



Facultad de Odontología



Encomienda Orden
Civil de Sanidad

ACTUALIZACIÓN EN LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

UPDATE IN THE CLINICAL APPLICATION OF THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

2019-2020

MÁSTER OFICIAL EN ODONTOLOGÍA MÉDICO QUIRÚRGICA E INTEGRAL

Universidad de Sevilla



AUTORA: María Gómez Guerra

TUTORA: M^a Ángeles Serrera Figallo

COTUTOR: Daniel Torres Lagares



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

.....
María Gómez Guerra

con DNI....53353770-A alumno/a del Máster Oficial

.....
Odontología Médico-Quirúrgica e Integral

de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Máster titulado:

.....
"ACTUALIZACIÓN EN LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES"
.....

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019 -2020....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla.....1.....de....Junio.....de 2020.....

(Firma del interesado)

Fdo.: María Gómez Guerra



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DRA. M^a ÁNGELES SERRERA FIGALLO, PROFESORA AYUDANTE DOCTOR ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTORA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER OFICIAL MÉDICO-QUIRÚRGICA E INTEGRAL Y **DR. DANIEL TORRES LAGARES**, CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO COTUTOR DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER.

CERTIFICAN: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “**ACTUALIZACIÓN EN LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES**” HA SIDO REALIZADO POR **MARÍA GÓMEZ GUERRA** BAJO NUESTRA DIRECCIÓN Y CUMPLE A NUESTRO JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE MÁSTER.

Y PARA QUE ASÍ CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMAMOS EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 1 DE JUNIO DE 2020.

D^a. M. A. SERRERA FIGALLO

TUTORA

D. D. TORRES LAGARES

COTUTOR

*Mi más sincero agradecimiento a mi tutora, la
Dra. M^a Ángeles Serrera Figallo y a mi
cotutor el Dr. Daniel Torres Lagares por su
labor e implicación como orientadores y
coordinadores de este trabajo.*

*También agradecer a todos mis seres queridos
por ser un apoyo imprescindible.*

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. CONCEPTO DE COAGULACIÓN	3
1.2. TERAPIA ANTITROMBÓTICA	5
1.3. TIPOS DE ANTICOAGULANTES.....	5
1.3.1. HEPARINAS.....	6
1.3.2. ANTICOAGULANTES ORALES CLÁSICOS	6
1.3.3. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES	7
1.4. DABIGATRÁN.....	8
1.5. RIVAROXABÁN	8
1.6. APIXABÁN	9
1.7. ENDOXABÁN.....	9
1.8. MANEJO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON NACOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR ORAL Y GENERAL.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODO	14
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN.....	24
6. CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	28

RESUMEN

Introducción:

Los antagonistas de la vitamina K han sido los anticoagulantes más usados durante las últimas décadas, sin embargo, la eficacia y las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) han supuesto una revolución en la terapéutica cardiovascular.

Objetivo:

Evaluar si los protocolos estudiados hasta ahora disminuyen la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras tratamientos dentales invasivos en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales (NACOs).

Material y Método:

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema mediante una búsqueda sistemática en la base de datos de PubMed entre los años 2015 y 2020, usando como palabras claves: edoxabán, apixabán, dabigatrán y rivaroxabán. Los criterios de inclusión fueron: estudios en humanos, de los últimos 5 años y artículos incluidos en revistas dentales.

Resultados:

Se obtuvo un total de 9170 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 8 artículos pasaron a formar parte de esta revisión.

Conclusiones:

Se necesitan más estudios comparativos a gran escala para determinar un protocolo óptimo de preferencia para disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras tratamientos dentales invasivos en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales.

Actualmente se están llevando a cabo protocolos muy heterogéneos para estudiar las características, el tratamiento o el resultado de los episodios de sangrado.

ABSTRACT

Introduction:

Vitamin K antagonists have been the most used anticoagulants during the last decades, however, the efficacy and advantages of the new oral anticoagulants (NOACs) have led to a revolution in cardiovascular therapeutics.

Purpose:

To evaluate if the protocols studies until nowadays decrease the incidence of hemorrhagic complications after invasive dental treatment in patients treated with new oral anticoagulants (NOACs)

Materials and Methods:

A bibliographic review about the topic was made with one systematic search in PubMed database between 2015 and 2020, using as key words: edoxaban, apixaban, dabigatran and rivaroxaban. The inclusion criteria were: human studies, from the last 5 years and in articles included in Dentistry Journals.

Results:

A total of 9170 articles were obtained. After applying the inclusion and exclusion criteria, 8 articles became part of this review.

Conclusions:

More large-scale comparative studies are needed to determine an optimal protocol of preference to reduce the incidence of bleeding complications after invasive dental treatments in patients treated with new oral anticoagulants.

Very heterogeneous protocols are currently being carried out to study the characteristics, the treatment or the result of bleeding episodes.

1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el número de pacientes con problemas cardiovasculares que acuden a las consultas odontológicas es cada vez mayor y, en consecuencia, pacientes que toman diariamente antihipertensivos, antiagregantes y anticoagulantes (1).

El organismo humano precisa de la presencia de factores procoagulantes y factores anticoagulantes para regular el estado fluido de la sangre. Si este equilibrio se rompe, puede dar lugar a estados patológicos de hipocoagulabilidad (riesgo hemorrágico) o estados de hipercoagulabilidad (riesgo trombótico).

Los fármacos anticoagulantes se han usado durante décadas tanto como agentes profilácticos como tratamiento de estados de hipercoagulabilidad para prevenir la formación de coágulos, ya que éstos pueden suponer importantes problemas de salud como infartos o ictus (2,3).

1.1. CONCEPTO DE COAGULACIÓN

La coagulación sanguínea es un proceso regulado de forma natural por el organismo. Consiste en un método de defensa que forma parte del mecanismo hemostático ante una hemorragia tras una lesión de la pared vascular (4).

El mecanismo hemostático permite la circulación libre de la sangre por el sistema circulatorio y este mecanismo lo podemos clasificar en dos fases: hemostasia primaria y hemostasia secundaria.

La hemostasia primaria tiene lugar a los pocos segundos de producirse la lesión y consiste en la contracción por mecanismos neurohumorales y en la adhesión plaquetaria. Las moléculas de colágeno subendotelial interactúan con glucoproteínas de la membrana plaquetaria.

Las vías de activación intraplaquetaria se van a iniciar gracias a las glucoproteínas activadas de membrana y a la coagulación plasmática (5) (*Figura 1*).

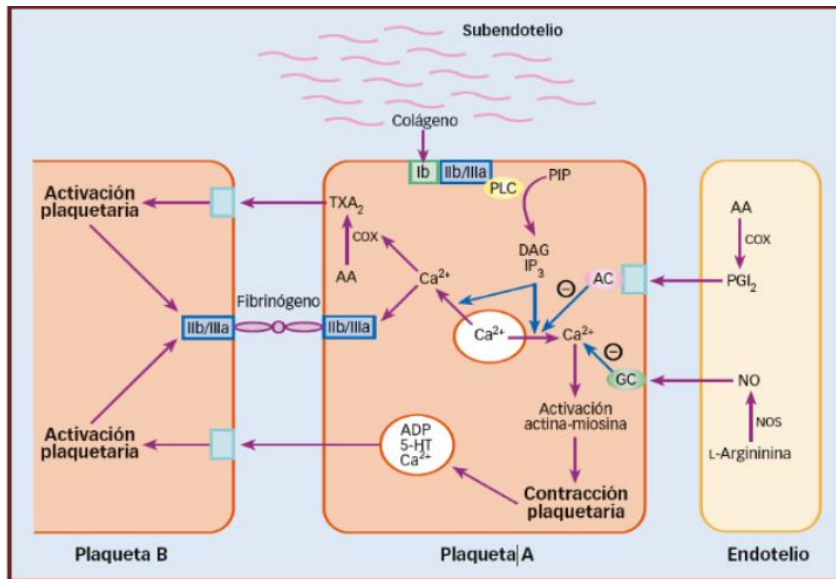


Figura 1. Esquema de la activación plaquetaria (5).

La hemostasia secundaria ocurre seguidamente a la hemostasia primaria y consiste en la activación de factores de coagulación plasmáticos mediante cascadas enzimáticas para la formación de un coágulo plasmático.

Tendrán lugar una serie de fenómenos en los que las proteasas inactivas se transforman en sus formas activas mediante proteasas activadas previamente.

La primera cascada es la vía extrínseca, donde se activan los factores XII, XI, VIII y V.

La segunda cascada es la vía intrínseca, donde se activa el el factor VII y se produce factor tisular.

Ambas vías desembocan en un punto clave que es el factor X, ya que lo activan y se produce la formación de trombina, que ayuda a la formación de fibrina a partir del fibrinógeno para la formación del coágulo (4–6) (Figura 2).

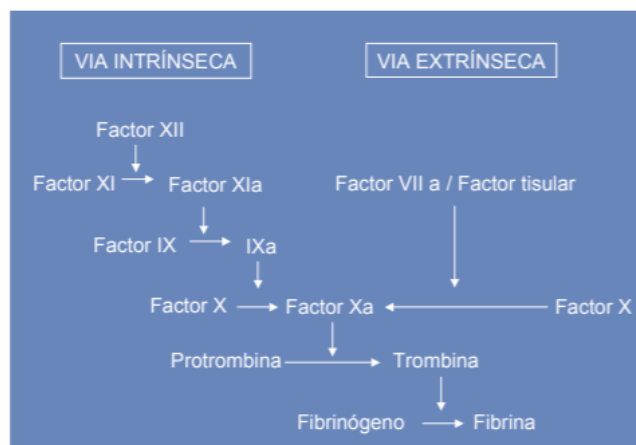


Figura 2. Esquema de la cascada de coagulación (6).

1.2. TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Los fenómenos tromboembólicos serán tratados con un tipo de agente terapéutico u otro en función del fenómeno patológico subyacente a la trombosis en los diferentes lechos vasculares (*Figura 3*).

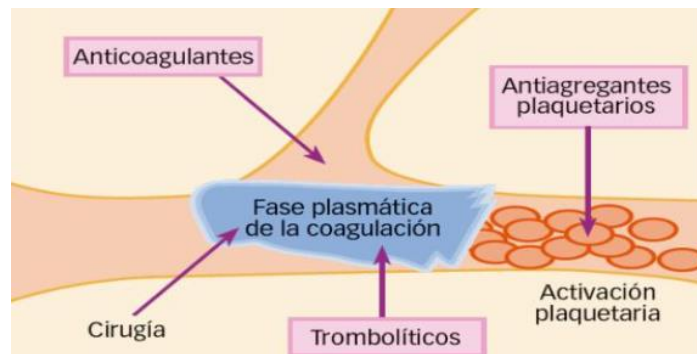


Figura 3. Lugar de acción de los fármacos antitrombóticos (5).

Los fármacos que inhiben la agregación plaquetaria son usados en arteriopatías principalmente y los que inhiben la generación de trombina y fibrina en el tratamiento de venopatías (5).

1.3. TIPOS DE ANTICOAGULANTES

Los anticoagulantes pueden dividirse según su vía de administración en (7):

- Vía parenteral: Cuando se requiere que la acción se produzca rápidamente.
 - Heparinas clásicas (HNF)
 - Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)
- Vía oral: Cuando se requiere un efecto más lento y en tratamientos de mantenimiento.
 - Antagonistas de la vitamina K (AVK): Acenocumarol y Warfarina
 - Inhibidores del factor IIa: Dabigatrán
 - Inhibidores del factor Xa: Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán.

1.3.1. HEPARINAS

Las heparinas son polisacáridos sulfatados formados por cadenas de distintas longitudes obtenidos de pulmón de bovino o de mucosa intestinal de cerdo (7).

La heparina clásica o heparina no fraccionada (HNF) fue descubierta en el año 1918 y fue evolucionando, hasta que en los 80 se descubrieron las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Las HBPM tienen mejores características como mayor vida media y menores efectos adversos, por lo que tuvieron mucho éxito para la prevención y el tratamiento de numerosas enfermedades cardiovasculares.

El principal problema de las heparinas, tanto de las no fraccionadas como de las fraccionadas es que sólo tienen administración parenteral o subcutánea, por lo que su aplicación es dolorosa y requiere de entrenamiento de los pacientes (8,9).

1.3.2. ANTICOAGULANTES ORALES CLÁSICOS

Los anticoagulantes orales clásicos actúan como Antagonistas de la Vitamina K (AVK). En España los AVK disponibles son los derivados de la cumarina, warfarina y acenocumarol (Sintrom®), siendo este último el más usado durante las últimas décadas (10).

Imposibilitan la transformación en el hígado de la vitamina K inactiva (epóxido) a vitamina K activa (hidroquinona), que es un cofactor necesario para el paso del ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico en los residuos terminales de los factores II, VII, IX y X, y en las proteínas C y S (3).

La aplicación de AVK ha demostrado su eficacia en la disminución de complicaciones tromboembólicas, incluida la mortalidad (10).

Sin embargo, tienen un inicio de acción tardío y un margen terapéutico pequeño, pues pequeñas dosis no impiden los trombos y grandes dosis producen hemorragias.

Debido a este margen terapéutico necesita ajuste de la dosis mediante estrictos controles mensuales, lo que supone un coste bastante alto para el sistema de salud público.

Además, tiene muchas interacciones en diversos ámbitos: interacciones farmacológicas (antibióticos, antifúngicos), dietéticas (vegetales...) e incluso con enfermedades virales como gripe o catarro (1).

1.3.3. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los AVK han sido los anticoagulantes más usados durante las últimas décadas, no obstante, la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) que viene avalada a través de ensayos clínicos con la colaboración de numerosos pacientes, ha supuesto una revolución en la terapéutica cardiovascular.

Cada vez que aparecen nuevos ensayos clínicos, las indicaciones para estos nuevos fármacos se incrementan, ya que son tan efectivos como los AVK para prevenir los trombos, pero más seguros en cuanto al riesgo de sangrado, que es el problema principal de los fármacos anticoagulantes (1).

Además, como se presentó el Dr. Eikelboom en el año 2010 (11), tienen numerosas ventajas frente a los AVK como: Inicio rápido de acción, efecto predecible, poca variabilidad interindividual (que elimina la necesidad de controles analíticos frecuentes) y menos interacciones farmacológicas.

Su mecanismo de acción, es la inhibición directa de un factor en cuestión, en el caso de Dabigatrán inhibe a la Trombina; Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán ejercen su acción sobre el Factor X activado (Xa) (Figura 4) (10).

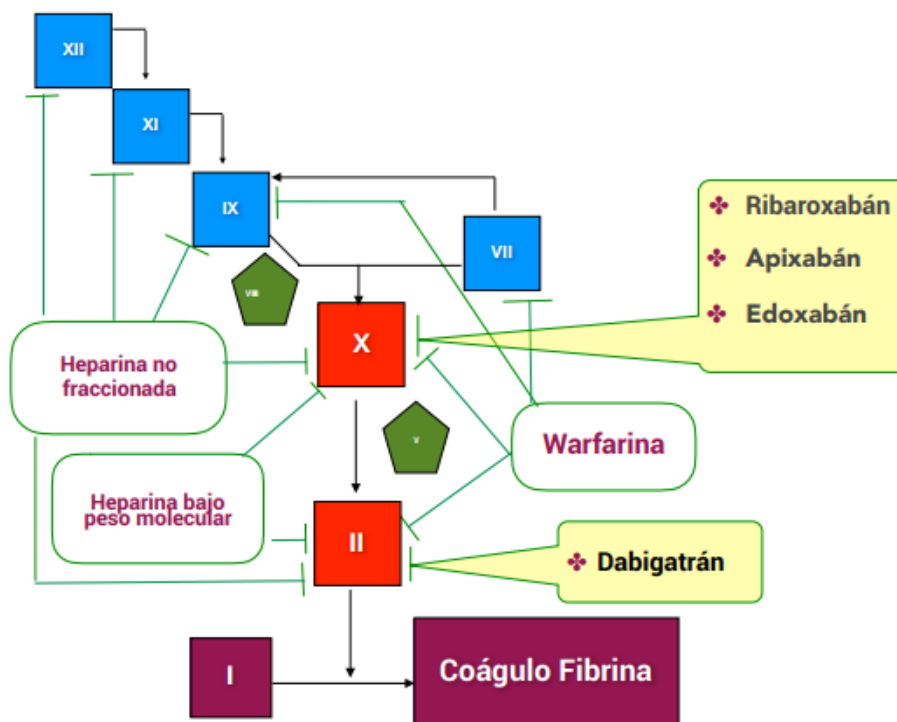


Figura 4. Lugares de acción de los fármacos anticoagulantes en fase de coagulación (10).

1.4. DABIGATRÁN

El Dabigatrán (Pradaxa®) es un inhibidor específico, directo, competitivo y reversible de la trombina (factor IIa de la coagulación) que permitirá la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación.

Se ha confirmado que inhibe la trombina libre, la trombina unida a la fibrina y la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

Se ingiere como un profármaco (etexilato de dabigatran), que se transforma por las esterasas hepáticas y plasmáticas en Dabigatrán.

El riesgo de hemorragia no se puede evaluar con el INR ni con el tiempo de protrombina (TP). Prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), por lo que un TTPA mayor de 80 segundos se asocia con un mayor riesgo de sangrado, y si es menor de 30 segundos revela ausencia de actividad anticoagulante.

Su biodisponibilidad vía oral es baja, siendo del 6,5%. Inicia su efecto a 1-1,5 horas y tiene una vida media de 12 a 18 horas.

Este fármaco se elimina mediante vía renal sin metabolizar en un 80%, por lo que los pacientes con una insuficiencia renal muy grave con un aclaramiento de creatinina de menos de 15 ml/min no deben tomarlo.

Es el único NACO que tiene antídoto desde julio de 2015, su antídoto se denomina Idarucizumab. Su efecto secundario más frecuente es la dispepsia (1).

1.5. RIVAROXABÁN

El Rivaroxaban (Xarelto®) es uninhibidor directo y reversible del factor Xa, que interrumpe la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación.

El INR no sirve para medir la actividad anticoagulante. Se puede medir con el tiempo TP y TTPA ya que prolonga el TP y reduce el tiempo de la TTPA.

El 50% del fármaco se metaboliza en el hígado y el resto se elimina vía renal sin cambios, por lo que en los pacientes con una insuficiencia renal muy grave, con un aclaramiento de creatinina de menos de 15 ml/min, no se debería usar.

Tiene una biodisponibilidad absoluta de 80%-100%. Su efecto se inicia entre 30 y 180 minutos y su vida media es de 7 a 9 horas.

El efecto secundario más frecuente es la aparición de náuseas, mareo, edemas, erupción cutánea, prurito, y de forma poco frecuente artralgias, malestar general o astenia, todos de carácter leve.

La anemia y los episodios hemorrágicos en mucosas son las reacciones adversas más frecuentes (1).

1.6. APIXABÁN

El Apixaban (Eliquis®) es un inhibidor selectivo, directo y reversible del centro activo del factor Xa, teniendo la misma acción inhibitoria que el Rivaroxabán y pudiendo modificar TP y TTPA.

Su biodisponibilidad es del 66%. Su efecto tarda entre 30 y 120 minutos y su vida media es de 8 a 15 horas.

Se elimina vía fecal en un 70% y vía renal en el 30% restante. En el hígado se metaboliza en un 30%, pero también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

No interacciona con ningún alimento, puede tragarse entero e incluso triturarlo en agua, zumo de manzana o mezclarlo con puré de manzana ya que se ha demostrado que es estable hasta 4 horas (1).

1.7. ENDOXABÁN

El Endoxabán (Lixiana®) es un inhibidor selectivo, directo y reversible del factor Xa, que inhibe la actividad de la protrombinasa y da lugar a la reducción de la producción de la trombina, prolongando el tiempo de coagulación y reduciendo el riesgo de formación de trombos.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 a 2 horas y su biodisponibilidad total es de 62% aproximadamente.

Su eliminación se realiza por vía renal en el 50% y el aclaramiento renal representa el 35% aproximadamente. Siempre se debe de vigilar el aclaramiento de creatinina, no estando recomendado en enfermedad renal terminal (ClCr menor de 15 ml/min) ni en diálisis además de insuficiencia hepática (12).

1.8. MANEJO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON NACOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR ORAL Y GENERAL

Vamos a diferenciar a los pacientes en tres grupos en relación al riesgo hemorrágico (10):

- Riesgo hemorrágico bajo: La hemostasia se puede efectuar de forma correcta, un posible sangrado no supone un riesgo vital para el paciente, ni compromete el resultado de la cirugía, ni requiere transfusión.
- Riesgo hemorrágico moderado: La hemostasia puede ser difícil y la hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención.
 - Riesgo hemorrágico alto: La hemorragia perioperatoria puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía.

El Consejo de Odontólogos y Estomatólogos de España emitió un protocolo de seguridad hemostática para los pacientes en tratamiento con AVK; en la que recomendaba la actitud a seguir según el tipo de procedimiento quirúrgico (*Tabla 1*) (10):

RAZÓN NORMALIZADA INTERNACIONAL (INR)					
RANGO TERAPEUTICO 2-3. OTROS CASOS ESPECIALES 2,5-3,5					
Procedimiento	>1,5	1,5-2	2-2,5	2,5-3	>3
Examen odontológico	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro
Radiografías					
Toma Impresiones					
Profilaxis supragingival	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro
Obturaciones Endodoncias Tallados	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro
Exodoncias <3 piezas	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Usar medidas locales
Raspado y alisado	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Usar medidas locales
Gingivoplastia	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Procedimiento seguro	Usar medidas locales
D. incluido Gingivectomía Cirugía peri- dental Implantes Apicectomía	Procedimiento probablemente seguro	Procedimiento probablemente seguro	Procedimiento probablemente seguro	Procedimiento probablemente seguro	Procedimiento inseguro. Consultar Hematología
Colgajos amplios Exod. de inclusiones múltiples Edentulación una o las dos arcadas	Procedimiento probablemente seguro	Procedimiento probablemente seguro	Procedimiento inseguro. Consultar Hematología	Procedimiento inseguro. Consultar Hematología	Procedimiento inseguro. Consultar Hematología
Reducción fracturas Cirugía ortognática	Tratamiento hospitalario	Tratamiento hospitalario	Tratamiento hospitalario	Tratamiento hospitalario	Tratamiento hospitalario

Tabla 1. Protocolo de seguridad hemostática del Consejo de Odontólogos y Estomatólogos de España (10).

Con relación a los NACOs, se muestra en la *Tabla 2* una pauta adaptada de reversión farmacológica para cirugía, según función renal y riesgo hemorrágico quirúrgico, siguiendo las recomendaciones de una guía clínica de la sociedad española de trombosis y hemostasia (SETH) (13).

En aquellas intervenciones quirúrgicas donde se haya observado una buena hemostasia, se puede reanudar la medicación a las 4-6 horas de la cirugía (10).

PARAMETROS DE VALORACION		ULTIMA DOSIS ANTES DEL PROCEDIMIENTO			
RIESGO HEMORRÁGICO	FG* (ml/ mn)	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Procedimiento quirúrgico con bajo o moderado riesgo de sangrado	>80	24 h antes	24 h antes	24 h antes	24 h antes
	50-79	36 h antes			
	30-49	48 h antes			
	15-29	Contraindicado	36 h antes	36 h antes	36 h antes
Procedimiento quirúrgico con alto riesgo de sangrado	>80	48 h antes	48 h antes	48 h antes	48 h antes
	50-79	72 h antes			
	30-49	96 h antes			
	15-29	Contraindicado			

Tabla 2. *Modificación guía SETH en pacientes tomando NACOs (10).*

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar si los protocolos estudiados hasta ahora disminuyen la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras tratamientos dentales invasivos en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales (NACOs).

Objetivos secundarios:

- Validar un protocolo de actuación estandarizado para el uso de NACOs en pacientes que se van a someter a tratamientos dentales invasivos.
- Averiguar cómo la anticoagulación en pacientes en tratamiento con NACOs altera las características, el tratamiento o el resultado de los episodios de sangrado postoperatorio tras procedimientos dentales.

3. MATERIAL Y MÉTODO

En primer lugar, se realizó una búsqueda inicial general para localizar la extensión y la focalización de información publicada sobre el tema a tratar. La base de datos escogida para la elaboración de la revisión bibliográfica fue PubMed.

La búsqueda general consistió en relacionar el concepto de nuevos anticoagulantes orales con el ámbito odontológico, siendo nuestra primera búsqueda:

- "New oral anticoagulants" AND dental.

A continuación, palabras clave escogidas como relevantes fueron cada uno de los fármacos que pertenecen a este grupo:

- Edoxaban.
- Apixaban.
- Dabigatrán.
- Rivaroxaban.

Se llevó a cabo la búsqueda sistemática de los artículos que formarían parte de la revisión añadiendo criterios de inclusión, y relacionando las palabras clave con los conectores booleanos AND y OR, obteniendo un total de 25 artículos:

- Búsqueda: (((edoxaban AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND jsubsetd[text])) OR (apixaban AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND jsubsetd[text])) OR (dabigatran AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND jsubsetd[text])) OR (rivaroxaban AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND jsubsetd[text]).

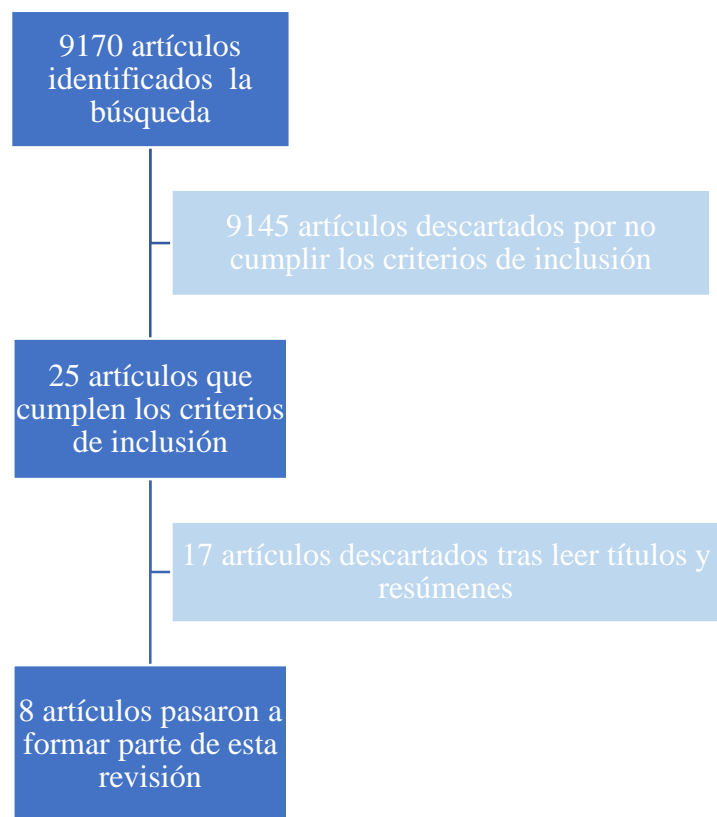
Los criterios de inclusión establecidos fueron:

- Especies: Humanos.
- Fecha de publicación: En los últimos 5 años.
- Subgrupo de revistas predeterminadas: Revistas dentales.

Para la elaboración de la introducción de este trabajo se escogieron Pubmed y Google Académico, seleccionando mediante búsqueda manual 14 artículos.

Para la descarga de los artículos se utilizó la página web de la biblioteca de la Universidad de Sevilla, seleccionando el criterio “búsqueda global” a través del catálogo FAMA.

Aplicados nuestros criterios de inclusión, de nuestra búsqueda definitiva quedaron 25 artículos que, tras la lectura de los mismos y descartar los que no aportaban la información deseada, se redujeron a 8 artículos relevantes que formaron la base de esta revisión (*Organigrama 1*).



Organigrama 1. *Artículos obtenidos tras las búsquedas.*

A continuación, se muestran los resultados de los artículos previamente seleccionados y analizados a texto completo que se incluyeron en el estudio. Estos resultados están representados en la Tabla 3.

4. RESULTADOS

Tabla 3: Datos de los artículos seleccionados en la búsqueda.

TÍTULO/AUTOR/AÑO/REVISTA	OBJETIVO	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban</p> <p>Gómez-Moreno, Gerardo Aguilar-Salvatierra, Antonio Fernández-Cejas, Esther Delgado-Ruiz, Rafael Arcesio Markovic, Aleksa Calvo-Guirado, José Luis</p> <p>2016 Jun;27(6):730–3</p> <p>Clinical oral implants research (14)</p>	<p>Evaluar la incidencia de complicaciones hemorrágicas después de la colocación del implante dental en pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral rivaroxaban sin interrumpir su administración o la modificación de la dosis</p>	<p>57 pacientes fueron divididos en dos grupos: 18 habían estado en tratamiento por rivaroxaban por más de 6 mes antes de la cirugía de implante, y un grupo control constituido por 39 sujetos sanos. Todos los sujetos recibieron implantes dentales en diferentes posiciones, sin interrumpir o modificar la dosis rivaroxaban. Los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria. Se usaron suturas no absorbibles, y a todos los pacientes se les dio una gasa impregnada con ácido tranexámico al 5%, para morder durante 30 - 60 minutos</p>	<p>Un paciente tratado con rivaroxaban presentó sangrado moderado el día después de la cirugía, y dos pacientes del grupo control presentó sangrado moderado al día siguiente y en el segundo día. El sangrado se manejó con gasas impregnadas con ácido tranexámico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (P = 0,688) en relación con episodios de sangrado entre los grupos, con un riesgo relativo = 0.919 basado en los grupos combinados y 95% de confianza intervalo de 0,078 - 10.844</p>	<p>La cirugía de implantes dentales en pacientes que toman el anticoagulante oral rivaroxabán puede realizarse con seguridad en los departamentos ambulatorios aplicando medidas hemostáticas locales sin la necesidad de modificar o interrumpir la medicación anticoagulante</p>

<p>Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy</p> <p>Hanken, Henning Gröbe, Alexander Heiland, Max Smeets, Ralf Kluwe, Lan Wikner, Johannes Koehnke, Robert Al-Dam, Ahmed Eichhorn, Wolfgang</p> <p>2016 Jul 1;20(6):1279–82</p> <p>Clinical Oral Investigations (15)</p>	<p>Evaluar el riesgo de complicaciones de hemorragias postoperatorias después de procedimientos orales realizadas bajo terapia de anticoagulación mono o dual con rivaroxaban (y aspirina)</p>	<p>Este estudio de observación de un solo centro retrospectivo incluyó 52 procedimientos orales realizados bajo tratamiento continuo con anticoagulante oral con rivaroxaban (20 mg / día). Entre ellos, dos procedimientos se realizaron bajo terapia continua dual con aspirina (100 mg / día) añadida a la pauta. Los sucesos de sangrado postoperatorio se compararon con 285 procedimientos orales en pacientes sin ningún tratamiento anticoagulante / antiagregante plaquetario</p>	<p>Las complicaciones de sangrado postoperatorio después de cirugía oral se produjeron significativamente más a menudo en pacientes bajo terapia continuada con rivaroxaban (11,5%) que en los casos de control sin anticoagulación / medicamento antiplaquetario (0,7%). Todos los eventos hemorrágicos eran manejables: Dos de ellos fueron tratados con compresión local, tres mediante la aplicación de fibrina con (un caso) o sin (dos casos) suturas secundarias, uno se produjo durante un fin de semana y, por lo tanto, se trató en condiciones de hospitalización con reemplazo de sutura. Todos los episodios de sangrado postoperatorio se produjeron durante la primera semana postoperatoria</p>	<p>Continuar el tratamiento anticoagulante con rivaroxaban aumenta significativamente el riesgo de hemorragia postoperatoria para procedimientos quirúrgicos orales, aunque los episodios de sangrado son manejables</p>
--	--	--	---	--

<p>Dental management of patients on direct oral anticoagulants: Case series and literature review</p> <p>Abayon, Maricelle Kolokythas, Antonia Harrison, Siu Elad, Sharon</p> <p>2016;47(8):687–96</p> <p>Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)</p> <p>(16)</p>	<p>Describir el tratamiento dental de los pacientes en tratamiento con ACODs y los resultados del tratamiento dental para tres enfoques clínicos</p>	<p>Hacemos un informe sobre una serie de pacientes en tratamiento con ACODs vistos en una clínica dental hospitalaria y los resultados del tratamiento dental para tres enfoques clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Continuación de ACODs en todo tratamiento dental. - Interrupción parcial de ACODs 1 día antes del tratamiento dental- - Interrupción completa de ACODs durante más de 2 días antes del tratamiento dental 	<p>Ninguno de los pacientes mostró sangrado postoperatorio significativo independientemente del enfoque.</p> <p>Las complicaciones postoperatorias clínicamente significativas fueron manejadas sin dificultad</p>	<p>El tratamiento dental se puede efectuar de forma segura después de la continuación, la interrupción parcial o interrupción completa de la dosis ACODs para el tratamiento dental.</p> <p>Se necesitan estudios comparativos a gran escala para evaluar el enfoque clínico de preferencia</p>
--	--	--	--	---

<p>Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study</p> <p>Miclotte, Isabel Vanhaverbeke, Maarten Agbaje, Jimoh Olubanwo Legrand, Paul Vanassche, Thomas Verhamme, Peter Politis, Constantinus</p> <p>2017 Sep;21(7):2183–8</p> <p>Clinical oral investigations (17)</p>	<p>Validar un enfoque pragmático estandarizado para gestionar los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) en pacientes que se someten a una extracción dental</p>	<p>Este estudio de casos y controles prospectivo en pacientes sometidos a extracción dental incluyó 26 pacientes (edad media 76 años, 57% varones) tratados con dabigatrán, rivaroxaban, o apixaban y 26 controles coincidentes. Independientemente del momento de la extracción, régimen de medicamentos o de la función renal, los pacientes fueron instruidos para omitir sólo la dosis en la mañana del procedimiento. Se tomó un registro del sangrado del procedimiento y se evaluó la hemorragia temprana y retardada en el día 1 y el día 7. Los episodios de sangrado se compararon de forma prospectiva con un grupo control coincidente sin tomar ningún medicamento antitrombótico</p>	<p>No hubo diferencias en el registro de sangrado del procedimiento o de los eventos hemorrágicos tempranos (5 en ambos grupos). Sin embargo, la hemorragia tardía se produjo con mayor frecuencia en pacientes anticoagulados en comparación con los no anticoagulados (7 frente a ninguno, $p = 0,01$).</p>	<p>Saltarse la dosis de la mañana de NACOs evita el sangrado excesivo durante y poco después de la intervención. Sin embargo, los pacientes anticoagulados tuvieron un aumento del riesgo de hemorragias tardías. Se necesitan más estudios para determinar el tratamiento óptimo post-procedimiento</p>
--	---	--	--	--

<p>Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran</p> <p>Gómez-Moreno, Gerardo Fernández-Cejas, Esther Aguilar-Salvatierra, Antonio de Carlos, Félix Delgado-Ruiz, Rafael Arcesio Calvo-Guirado, José Luis</p> <p>2018 Jun 1;29(6):644–8</p> <p>Clinical Oral Implants Research (18)</p>	<p>Evaluar la incidencia de complicaciones hemorrágicas después de la colocación del implante dental en pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatran después de un protocolo específico</p>	<p>Setenta y un pacientes fueron divididos en dos grupos: 29 habían estado tomando dabigatran durante más de 6 meses (150 mg por vía oral cada 12 h) antes de la cirugía de implante (grupo dabigatran) y un grupo de control que consta de 42 sujetos sanos. Todos los sujetos recibieron implantes dentales en diferentes posiciones, los pacientes del grupo de dabigatrán 12 h después de la última dosis de dabigatran. Se utilizaron suturas no absorbibles y a los pacientes se les dio gasas impregnadas con ácido tranexámico 5% para morder por 30 - 60 min. Los pacientes del grupo dabigatrán reanudaron medicación 8 h después del procedimiento, la reanudación de la dosis habitual (cada 12 h) el día después de la cirugía</p>	<p>Dos pacientes del grupo dabigatrán y dos pacientes del grupo control presentaron un ligero sangrado el día después de la cirugía. El sangrado se manejó con gasas impregnadas con ácido tranexámico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (P = 0,542) en relación con episodios de sangrado entre los grupos, con un riesgo relativo de 0.675 en base a los grupos acumulados y un 95% intervalo de confianza de 0,090 - 5.088</p>	<p>La cirugía de implantes dentales en pacientes que toman dabigatrán se puede realizar con seguridad proporcionando 12 horas pasadas desde que la aplicación de la última dosis y de medidas hemostáticas locales. La dosis normal se puede reanudar 8 h después de la cirugía de implante</p>
--	---	---	---	---

<p>Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients-a retrospective study of emergency department consultations</p> <p>Müller, Martin Schlittler, Fabian Schaller, Benoit Nagler, Michael Exadaktylos, Aristomenis K Sauter, Thomas C</p> <p>2019 May;23(5):2273–8</p> <p>Clinical oral investigations</p> <p>(19)</p>	<p>Averiguar cómo la anticoagulación en pacientes bajo ACODs o fenprocumón altera las características, el tratamiento o el resultado de los episodios de sangrado, en comparación con los pacientes no anticoagulados</p>	<p>Pacientes ingresados en un departamento de emergencia terciaria en Berna, Suiza, desde el 1 junio de 2012 al 31 de mayo de 2016 con hemorragia relacionada con la extracción dental, bajo tratamiento con ACODs, fenprocumón o sin anticoagulante, se compararon. 64 pacientes con sangrado tras la extracción dental se incluyeron en nuestro estudio.</p>	<p>En los grupos de anticoagulación, encontramos episodios de hemorragia significativamente más tardías que en pacientes sin anticoagulación (9 (81,3%) ACODs, 19 (86,4%) fenprocumón, 8 (30,8%) sin anticoagulación, $p < 0,001$). Los pacientes anticoagulados tuvieron que permanecer más tiempo en el departamento de emergencia que los pacientes no anticoagulados, sin diferencia significativa entre ACODs o fenprocumón (horas: 4,8 (3,2 - 7,6 IQR) ACODs, 3,0 (2,0 - 5.5 IQR) fenprocumón, $p = 0,133$; 2,7 (1,6 - 4.6) sin anticoagulación; $p = 0,039$). Más pacientes con terapia de anticoagulación necesitaron cirugía que los pacientes sin terapia anticoagulante (11 (68,8%) ACODs, 12 (54,6%) AVK, $p = 0,506$; 7 (26,9%) sin anticoagulación; $p = 0,020$)</p>	<p>La demora en el sangrado ocurre con más frecuencia en pacientes anticoagulados tanto con ACODs como con fenprocumón en comparación con los pacientes sin anticoagulación. Acontecimientos hemorrágicos en pacientes anticoagulados con ACODs y fenprocumón necesitan igualmente más tiempo de tratamiento e intervención quirúrgica más frecuente</p>
--	---	--	--	--

<p>Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study</p> <p>Yoshikawa, H Yoshida, M Yasaka, M Yoshida, H Murasato, Y Fukunaga, D Shintani, A Okada, Y</p> <p>2019 Aug;48(8):1102–8</p> <p>International journal of oral and maxillofacial surgery</p> <p>(20)</p>	<p>Comparar la seguridad de la extracción de dientes en pacientes que reciben anticoagulantes orales directos (ACODs) o warfarina sin cese de su tratamiento antitrombótico</p>	<p>Este estudio incluyó 367 pacientes que experimentan extracción dental (119 recibiendo ACODs y 248 recibiendo warfarina). Todas las extracciones en pacientes ACODs se realizaron 6-7 h después de tomar ACODs. Para examinar el riesgo de hemorragia postoperatoria potencial relacionada con el momento de la extracción y concentración de fármaco en sangre, se midieron el tiempo de tromboplastina parcial (APTT) en dabigatrán y el tiempo de protrombina (PT) en rivaroxaban tres veces después de la administración. Se realizaron un total de 390 extracciones dentales: 128 en los pacientes ACODs y 262 en pacientes de warfarina. Hubo sangrado postoperatorio en cuatro extracciones (3,1%) en el grupo ACODs y en 23 (8,8%) en el grupo warfarina</p>	<p>No hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (Odds ratio: 2.362, 95% intervalo de confianza (IC) 0,819-6,815, p = 0,7112). Prolongación de APTT y PT en casi todos los casos disminuyó con el tiempo después de tomar el medicamento</p>	<p>Nuestros hallazgos sugieren que la interrupción de la terapia ACODs no es necesaria para la extracción dental si el procedimiento se realiza al menos 6 horas después de la última dosis</p>
--	---	--	--	---

<p>Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series</p> <p>De Almeida Barros Mourão, Carlos Fernando Miron, Richard J. De Mello Machado, Rafael Coutinho Ghanaati, Shahram Alves, Gutemberg Gomes Calasans-Maia, Mônica Diuana</p> <p>2019 Sep 1;23(3):381–6</p> <p>Oral and Maxillofacial Surgery</p> <p>(21)</p>	<p>Evaluar los resultados clínicos de la aplicación de fibrina rica en plaquetas (FRP) para la hemostasia después de la extracción dental en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con inhibidores del factor Xa</p>	<p>En total, se evaluaron 25 pacientes que reciben terapia anticoagulante con rivaroxaban o apixaban que requieren extracción dental. En todos los pacientes, FRP se utilizó para la hemostasia, además de la adaptación con suturas.</p> <p>El sangrado se evaluó subjetivamente usando una almohadilla de gasa esterilizada a las 24, 48, y 72 horas después del procedimiento</p>	<p>Todos los participantes invitados (n = 25) dieron su consentimiento para participar. Los coágulos de FRP detuvieron con éxito el sangrado después de la extracción en todos los pacientes, sin complicaciones en ningún momento después del procedimiento. Se observó la cicatrización favorable del tejido blando durante la retirada de sutura a los 10 días después del procedimiento en todos los pacientes, sin signos de infección o curación tardía</p>	<p>Los resultados de esta serie de casos indican que FRP es un agente hemostático natural prometedor para el tratamiento del sangrado después de la extracción dental en pacientes que reciben terapia con inhibidores del factor Xa. Estudios clínicos controlados adicionales con muestras más grandes de pacientes son necesarios para clarificar los resultados de esta serie de casos</p>
---	---	--	---	--

5. DISCUSIÓN

Los autores Gómez-Moreno G et al. (14) evaluaron en el año 2016 las complicaciones hemorrágicas postoperatorias tras la colocación de un implante dental en pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral rivaroxabán sin interrumpir su administración ni la modificación de la dosis; concluyendo que esta cirugía puede realizarse con seguridad aplicando medidas hemostáticas locales sin necesidad de modificar o interrumpir la medicación anticoagulante.

Las medidas hemostáticas consistieron en suturar y dar a cada paciente gasas impregnadas con ácido tranexámico 5% (amchafibrin 500 mg comprimidos de 5 ml), a los cuales se les pidió morderlas durante 30 a 60 minutos.

Se les dio a los pacientes un paquete de gasas estériles y una ampolla de ácido tranexámico para uso domiciliario.

Estos mismos autores (Gómez-Moreno G et al.) llevaron a cabo otro estudio parecido en el año 2018 (18) en el que evaluaban las complicaciones hemorrágicas postoperatorias tras la colocación de un implante dental en pacientes en tratamiento con dabigatrán (en lugar de con rivaroxabán como en el anterior estudio) después de un protocolo específico.

Este protocolo consistió en realizar la cirugía 12 horas después de la última dosis de dabigatrán, retomando la medicación 8 horas después del procedimiento y reanudando la dosis habitual (una toma cada 12 horas) el día después de la cirugía.

Con este estudio, los autores Gómez-Moreno G et al. (18) llegaron a la conclusión de que la cirugía de implantes dentales en pacientes que toman dabigatrán se puede realizar con seguridad con este protocolo y con la aplicación de las mismas medidas hemostáticas locales que usaron en el estudio de 2016.

Los autores Hanken H et al. (15) también evaluaron el riesgo de complicaciones de hemorragias postoperatorias después de procedimientos orales realizadas bajo terapia de anticoagulación con rivaroxabán.

Llegaron a la conclusión de que continuar el tratamiento anticoagulante con rivaroxabán aumenta significativamente el riesgo de hemorragia postoperatoria para procedimientos quirúrgicos orales comparado con pacientes sin ningún tratamiento anticoagulante / antiagregante plaquetario.

Pero, al igual que los autores Gómez-Moreno G et al. (14), confirman que los episodios de sangrado son manejables, en este caso controlados por la compresión local. Otros dos eventos hemorrágicos el día después de la cirugía fueron tratados con sellador de fibrina y con sutura secundaria.

De Almeida Barros Mourão C F et al. (21) estudiaron que la aplicación de fibrina rica en plaquetas para el tratamiento del sangrado después de la extracción dental en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante es un agente hemostático natural prometedor para el después de la extracción dental.

En este caso, el número de los coágulos de fibrina rica en plaquetas fue seleccionado a juicio por el cirujano según el tamaño del defecto.

Los coágulos se colocaron adecuadamente en los alvéolos postextracción, seguido de la colocación de una sutura transversal final cubriendo los coágulos. Las suturas colocaron utilizando hilos de catgut con aguja 4 - 0.

Hay varios artículos en nuestra revisión bibliográfica que comparan cómo la anticoagulación con nuevos anticoagulantes orales altera las características, el tratamiento o el resultado de los episodios de sangrado relacionados con intervenciones dentales sin cese del tratamiento antitrombótico.

Miclote I et al. (17) comparan el sangrado durante y poco después de la intervención, teniendo los pacientes anticoagulados tuvieron un aumento del riesgo de hemorragias tardías, pero afirman que saltarse la dosis de la mañana evita el sangrado excesivo durante y poco después de la intervención.

De la misma manera, Müller M et al. (19) concluyeron que los pacientes anticoagulados tuvieron un aumento de riesgo de sangrado en comparación con paciente no anticoagulados.

Varios autores proponen diferentes enfoques clínicos para comparar la seguridad de extracciones dentales en pacientes que toman nuevos anticoagulantes orales:

Yoshikawa, H et al. (20) realizaron las exodoncias entre 6 y 7 horas después de la última toma de anticoagulantes y Abayon, Maricelle la suspendieron parcialmente 1 día antes y totalmente 2 días antes de la intervención. Los resultados fueron que ningún paciente mostró un sangrado postoperatorio significativo independientemente del enfoque clínico, las complicaciones clínicamente significativas fueron manejadas sin dificultad.

6. CONCLUSIONES

1. Se necesitan más estudios comparativos a gran escala para determinar un protocolo óptimo de preferencia para disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras tratamientos dentales invasivos en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales.
2. Actualmente se están llevando a cabo protocolos muy heterogéneos para estudiar las características, el tratamiento o el resultado de los episodios de sangrado.
3. Las complicaciones hemorrágicas postoperatorias son fácilmente controlables con medidas hemostáticas locales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tresguerres FG, Torres Garcia-Denche J. Nuevos anticoagulantes orales: Repercusión odontológica. 2016.
2. Luis Dulcey PM, Caltagironne R, Moreno H, León C, Gonzales W, Martheyn R, et al. Reto terapéutico, los nuevos anticoagulantes orales en la práctica médica. 2019.
3. Medina AGG, Contreras WMO, Guadamud KFV, Montes JMC. Manejo postoperatorio de los anticoagulantes orales. 2019 Apr 1;3(2):459–87.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacología. 7ª. Barcelona: Elvise; 2012.
5. Cortés JPD la C, Correa JAG. Farmacología de la trombosis y la hemostasia. 18ª. Madrid; 2008. 763–790 p.
6. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R, Páramo JA. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. 2009.
7. Cir C, Trejo C, Resumen I. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. 2004.
8. Fernando L, Ruíz G-F. Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica. 2010.
9. Lobos Bejarano JM, Díaz Sánchez S. Nuevos anticoagulantes orales. No longer published by Elsevier; 2010. p. 142–6.
10. Cortijo. AA, Suanzes. JAC, Gamaza. MF, Palma. AG, Piqueras. MG, Guisado JMH, et al. Guía Clínica para la realización de procedimientos de cirugía menor oral y general en los pacientes anticoagulados. 2019;1–27.
11. Eikelboom JW, Weitz JI. Update on antithrombotic therapy: New anticoagulants. 2010. p. 1523–32.
12. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban A New Oral Direct Factor Xa Inhibitor. 2018 Aug;20(4):207–10.
13. Albaladejo GE, Frade JG, Lopez MF, Fernandez, Schilling VR. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa.
14. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. 2016 Jun;27(6):730–3.
15. Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. 2016 Jul 1;20(6):1279–82.
16. Abayon M, Kolokythas A, Harrison S, Elad S. Dental management of patients on direct oral anticoagulants: Case series and literature review. 2016;47(8):687–96.
17. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. 2017 Sep;21(7):2183–8.

18. Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. 2018 Jun 1;29(6):644–8.
19. Müller M, Schlittler F, Schaller B, Nagler M, Exadaktylos AK, Sauter TC. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients-a retrospective study of emergency department consultations. 2019 May;23(5):2273–8.
20. Yoshikawa H, Yoshida M, Yasaka M, Yoshida H, Murasato Y, Fukunaga D, et al. Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. 2019 Aug;48(8):1102–8.
21. De Almeida Barros Mourão CF, Miron RJ, de Mello Machado RC, Ghanaati S, Alves GG, Calasans-Maia MD. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. 2019 Sep 1;23(3):381–6.