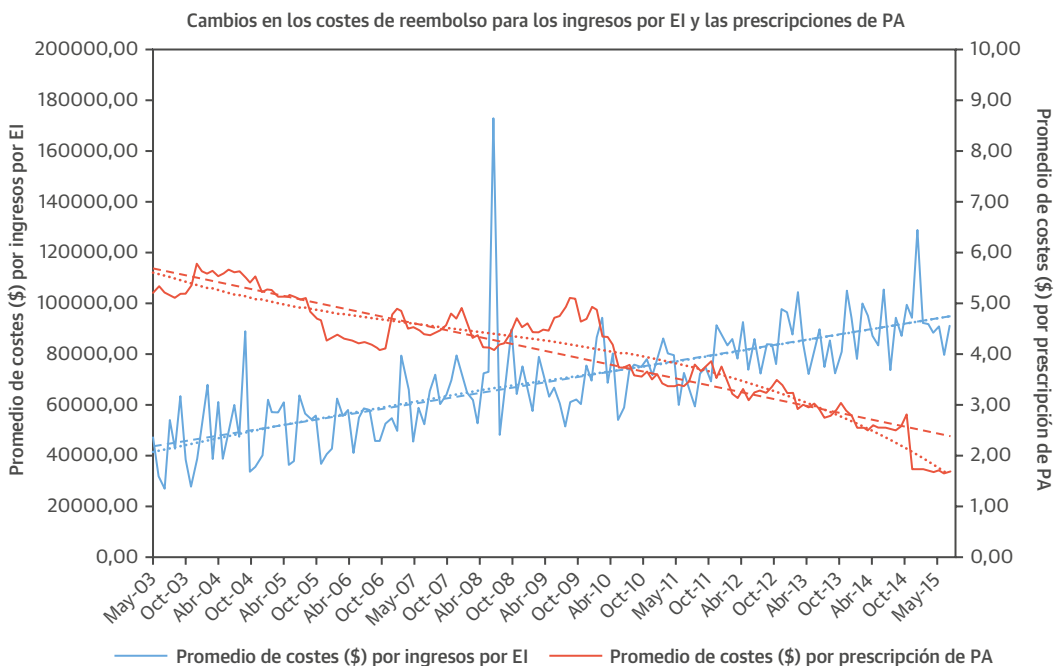
nes por EI en la comunidad, así como en los hospitales terciarios, con lo que evitan el sesgo de derivación. Las bases de datos de MarketScan proporcionan una muestra amplia de datos representativos de ámbito nacional de estadounidenses con seguros de salud proporcionados por el empleador (19, 20, 34), incluido el seguro complementario de Medicare, pero es posible que no puedan generalizarse a los individuos sin un seguro proporcionado por el empleador o a la población total de Estados Unidos.

**FIGURA 4** Cambios en los costes de reembolso de la EI y de la PA

**A**



**B**



Costes de reembolso por cada 10.000 afiliados por los ingresos hospitalarios por EI y por las prescripciones de PA (A) y coste medio de reembolso por ingreso por EI y por prescripción de PA (B). Los costos mensuales del ingreso por EI se indican con una **línea continua azul** y los costes de prescripción de PA con una **línea continua naranja**. En cada caso, la línea de tendencia lineal se muestra mediante una **línea a trazos** del mismo color y la curva polinómica de tercer orden mediante una **línea punteada** del mismo color. Abreviaturas como en la **figura 3**.

En este estudio se utilizaron los códigos de CPT y de la CIE-9 para identificar a los individuos con un riesgo moderado o alto de EI. Con objeto de optimizar la identificación de estos individuos, aceptamos cualquier registro (paciente hospitalizado, paciente ambulatorio, consulta de un médico, etc.) en el que se hubiera registrado 1 de estos trastornos en cualquier momento previo al ingreso por EI (o en cualquier momento en los individuos sin ingresos por EI). No obstante, si el único registro de una intervención o trastorno predisponente se había producido antes de enero de 2000, no habría sido detectado y el individuo se consideraría de riesgo bajo/desconocido. Esto podría explicar parte de la prescripción de PA y de la incidencia de EI identificadas en el grupo de riesgo bajo/desconocido. No obstante, el nivel de prescripción de PA y la incidencia de EI fueron pequeñas en el grupo de riesgo bajo/desconocido, en comparación con los otros 2 grupos y, a pesar de la disminución de la prescripción de PA, no se observó aumento alguno de la incidencia de EI, lo cual sugiere que los posibles errores de clasificación no fueron probablemente significativos. En cambio, los errores de clasificación podrían haber conducido a una infravaloración del número de individuos con un riesgo moderado o alto de EI.

Hubiera tenido un gran interés determinar si los aumentos observados de la incidencia de EI se debieron a estreptococos bucales. Lamentablemente, los datos microbiológicos no forman parte de las bases de datos de MarketScan. Además, no hay códigos de la CIE-9 que identifiquen específicamente los estreptococos de la boca. Por otra parte, el registro de los códigos suplementarios de la CIE-9 que podrían ser útiles para identificar los microorganismos causales no eran un requisito en los planes de cobertura de asistencia sanitaria estudiados. El registro de datos de los microorganismos causales fue de tan solo un 25%, y varió a lo largo del tiempo, entre los distintos planes de cobertura de la asistencia sanitaria y entre los diversos grupos de riesgo, lo cual hacía que el análisis no fuera fiable. Los costes de asistencia sanitaria reembolsados en los pacientes hospitalizados por EI que se utilizaron en este estudio no tienen en cuenta los costes totales de economía de la salud derivados de la enfermedad en curso, las repercusiones en la calidad de vida de la familia o los costes de la enfermedad crónica para el individuo, la familia y la sociedad, el desempleo ni la muerte prematura (32). De igual modo, los costes de prescripción de PA no tienen en cuenta los costes asociados a las reacciones adversas a medicamentos (35) o el riesgo de fomentar la selección de bacterias resistentes a los antibióticos.

Por último, aunque este estudio se centró en el valor de la cobertura de la PA en las intervenciones odontológicas invasivas para prevenir la EI, es probable que se produzcan más casos de EI por estreptococos de la boca

como resultado de actividades cotidianas, como el cepillado de los dientes o el uso de seda dental, o la masticación en especial en las personas con una mala higiene bucal o con enfermedad periodontal (36). Así pues, la PA no reduce la importancia de mantener una buena higiene oral en la prevención de la EI.

## CONCLUSIONES

Aunque nuestros datos no establecen una relación de causa-efecto entre la reducción del uso de la PA y el aumento de la incidencia de la EI, sí respaldan las recomendaciones actuales de la AHA y la ESC que centran el uso de la PA en los individuos con un riesgo alto de EI. Dada la importancia que estas recomendaciones atribuyen al uso de la PA en este subgrupo de pacientes, la reducción en la prescripción de PA en los individuos de alto riesgo es motivo de preocupación y requiere nuevas investigaciones. El aumento de la EI en el límite de la significación estadística en los individuos con un riesgo moderado de EI, a pesar de la gran reducción de la prescripción de PA, es coherente con la guía actual que sugiere que es improbable que la PA aporte un beneficio en este grupo en conjunto; no obstante, puede estar justificada una mayor investigación respecto a trastornos valvulares específicos en el grupo de riesgo moderado.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Martin Thornhill, Unit of Oral & Maxillofacial Medicine Surgery and Pathology, University of Sheffield School of Clinical Dentistry, Claremont Crescent, Sheffield S10 2TA, Reino Unido. Correo electrónico: m.thornhill@sheffield.ac.uk. Twitter: @sheffielduni.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

**BASADA EN SISTEMAS:** Tras la publicación de las recomendaciones de la *American Heart Association* y la *American Dental Association* sobre la profilaxis antibiótica, una prescripción más restrictiva de ésta se acompañó de un aumento de la incidencia de casos de endocarditis infecciosa.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios nuevos estudios para determinar si la asociación observada es causal y, de ser así, cuál es la mejor modificación de las recomendaciones para la profilaxis antibiótica con objeto de prevenir la endocarditis, al tiempo que se reducen al mínimo las consecuencias de la sobreprescripción de antibióticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2015;387:882-93.
2. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J* 2018;39:586-95.
3. Jones TD, Baumgartner L, Bellows MT, et al. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955;11:317-20.
4. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:937-44.
5. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. 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* 2007;116:1736-54.
6. Habib G, Hoen B, Tornos P, 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). *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures. NICE Clinical Guideline No 64. March 2008. London, UK: NICE.
8. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219-28.
9. Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2217-26.
10. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012;126:60-4.
11. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis due to viridans group streptococci before and after the 2007 American Heart Association's Prevention Guidelines: an extended evaluation of the Olmsted County, Minnesota, Population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clin Proc* 2015;90:874-81.
12. Mackie AS, Liu W, Savu A, Marelli AJ, Kaul P. Infective endocarditis hospitalizations before and after the 2007 American Heart Association prophylaxis guidelines. *Can J Cardiol* 2016;32:942-8.
13. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2070-6.
14. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association antibiotic prophylaxis guidelines. *Am Heart J* 2012;163:894-9.
15. Rogers AM, Schiller NB. Impact of the first nine months of revised infective endocarditis prophylaxis guidelines at a university hospital: so far so good. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:775.
16. Sakai Bizmark R, Chang RR, Tsugawa Y, Zangwill KM, Kawachi I. Impact of AHA's 2007 guideline change on incidence of infective endocarditis in infants and children. *Am Heart J* 2017; 189:110-9.
17. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, et al. Temporal trends in the prevalence of infective endocarditis in Germany between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017;119:317-22.
18. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nation-wide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017;3:141-7.
19. Hansen L. The Truven Health MarketScan Databases for Life Sciences Researchers. White Paper. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics, 2016.
20. IBM Watson Health. The Truven Health MarketScan Databases for Health Services Researchers. Thought leadership White Paper. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics, 2017.
21. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392.
22. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-66.
23. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;41:406-9.
24. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. 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. *J Am Dent Assoc* 2007; 138:739-45, 747-760.
25. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
26. Jacob S, Tong AT. Role of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:478-85.
27. Lockhart PB, Blizzard J, Maslow AL, Brennan MT, Sasser H, Carew J. Drug cost implications for antibiotic prophylaxis for dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115:345-53.
28. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 2002;34:1621-6.
29. Lockhart PB, Hanson NB, Ristic H, Menezes AR, Baddour L. Acceptance among and impact on dental practitioners and patients of American Heart Association recommendations for antibiotic prophylaxis. *J Am Dent Assoc* 2013; 144:1030-5.
30. DeSimone DC, El Rafei A, Challener DW, et al. Effect of the American Heart Association 2007 guidelines on the practice of dental prophylaxis for the prevention of infective endocarditis in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:881-9.
31. Zegri-Reiriz I, de Alarcon A, Munoz P, et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2731-40.
32. Franklin M, Wailoo A, Dayer M, et al. The cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for patients at risk of infective endocarditis. *Circulation* 2016; 134:1568-78.
33. Tan C, Hansen M, Cohen G, Boyle K, Daneman N, Adhikari NK. Accuracy of administrative data for identification of patients with infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2016;224:162-4.
34. Pickens G, Moldwin E, Marder WD. Healthcare Spending Index for Employer-Sponsored Insurance: Methodology and Baseline Results. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics, 2010.
35. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, Baddour LM, Jones S, Lockhart PB. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2382-8.
36. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1238-44.

**PALABRAS CLAVE** profilaxis antibiótica, intervenciones odontológicas, guías, endocarditis infecciosa, prevención

**APÉNDICE** Consúltese en el apartado de Métodos ampliado y en las figuras y tablas del suplemento en la versión online de este artículo.