

Uso profiláctico e interacción de agentes antimicrobianos en procedimientos dentales invasivos: Revisión literaria

Bukovska O*

Robles D**

Gómez de Diego R**

Moreno Pérez J*

García Guerrero I**

López-Valverde N***

Mompell JL**

López-Marcos JF***

Lara J**

Linares García-Valdecasas R****

*Alumno del Master en Cirugía e Implantología Oral. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

** Profesor del Master en Cirugía e Implantología Oral. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

*** Departamento de Cirugía. Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

**** Director del Master en Cirugía e Implantología Oral. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

RESUMEN

Los procedimientos dentales invasivos en el territorio maxilofacial, pueden originar bacteriemia en el torrente sanguíneo y dolor e inflamación postoperatorio, que se pueden prevenir con el uso profiláctico de antibióticos.

Por la gran cantidad de protocolos farmacológicos publicados, se realiza una revisión literaria actualizada para evidenciar las principales indicaciones profilácticas, identificando cuando es conveniente administrarlos; así como, sus principales interacciones.

Administrar el antibiótico, por vía oral, en una única dosis parece evitar la infección del sitio quirúrgico o a distancia. Siendo los β -lactámicos la elección por su amplio espectro de acción y su alternativa, en alérgicos a las penicilinas, las lincosamidas.

Parece ser que el uso de antisépticos bucales y una buena higiene oral reduce significativamente la bacteriemia pre y postoperatoria. Así mismo, la asociación de determinados antibióticos y anticoagulantes orales, alcohol, sales de litio o alimentos, impide su absorción en el tracto gastrointestinal.

Por lo tanto, aunque la recomendación de profilaxis antibiótica en procedimientos dentales invasivos está cuestionada, las publicaciones consultadas recomiendan su uso en sujetos mayores de 65 años, inmunocomprometidos, y si existe riesgo de infección sistémica o local.

ABSTRACT

Invasive dental procedures in the maxillofacial territory, can cause bacteremia in the bloodstream and pain and postoperative inflammation, which can be prevented with the prophylactic use of antibiotics.

Due to the large number of published pharmacological protocols, an updated literary review is made to demonstrate the main prophylactic indications, identifying when it is convenient to administer them; as well as, its main interactions.

Administering the antibiotic, orally, in a single dose seems to prevent infection from the surgical site or from a distance. Being β -lactams the choice for its broad spectrum of action and its alternative, in allergic to penicillins, lincosamides.

It seems to be that the use of oral antiseptics and good oral hygiene significantly reduces pre and post-operative bacteremia. Likewise, the association of certain antibiotics and oral anticoagulants, alcohol, lithium salts or foods, prevents their absorption in the gastrointestinal tract.

Therefore, although the recommendation of antibiotic prophylaxis in invasive dental procedures is questioned, the publications consulted recommend its use in subjects older than 65 years, immunocompromised, and if there is a risk of systemic or local infection.

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos dentales invasivos, como la inserción de implantes osteointegrados (IOI), pueden estar asociados a inflamación y complicaciones infecciosas post operatorias [1,2].

La cavidad bucal, como origen del sistema digestivo, está colonizada por gran cantidad de microorganismos capaces de progresar a la zona operatoria; así, cualquier intervención quirúrgica en territorio maxilofacial, puede originar el paso de bacterias al torrente sanguíneo afectando el sistema inmunitario del sujeto. Para evitarlo, de forma empírica, se asocian agentes antimicrobianos (AaM) con fines profilácticos [2,3]. En la Tabla 1 se muestran los de uso más común en odontología.

El proceso infeccioso puede desfavorecer el curso de la regeneración y reparación de la herida, estando asociado a una fase de inflamación crónica no autolimitante dada la relación entre infección, inflamación y destrucción tisular [1]; así mismo, por la afectación óseo-periosteal hay un dolor somático postoperatorio de intensidad leve o moderada [4].

Dada la cantidad de protocolos farmacológicos existentes, la falta de consenso en la profilaxis antibiótica y el uso rutinario, a veces irracional, de los AaM capaces de originar cepas bacterianas más resistentes o sobreinfecciones. Con el fin de minimizar los efectos adversos secundarios asociados a la ingesta profiláctica de AaM, se lleva a cabo esta revisión actualizada de la literatura, con los siguientes objetivos: Aclarar las principales indicaciones profilácticas de los AaM, identificar las situaciones clínicas donde es conveniente administrarlos; así como, las principales interacciones medicamentosas.

MATERIAL, MÉTODO Y RESULTADOS

Se realizó una revisión literaria en la base de datos MEDLINE, a través del motor de búsqueda PubMed. La localización de los artículos tuvo como límite temporal los publicados en los últimos 10 años, se usaron términos de búsqueda libres y del sistema MeSh (Medical Subject Heading) en distintas combinaciones mediante el uso de operadores booleanos. Siendo los criterios de inclusión: Existencia del resumen, artículos escritos

Grupo	Clasificación	Espectro	Características
β-lactámicos	Amoxicilina. Amoxicilina+ác clavulánico	Bactericida	Fármaco de elección. Alcanza concentraciones adecuadas en los tejidos bucales. En saliva no presenta niveles terapéuticos.
Macrólidos	Eritromicina	Bacteriostático ³	Alternativa en alérgicos a β-lactámicos.
	Espiramicina		Alcanza altos niveles terapéuticos en saliva ⁵
Nitroimidazoles	Metronidazol	Bactericida	Excelente actividad ante gérmenes anaerobios estrictos
Lincosamidas	Clindamicina	Bacteriostático ⁴	Fármaco de elección. Se deposita fácilmente en el hueso

1: Activo frente a gérmenes productores de betalactamasas.

2: En alérgicos a β-lactámicos.

3: En altas concentraciones pueden actuar como bactericidas.

4: Ante determinadas cepas de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Bacteroides* es bactericida.

5: Puede asociarse a nitroimidazoles.

Tabla 1: Antibióticos de uso más común en procedimientos dentales invasivos

en inglés y español, que fuesen casos clínicos y revisiones bibliográficas realizadas en humanos. Se llevó a cabo una búsqueda manual complementaria con el fin de localizar publicaciones adicionales relevantes.

Las dos búsquedas registraron un total de 14 artículos (Tabla 2) que cumplieran con los criterios de inclusión propuestos

Los términos de búsqueda fueron: “Antibiotic prophylaxis”, “antimicrobial prophylaxis”, “odontology”, “maxillofacial surgery”, “dental implant” and “interaction”.

DISCUSIÓN

Profilaxis e infección del sitio quirúrgico

En la cavidad bucal predominan las bacterias anaerobias como causantes de las infecciones odontogénicas [2,5]. Existiendo diferencias en la microbiota de sujetos sanos, con alteraciones metabólicas o enfermedades crónicas (Tabla 3), quienes presentan un incremento en los niveles de gérmenes oportunistas [5].

El protocolo profiláctico más apropiado es la administración intravenosa, en bolos, durante la inducción anestésica. Sin embargo, en odontología se pauta por vía oral preoperatoriamente, consiguiéndose niveles plasmáticos terapéuticos varias horas post intervención. Esta práctica es contraria al concepto clásico de profilaxis que describe el uso de niveles altos de AaM perioperatoriamente, para conseguir que el antibiótico esté en los tejidos antes de la llegada de los microorganismos, ya que su uso 3 h post cirugía es similar a no administrarlo para prevenir la infección local [6].

La profilaxis con AaM en odontología se pauta para prevenir la infección sistémica y de la herida quirúrgica en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, su uso en sujetos sanos, sin infección activa del sitio quirúrgico, no parece estar justificado actualmente [6]. Siendo recomendable un uso terapéutico si la zona a tratar presenta infección o si el paciente pertenece al grupo etario de mayores de 65 años (por la alta prevalencia de patologías) [7]. Debiéndose administrar preoperatoriamente 1 h antes de la intervención y las 24 h posteriores, no habiendo evidencia de que terapias más prolongadas presenten mejores resultados [6,8].

En cuanto a la duración de la profilaxis, ésta será tan corta como sea posible y tan larga como sea efectiva. Cuando se administra el antibiótico por vía oral, una única dosis preoperatoria parece ser suficiente. Si el tratamiento se prolonga o se produce gran afectación tisular, otra dosis se administra en el ecuador del intervalo terapéutico. Además, la profilaxis antibiótica no debe superar las 24 h ya que el prolongarla no reduce el riesgo de infección y sí aumenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios adversos [6-8].

Los antibióticos β -lactámicos son los fármacos de primera elección por su amplio espectro de acción, bajo porcentaje de efectos adversos y reducido coste. Así, la amoxicilina disminuye la bacteriemia provocada por estreptococos y gérmenes anaerobios, aunque los estudios que comparan su uso frente a un placebo, en sujetos sanos, concluyen que no hay un descenso estadísticamente significativo [6,7]. En alérgicos a las penicilinas la elección son las lincosaminas, destacando la clindamicina por mostrar altas tasas de absorción oral, buena distribución tisular, especialmente a nivel óseo y un bajo nivel de resistencias bacterianas [7,9]. Un reciente estudio muestra que el uso de ambos antibióticos se asocia a buenos resultados clínicos y mejor relación coste-efectividad [7].

En el caso de la inserción de IOI, la contaminación bacteriana perioperatoria se considera el origen de la posible infección posterior o incluso de la pérdida del IOI10; así, hay revisiones sistemáticas que muestran que la administración preoperatoria de 2 g de amoxicilina previene el fracaso del IOI durante los tres primeros meses en uno de cada 33 casos8; así mismo, en la inserción inmediata de implantes dentales en alveolos frescos contaminados su uso parece ser recomendable [11].

Asociado a la administración sistémica de antibióticos, parece ser que el uso de antisépticos bucales y una buena higiene oral reducen significativamente la bacteriemia pre y postoperatoria; así, al evaluar la eficacia de clorhexidina al 0,2%, como enjuague previo a la inserción de IOI, los casos no mostraron cultivos bacterianos positivos en el postoperatorio; por el contrario, el grupo control, sin enjuague previo, registra una frecuencia del 6,7% a los 30 s y del 3,3 % a los 15 min [12].

BIBLIOGRAFIA	AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	EDAD EN AÑOS	ESTADÍSTICO
2	Orzechowska-Wylegała y cols., 2015.	Retrospectivo a 5 años	200 mujeres 284 hombres	8-82	Test de Fischer
3	Chen y cols, 2015	Retrospectivo a 13 años	275 mujeres 464 hombres	18-75	Odds ratio
5	Zawadzki y cols, 2016.	Retrospectivo a 1 año	16 con cáncer de cabeza y cuello 16 sin neoplasia	60-75	Prevalencia de microbiota patógena
6	Sancho-Puchades y cols, 2009.	Revisión bibliográfica	30 artículos	N/D	N/D
8	Kreutzer y cols, 2014	Revisión sistemática	8 artículos	N/D	N/D
9	Gutiérrez y cols, 2005.	Revisión bibliográfica	99 artículos	N/D	N/D
10	Bölükbaşı y cols, 2012.	Prospectivo a 2 años	13 hombres 17 mujeres	Media 41 años	N/D
11	Naves y cols, 2009.	Caso clínico a 3 años de seguimiento	1 mujer	38	N/D
13	Lockhart y cols, 2008.	Prospectivo a 3 años	122 mujeres 168 hombres	Media 40 años	Test de Pearson
14	Wilson y cols, 2007.	Revisión bibliográfica	153 artículos	N/D	N/D
15	Chen y cols 2018.	Caso y control Serie de casos	9120 sujetos 8181 sujetos	N/D	Odds ratio
16	Legout y cols, 2.	Revisión bibliográfica	68 artículos	N/D	N/D
17	Friedlander, 2010.	Revisión bibliográfica	6 artículos	N/D	N/D
19	Rademacher y cols, 2017.	Revisión sistemática	9 artículos	N/D	Riesgo Relativo

Tabla 2: Selección de artículos.

BIBLIOGRAFIA	PROCEDIMIENTO DENTAL	TIPO DE GÉRMENES	TRATAMIENTO
2	Cirugía maxilofacial	G + : 74,5% G - : 24,4%	Penicilinas, Ciprofloxacino Gentamicina
3	Dental invasivo	N/D	N/D
5	N/D	C.Albicans	N/D
6	Cirugía bucal, Inserción de implantes	Anaerobios Anaerobios facultativos	β -lactámicos Lincosamidas Macrólidos
8	Cirugía maxilofacial	N/D	β -lactámicos Lincosamidas Macrólidos
9	Dental invasivo / No invasivo	S.Víridans, Epidermidis y Aureus	β -lactámicos Lincosamidas
10	Inserción de implantes	S. Epidermidis y Víridans	No administración
11	Inserción de implantes post extracción en sitios con lesión periapical	N/D	Amoxicilina
13	Cepillado dental / Exodoncia	Streptococos, Prevotella, Actinomyces, Fusobacterium	Amoxicilina
14	Higiene dental / Dental rutinario	S.Víridans	β -lactámicos Lincosamidas Macrólidos
15	Dental Invasivo	N/D	N/D
16	Dental invasivo / Rutinario	S. mitis, salivarius, sanguis, mutans, víridans	Amoxicilina
17	Dental Invasivo	S.Víridans, Aureus y Epidermis	N/D
19	Dental rutinario	S. aureus, Peptostreptococos, Actinomyces	Penicilinas

Tabla 3: Procedimiento dental, agentes patógenos y tratamiento antibiótico.

Profilaxis antibiótica e infección a distancia

La bacteriemia asociada a procedimientos dentales invasivos, registra una incidencia del 58,3% en la decorticalización ósea en casos de osteomielitis; 57,9% en las exodoncias; 30,3% en cirugía ortognática; 23,1% en la fijación quirúrgica de fracturas mandibulares; 22,2% en la antrostomía de Caldwell-Luc; 18,8% en las reconstrucciones mandibulares con injerto óseo y del 17,9% para enucleación de quistes odontogénicos. Estando también presente en procedimientos y técnicas no traumáticas; así, se muestra una frecuencia post cepillado dental, en sujetos con periodonto sano, del 41% a los 30 s, que se reduce al 14% a los 10 min, con una concentración sérica no superior a 10 [4] UFC/ml¹³. Por lo expuesto, la profilaxis con AaM es ampliamente utilizada para prevenir la endocarditis infecciosa (EI) o la infección de prótesis articulares en pacientes de riesgo alto y moderado [2,3,7,8](Tabla 4).

La Asociación Americana del Corazón y Prevención de Fiebre Reumática y Endocarditis Infecciosa (AHA), establece las pautas de profilaxis antibiótica frente a EI en pacientes de riesgo, pero va restringiendo la dosis de antibiótico y tipo de pacientes subsidiarios [14]. Por el contrario, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia (NICE) del Reino Unido de Gran Bretaña, recomienda no utilizar profilaxis desde 2008, basándose en la falta de evidencia científica de su eficacia y la alta relación coste-efectividad. Aunque estudios recientes, en ese país, han observado que el descenso en el uso de profilaxis antibiótica se asocia a un incremento estadísticamente significativo de endocarditis en pacientes de alto riesgo, recomendado su uso [7]. Por el contrario, en un trabajo publicado este año los autores concluyen que los procedimientos dentales invasivos no contribuyen de manera significativa al riesgo de desarrollar EI, considerando que la relación causal no ha sido probada [15]. Así, el riesgo acumulado de bacteriemia, durante un año, derivado de acciones rutinarias como la masticación o el cepillado es 5,6 millones de veces mayor que por la exodoncia dental, siendo difícil determinar si la causa de endocarditis es la extracción o los actos rutinarios del paciente [13,16]

En cuanto a la posibilidad de infección hematógena de prótesis articulares, la literatura muestra una asociación a determinados procedimientos dentales en un rango entre el 6 y 11% [7]; registrando una

mayor susceptibilidad durante los dos primeros años post colocación de la prótesis, probablemente asociada a la persistencia de cierto grado de inflamación, lo que indica un mayor flujo sanguíneo de la zona y posibilidad de infección [17]. Así, la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS), y la Asociación Dental Americana (ADA) publican que la profilaxis antibiótica pre tratamiento dental en sujetos que portan prótesis articulares no es obligatoria, pero recomiendan su uso: en Pacientes con prótesis articulares con menos de 2 años post intervención, casos de infección articular previa y sujetos que padecen artritis, diabetes mellitus tipo I, hemofilia o están inmunosuprimidos [18]. Por el contrario, una reciente revisión sistemática concluye que en este tipo de pacientes el uso de profilaxis con AaM no debería ser prescrita ni en sujetos con normal o deteriorada función del sistema inmune, recomendado el mantenimiento de una buena higiene oral y visitas periódicas a su dentista [19].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La duración del tratamiento con AaM, excepto en la profilaxis de infecciones a distancia, en Odontología suele ser más prolongada que para el resto de fármacos prescritos, incrementándose así el riesgo de interacciones farmacológicas [20].

La interacción de ciertos AaM con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK), produce un incremento del tiempo de la protombina (INR) y un mayor riesgo de sangrado. La literatura sugiere que los AaM de amplio espectro como: tetraciclinas, β-lactámicos, macrólidos y recientemente las lincosamidas [21], pueden reducir los niveles endógenos de vitamina K, al alterar la flora intestinal que la produce, incrementando su efecto. Así mismo, la asociación metronidazol y warfarina, incrementa de forma significativa los niveles de esta última y su vida media, dando lugar a un mayor riesgo de hemorragias [22]. Este mismo AaM interacciona con el alcohol por inhibir la enzima acetaldehído deshidrogenasa favoreciendo el acúmulo de acetaldehído. La reacción conduce a náuseas, palpitaciones y dolor de cabeza (efecto Antabus) y se registra en un 2% de la población [20]. Este nitroimidazol interacciona igualmente con el carbonato de litio, fármaco utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar, por lo que debe evitarse el uso conjunto de este agente AaM y esta sal [20].

La interacción de tetraciclinas y fluorquinolonas se asocia a la ingesta alimenticia; así la doxiciclina interacciona con la leche, antiácidos o suplementos minerales de calcio y magnesio, agentes que impiden su absorción en el tracto gastrointestinal, recomendándose su toma 2 h pre o post ingesta. Similares efectos a la asociación entre ciprofloxacino y suplementos de hierro y zinc [20].

Clásicamente se ha descrito la asociación de falta de contracepción en pacientes con toma de anticonceptivos orales (ACO) y los AaM descritos en la Tabla 1, por la capacidad de inhibir la recaptación enterohepática del estrógeno de los anticonceptivos. Sin embargo, una reciente revisión sistemática publicada, solo parece encontrar una reducción sistémica de los ACO en pacientes tratados con rifamicinas (rifampicina y rifabutina) [23]. Por lo expuesto, la medida preventiva de recomendar a las pacientes tratadas con antibióticos, que toman ACO, usar hasta una semana post última toma, medidas adicionales de contracepción parece carecer de evidencia científica.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones localizadas en la literatura revisada se muestran en la Tabla 4.

BIBLIOGRAFIA	CONCLUSIONES
2	Aumento significativo ($p=0,0017$) de resistencia bacteriana a la ampicilina en géneros G+. Tratamiento empírico: fluorquinolonas y aminoglucósidos.
3	Los tratamientos dentales invasivos no incrementan la incidencia de EI.
5	Cambio de microbiota a cepas oportunistas potencialmente patógenas en inmunocomprometidos
6	Profilaxis en sujetos con factores de riesgo intrínsecos. Importancia de medidas de higiene local.
8	Beneficio de profilaxis con AaM en cirugía ortognática y extracciones quirúrgicas
9	Profilaxis en procedimientos dentales invasivos en sujetos con riesgo de infección sistémica o local. En sujetos sanos depende del tipo de procedimiento. Papel de antisépticos tópicos, en especial, preoperatorios.
10	La inserción de IOI se asocia a bacteriemia, requiriendo profilaxis antibiótica en sujetos de riesgo de EI
11	La profilaxis antibiótica en sitios con infección podría estar indicada en implantes postextracción
13	El cepillado dental implica un mayor riesgo de bacteriemia que la exodoncia. Profilaxis AaM se asocia con niveles de bacteriemia más bajos
14	Profilaxis con AaM en sujetos de alto riesgo de EI sometidos a procedimientos dentales invasivos
15	No hay asociación entre procedimientos dentales y EI, ni en sujetos de alto riesgo
16	No hay evidencia para el uso de profilaxis con AaM. Priorizar hábitos de higiene oral y revisiones odontológicas periódicas
17	Profilaxis en mayores de 70 años portadores de PPR, con artritis reumatoide y tratamiento con CC. Por presentar niveles más altos de S.Aureus
19	No hay evidencia para el uso de profilaxis con AaM, priorizando la higiene oral y revisiones odontológicas periódicas

Bibliografía Tabla 4: Principales conclusiones de la literatura revisada.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Thomas MV, Puleo DA.** *Infection, inflammation, and bone regeneration: a paradoxical relationship.* *J Dent Res.* 2011;90(9):1052-61.
2. **Orzechowska-Wylegała B, Wylegała A, Buliński M, Niedzielska I.** *Antibiotic therapies in maxillofacial surgery in the context of prophylaxis.* *Biomed Res Int.* 2015;819086. Epub 2015 Feb 1.
3. **Chen PC, Tung YC, Wu PW, Wu LS, Lin YS, Chang CJ, Kung S, Chu PH.** *Dental Procedures and the Risk of Infective Endocarditis.* *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):E1826.
4. **Barasch A, Safford MM, McNeal SF, Robinson M, Grant VS, Gilbert GH.** *Patterns of postoperative pain medication prescribing after invasive dental procedures.* *Spec Care Dentist.* 2011;31(2):53-7.
5. **Zawadzki PE, Starościak B, Perkowski K, Baltaza W, Padzik M, Pionkowski K, Chomicz L.** *Comparative assessment of selected intraoral microorganisms – potential factors for peri-surgical management complications.* *Ann Parasitol.* 2016;62(3):233-7.
6. **Sancho-Puchades M, Herráez-Vilas JM, Berini-Aytés L, Gay-Escoda.** *Antibiotic prophylaxis to prevent local infection in Oral Surgery: use or abuse? Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(1):E28-33.
7. **Franklin M, Wailoo A, Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH.** *The Cost-Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis for Patients at Risk of Infective Endocarditis.* *Circulation.* 2016;134(20):1568-78.
8. **Kreutzer K, Storck K, Weitz J.** *Current evidence regarding prophylactic antibiotics in head and neck and maxillofacial surgery.* *Biomed Res Int.* 2014;879437. Epub 2014 Jul 8
9. **Gutiérrez JL1, Bagán JV, Bascones A, Llamas R, Llena J, Morales A, Noguerol B, Planells P, Prieto J, Salmerón JI.** *Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures.* *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(2):E188-205.
10. **Bölükbaşı N, Özdemir T, Öksüz L, Gürler N.** *Bacteremia following dental implant surgery: preliminary results.* *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(1):e69-75.
11. **Naves MM, Horbylon BZ, Gomes CF, Menezes HH, Bataglion C, Magalhães D.** *Immediate implants placed into infected sockets: a case report with 3-year follow-up.* *Braz Dent J.* 2009;20(3):254-8.
12. **Verardi G, Cenci MS, Maske TT, Webber B, Santos LR.** *Antiseptics and microcosm biofilm formation on titanium surfaces.* *Braz Oral Res.* 2016;30. pii: S1806-
13. **Lockhart PB1, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK.** *Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction.* *Circulation.* 2008 17;117(24):3118-25.
14. **Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association. 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.* 2008;139 Suppl:3S-24S.
15. **Chen TT, Yeh YC, Chien KL, Lai MS, Tu YK.** *Risk of Infective Endocarditis After Invasive Dental Treatments: A Case-Only Study.* *Circulation.* 2018 Apr 19. [Epub ahead of print].
16. **Legout L, Beltrand E, Migaud H, Senneville E.** *Antibiotic prophylaxis to reduce the risk of joint implant contamination during dental surgery seems unnecessary.* *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98(8):910-4.

17. **Friedlander AH.** *Antibiotic prophylaxis after total joint replacement. Hong Kong Med J.* 2010;16(4):320; author reply 321.
18. **Hamedani Sh.** *A Clinical Practice Update on the Latest AAOS/ADA Guideline (December 2012) on Prevention of Orthopaedic Implant Infection in Dental Patients. J Dent (Shiraz).* 2013;14(1):49-52.
19. **Rademacher WMH, Walenkamp GHIM, Moojen DJF, Hendriks JGE, Goedendorp TA, Rozema FR.** *Antibiotic prophylaxis is not indicated prior to dental procedures for prevention of periprosthetic joint infections. Acta Orthop.* 2017;88(5):568-574.
20. **Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL.** *Pharmacological interactions of antimicrobial agents in odontology. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(3):E123-8.
21. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** *Interacción entre clindamicina y antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol): posible incremento del International Normalized Ratio (INR). Boletín mensual de la AEMPS, del mes de abril. 22 de mayo de 2014. <http://www.aemps.gob.es/informal/boletinMensual/2014/abril/boletinabril.htm#otrosSeg> (consultado 06 mayo 2018).*
22. **Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL.** *Pharmacological interactions of vasoconstrictors. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(1):E20-7
23. **Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM.** *Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. BJOG.* 2017; [Epub ahead of print]