



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

**Estudio observacional retrospectivo de casos y controles a 2 años de la tasa de supervivencia y la pérdida ósea marginal de implantes colocados en pacientes con coagulopatías hereditarias.**

TESIS DOCTORAL

**MANUEL PÉREZ FIERRO**

SEVILLA 2023



Medalla y  
Encomienda Orden  
Civil de Sanidad

Departamento de Estomatología  
Facultad de Odontología

Fecha: 24/04/2023  
N/ref.:  
Asunto: CERTIFICACIÓN DE TESIS DOCTORAL

**Prof. Dr. GUILLERMO MACHUCA PORTILLO**, catedrático de universidad, adscrito al Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla,

**Prof. Dra. LIZETT CASTELLANOS COSANO**, profesora ayudante doctora acreditada a contratada doctora, adscrita al Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que **D. MANUEL PÉREZ FIERRO**, Licenciado en Odontología, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo original “**Estudio observacional retrospectivo de casos y controles a 2 años de la tasa de supervivencia y la pérdida ósea marginal de implantes colocados en pacientes con coagulopatías hereditarias**”, que cumple todos los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral.

Para que así conste,

Fdo.: Prof. Guillermo Machuca Portillo

Fdo.: Prof. Lizett Castellanos Cosano

*“Sentado en los bancos,  
donde anidan las promesas,  
pues no hay madera  
que sepa más de peticiones”.*

*A Leonor y a Rosa.  
A mi familia*

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Dr. Guillermo Machuca Portillo por haber sido mucho más que un director de Tesis. Gracias, profesor. A su familia por acogerme en su casa.

A la Dra. Lizett Castellanos Cosano por la labor realizada.

A los Dres. Juan Antonio Hueto Madrid del Hospital Quirón Salud y Julián López Jiménez del Hospital Nen Deu de Barcelona por participar activamente en el estudio, aportando sus pacientes, su trabajo y su experiencia.

Al Dr. Ramiro José Núñez Vázquez por asesorarnos durante todos estos años desde la Unidad de Hemofilias del Servicio de Hematología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Sin la participación de este brillante equipo de profesionales nada de lo que aquí se narra sería hoy posible.

A mis padres y hermanas, nunca han dejado de estar conmigo.

A Marina sin cuyos consejos no hubiera finalizado este trabajo.

A todos mis profesores, de los que aprendí.

A todos mis alumnos, por su paciencia y curiosidad.

A todos mis pacientes, por su confianza.

# **ÍNDICE**

<b>I. RESUMEN</b> .....	5
1. RESUMEN ESPAÑOL:.....	6
2. RESUMEN INGLÉS: .....	7
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>1. INTRODUCCIÓN:</b> .....	9
<b>2. MÉTODO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA</b> .....	13
Criterios de selección de la revisión sistemática .....	13
Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática.....	14
Recogida y análisis de datos de la revisión sistemática.....	15
<b>3. RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA</b> .....	16
<b>4. DISCUSIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA</b> .....	18
MEDIDAS HEMOSTÁTICAS PREOPERATORIAS .....	19
MEDIDAS HEMOSTÁTICAS POSTOPERATORIAS .....	21
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ORAL AVANZADO: IMPLANTES.....	24
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	29
<b>OBJETIVOS</b> .....	32
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	32
<b>1.- Población de estudio:</b> .....	33
<b>2.- Criterios de inclusión y exclusión:</b> .....	33
<b>3.- Estudio radiológico:</b> .....	37
<b>4.- Protocolo hematológico:</b> .....	38
<b>5.- Características de los implantes y prótesis:</b> .....	39
<b>6.- Análisis estadístico:</b> .....	41
<b>V. RESULTADOS</b> .....	43
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	47
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	54
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	56
<b>IX. TABLAS</b> .....	62
<b>X. ANEXOS</b> .....	73
<b>XI. ABREVIATURAS</b> .....	84

## **I. RESUMEN**

## 1. RESUMEN ESPAÑOL:

### RESUMEN:

**Antecedentes:** Se evalúan la pérdida del implante y la pérdida ósea marginal a los 2 años en pacientes con coagulopatías hereditarias, en comparación con un grupo de control sano.

**Material y Métodos:** se evalúan 37 implantes en 13 pacientes (17 con hemofilia A, 20 con enfermedad de von-Willebrand) en comparación con 26 implantes en 13 pacientes sanos. Datos medidos a través del índice de Lagervall-Jansson (después de la cirugía, en la carga protésica, a los 2 años). **Método Estadístico:** Chi-cuadrado, Haberman, ANOVA, Mann-Whitney-U. Significación  $p < 0,05$ . Resultados: Accidentes hemorrágicos en 2 pacientes con coagulopatías (diferencias no estadísticas). Los pacientes con coagulopatías hereditarias sufrieron más hepatitis ( $p < 0,05$ ), VIH ( $p < 0,05$ ) y menos periodontitis previa ( $p < 0,01$ ). Diferencias no estadísticas en la pérdida de hueso marginal entre grupos. Se perdieron 2 implantes en las coagulopatías hereditarias y ninguno en el grupo control (diferencias no estadísticas). A los pacientes con coagulopatías hereditarias se les colocaron implantes más largos ( $p < 0,001$ ) y más estrechos ( $p < 0,05$ ). 43,2% conexión protésica externa en pacientes con coagulopatías hereditarias ( $p < 0,001$ ); cambio de plataforma protésica más frecuente en el grupo control ( $p < 0,05$ ). 2 implantes perdidos: conexión externa ( $p < 0,05$ ). Tasa de supervivencia 96,8% (coagulopatías hereditarias 94,6%, grupo control 100%). Conclusiones: La pérdida de hueso marginal e implantes a los 2 años es similar en pacientes con coagulopatías hereditarias y en el grupo control. Se deben extremar las precauciones en el tratamiento de pacientes con coagulopatías hereditarias, mediante el desarrollo de un protocolo hematológico previo. La pérdida del implante solo ocurrió en un paciente con enfermedad de von-Willebrand.

## 2. RESUMEN INGLÉS:

### ABSTRACT:

**Background:** Evaluating 2-years implant loss and marginal bone loss in patients with hereditary coagulopathies, comparing with a healthy control group. **Material & Methods:** 37 implants in 13 patients (17 hemophilia A, 20 Von-Willebrand disease) versus 26 implants in 13 healthy patients. Data measured through Lagervall-Jansson index (after surgery, at prosthetic loading, at 2 years). Statistics: Chi-square, Haberman's, ANOVA, Mann-Whitney-U. Significance  $p<0.05$ . **Results:** Hemorrhagic accidents in 2 coagulopathies patients (non-statistical differences). Hereditary coagulopathies patients suffered more hepatitis ( $p<0.05$ ), HIV ( $p<0.05$ ) and less previous periodontitis ( $p<0.01$ ). Non-statistical differences in marginal bone loss among groups. 2 implants were lost in the hereditary coagulopathies and none in the control group (non-statistical differences). Hereditary coagulopathies patients had longer ( $p<0.001$ ), and narrower implants ( $p<0.05$ ) placed. 43.2% external prosthetic connection in hereditary coagulopathies patients ( $p<0.001$ ); change of prosthetic platform more frequent in control group ( $p<0.05$ ). 2 implants lost: external connection ( $p<0.05$ ). Survival rate 96.8% (hereditary coagulopathies 94.6%, control group 100%). **Conclusions:** Implant and marginal bone loss at 2 years is similar in patients with hereditary coagulopathies and control group. Precautions should be taken on the treatment for hereditary coagulopathies patients, through prior hematological protocol. Implant loss only occurred in in a patient with Von-Willebrand's disease.



## **II. INTRODUCCIÓN**

## **1. INTRODUCCIÓN:**

### **“Protocolos para la prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con desordenes hereditarios de la coagulación tras la cirugía oral: Revisión sistemática”.**

Los trastornos hereditarios de la coagulación engloban una serie de anomalías genéticas que afectan al proceso de la hemostasia, que es el conjunto de procedimientos fisiológicos que se ponen en marcha cuando se produce un daño en cualquiera de los elementos del sistema vascular, con el objetivo de evitar la pérdida de sangre (1). Los principales trastornos hereditarios de la coagulación (HC) que se conocen son las hemofilias (H) y la enfermedad de von Willebrand (VWD) que suponen el 95-97% de las patologías de la coagulación (2,3).

La cirugía oral (OS) engloba una serie de procedimientos quirúrgicos instrumentales en los que la elevación de un colgajo mucoperióstico, la remoción ósea o el manejo de estructuras orales delicadas, es una práctica habitual. En pacientes con HC, el desempeño de estos procedimientos quirúrgicos (cirugía de implantes dentales -IS-, exodoncias de cordales incluidos, técnicas de elevación de seno maxilar, remoción de quistes orales o técnicas de regeneración ósea guiada oral) no se recomiendan en la práctica habitual de un gabinete dental, debido al mayor riesgo de sangrado intra o postoperatorio, que en caso de no ser controlado adecuadamente puede llegar a comprometer la vida del paciente.

La literatura científica publicada es escasa en relación con la realización de estos procedimientos quirúrgicos orales en pacientes con HC, e incluso alguno de estos procedimientos mencionados previamente podrían encontrarse contraindicados. El

establecimiento de un protocolo de trabajo clínico en relación con el desarrollo de OS e IS, en pacientes HC sigue sin establecerse de manera taxativa.

Se ha realizado una revisión sistemática para determinar los protocolos hemostáticos y evaluar su efectividad (tipo, dosis, duración y modalidades de administración) a través de los niveles de hemostasia postquirúrgica en pacientes hemofílicos y con enfermedad de von Willebrand, con la intención de prevenir dichas complicaciones hemorrágicas después de llevarse a cabo procedimientos quirúrgicos orales.

La hemofilia es un trastorno de la coagulación hereditario recesivo ligado al cromosoma X por una mutación en el gen F9, sin embargo, en un 30% de los casos se produce por una mutación esporádica (4). La hemofilia se clasifica de manera general en 2 clases en función del factor deficitario: Hemofilia A también conocida como “hemofilia clásica”, causada por el déficit del factor VIII y Hemofilia B provocado por deficiencia del factor IX. La severidad de la enfermedad se considera en función del grado de insuficiencia del factor; de esta manera se considerará una hemofilia grave cuando los valores del factor se encuentren por debajo de 1 IU/dl, moderada cuando esté entre 2-5 IU/dl y leve por encima de 6 hasta 40 IU/dl (5). La severidad de la enfermedad está relacionada con los síntomas y son iguales para ambos subtipos, consisten en: sangrados espontáneos o traumáticos (generalmente los sangrados espontáneos se dan en hemofilias severas y aquellos provocados por un trauma en hemofilias moderadas), hemorragias en el sistema nervioso central (5%), hematomas musculares, que se dan en un 10-20% de los casos (estos pueden llegar a provocar compresión sobre el nervio femoral causando parálisis), hemartrosis (es la consecuencia más frecuente de los sangrados, dándose en un 70-80% de los casos), así como artropatía hemofílica provocada por las hemorragias consecutivas en las articulaciones (las articulaciones que se ven mayormente afectadas en orden

decreciente son las rodillas, seguido de los codos y en último lugar los tobillos); y hemorragias cerebrales (2,4,6). Estas hemorragias pueden aparecer también a nivel de la cavidad oral en diferentes localizaciones, como son (de mayor a menor frecuencia) la encía, el frenillo labial y la lengua, ya que son zonas con una alta capilaridad. Pueden aparecer también equimosis y petequias. Si esta enfermedad se mantiene en el tiempo sin tratar, aumentarán los síntomas llegando incluso a causar secuelas incapacitantes o mortales, lo que disminuye claramente las expectativas de vida de estos pacientes (6) .

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno autosómico dominante, en el que se produce una disminución de la proteína plasmática “factor de von Willebrand”, o bien existe una alteración de la misma. Esta proteína actúa estabilizando el factor VIII y haciendo posible la interacción de las plaquetas con la pared de los vasos sanguíneos cuando se produce un daño vascular, ya que circula en un complejo no covalente junto con el factor VIII (2). Existen 3 subtipos dentro de este trastorno, y a su vez, cada una de ellas puede clasificarse en función de su severidad en leve, moderada o severa (2,7):

- Tipo 1, el subtipo 1 de la enfermedad de von Willebrand se debe a una disminución parcial del factor de von Willebrand, siendo esta molécula normal. Es la más frecuente y se da en el 80% de los casos.
- Tipo 2, en este subtipo no hay carencia del factor, sino que existe un defecto cualitativo de la molécula. Representa el 15% de los casos.
- Tipo 3, existe una gran disminución o total del factor y los síntomas son severos. Esta patología afecta al 0.8-2% de la población general europea y americana (2).

El diagnóstico de la hemofilia se basa en pruebas de detección que comprueban si la coagulación de la sangre se realiza correctamente; y pruebas del factor de coagulación, que determinan el trastorno que se padece. Entre estas pruebas encontramos (4):

- Hemograma completo: la hemoglobina suele estar disminuida en caso de sangrados prolongados.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), analiza el tiempo de coagulación en función de los factores VIII, IX, XI y XII. Los valores normales se encuentran entre 25-35 segundos. En caso de la hemofilia B donde hay una deficiencia del factor IX, el APTT aumenta hasta 2,5 veces.
- Tiempo de protrombina (PT), estudia el tiempo de coagulación basándose en los factores V, VII y X; y en el fibrinógeno y protrombina. Los valores de PT no se alteran en el caso de la hemofilia B.
- Prueba de fibrinógeno.

Respecto al tratamiento de la hemofilia, este ha ido cambiando y evolucionando con el paso del tiempo, así, en 1960 se trataba con plasma fresco congelado o con concentrados de complejo de protrombina. Pero existían una serie de complicaciones como eran un incremento excesivo de la coagulación, y además se requerían grandes cantidades para poder conseguir un determinado nivel del factor (4). Posteriormente, diez años después, comenzaron a usarse concentrados del factor derivados del plasma para el tratamiento de la hemofilia, pero el 60% de los pacientes se infectaban de hepatitis o VIH. Sin embargo, el tratamiento actual de la hemofilia consiste en la sustitución de las proteínas mediante concentrados recombinantes del factor. Este tratamiento es “a demanda”, es decir, se administra después de un acontecimiento hemorrágico. No obstante, se puede administrar como tratamiento profiláctico para evitar los sangrados espontáneos y prevenir las complicaciones de las articulaciones, administrándose (en función de cada paciente), por

lo general cada dos días o 2-3 veces en semana, e incluso con el medicamento Alprolix® (factor IX recombinante) sólo es necesario una vez a la semana debido a su larga vida media (4).

## **2. MÉTODO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica existente, realizado en base a las pautas recomendadas por “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis” (PRISMA) (8). El proceso de selección de estudios, la evaluación de la calidad metodológica y el análisis de datos fueron realizados por tres investigadores independientes (PF, CC, MP). Las bases de datos en línea PUBMED (Medline), Web of Science y Scopus se utilizaron para la búsqueda en diciembre de 2022.

### **Criterios de selección de la revisión sistemática**

Antes de realizar la búsqueda se determinaron los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con hemofilia A, B o con déficit del factor de von Willebrand que hubieran de ser sometidos a cirugía oral o a implantes dentales,
- La fecha de publicación de los estudios (los últimos 10 años),
- El idioma del texto (“inglés” o “español”),
- Que se tratase de estudios en “humanos”,
- La categoría de las revistas (“revistas dentales” o "revistas hematológicas"),
- El contenido (“relación con el objetivo de la revisión”),

- Los tipos de estudios (“ensayo clínico”, “estudio observacional”, “ensayo clínico aleatorizado controlado”, “series de casos”, "estudio de cohortes", "estudio de casos y controles", “estudio clínico”, “estudio comparativo”, “estudio clínico controlado”).

Se excluyeron estudios en animales, opiniones de expertos, resúmenes de congresos y estudios publicados antes del año 2012. Las revisiones y los metaanálisis se excluyeron del análisis, pero se analizaron en busca de literatura adicional relevante. Los criterios de inclusión podemos observarlos en la Tabla 1.

### **Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática**

Se llevó a cabo una búsqueda en tres bases de datos: PUBMED, SCOPUS y Web of Science, con los criterios de inclusión expuestos anteriormente y combinando los valores booleanos AND y OR (Figura 1). Se usaron términos MeSh y terminología asociada a la búsqueda PICO (Tabla 2) que aparecen en el diagrama de búsqueda de la Figura 2. La forma de asociación de términos junto con la estrategia de búsqueda se muestra en la Figura 1.

<b>OR</b>		<b>OR</b>		<b>OR</b>		<b>OR</b>		<b>OR</b>
Blood Coagulation Disorders, Inherited *		Surgery Oral *		Hemostatics *		Placebos *		Postoperative Hemorrhage *
Hemophilia a *		Oral Surgical procedures *		Antifibrinolytic Agents *		Usual Care		Death*
Hemophilia b *		Dental Implants *		Tranexamic Acid *		No intervention		Hemorrhage *
Von Willebrand's disease *	<b>AND</b>	Tooth Extraction*	<b>AND</b>	Aminocaproic Acid	<b>AND</b>		<b>AND</b>	Bleeding from mouth
Haemophilia		Periodontal surgery		Blood Coagulation Factors*				Bleeding
		Dental procedure		Antihemorrhagics				Adverse event
		Dental Extraction		Desmopressin				
		Dentoalveolar surgery		Plasma transfusion				

Figura 1: Estrategia de búsqueda

### Recogida y análisis de datos de la revisión sistemática

Se realizó una primera selección de los resultados de la búsqueda y dos investigadores independientes (PF, MP) verificaron la elegibilidad según el título y el resumen realizando búsquedas automáticas con relación al objetivo de la búsqueda. Los artículos restantes se extrajeron posteriormente en función de las revisiones de texto completo. En caso de desacuerdo, se llegó a un consenso a través de la discusión.

Todos los artículos fueron analizados por las plantillas de lectura crítica del OSTEBA (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco) <http://www.lecturacritica.com/es/>. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios se emplearon los criterios de calidad de las fichas de lectura crítica (FLC). Los desacuerdos



se resolvieron mediante la discusión. Sólo se eligieron aquellos que demostraron una alta calidad.

Se enumeraron y estructuraron las variables relacionadas con el estudio, como autor, referencia del artículo con el año de publicación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, tipo de coagulopatía, detalles del procedimiento odontológico, protocolo hematológico empleado, uso de hemostáticos locales, método de medición de la hemorragia y resumen de los resultados del estudio.

### **3. RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

De los 5.083 estudios inicialmente identificados, el total de estudios encontrados que cumplieron con los criterios de inclusión fue de 15 artículos. El diagrama de flujo para la selección de los artículos queda reflejado en la Figura 2.

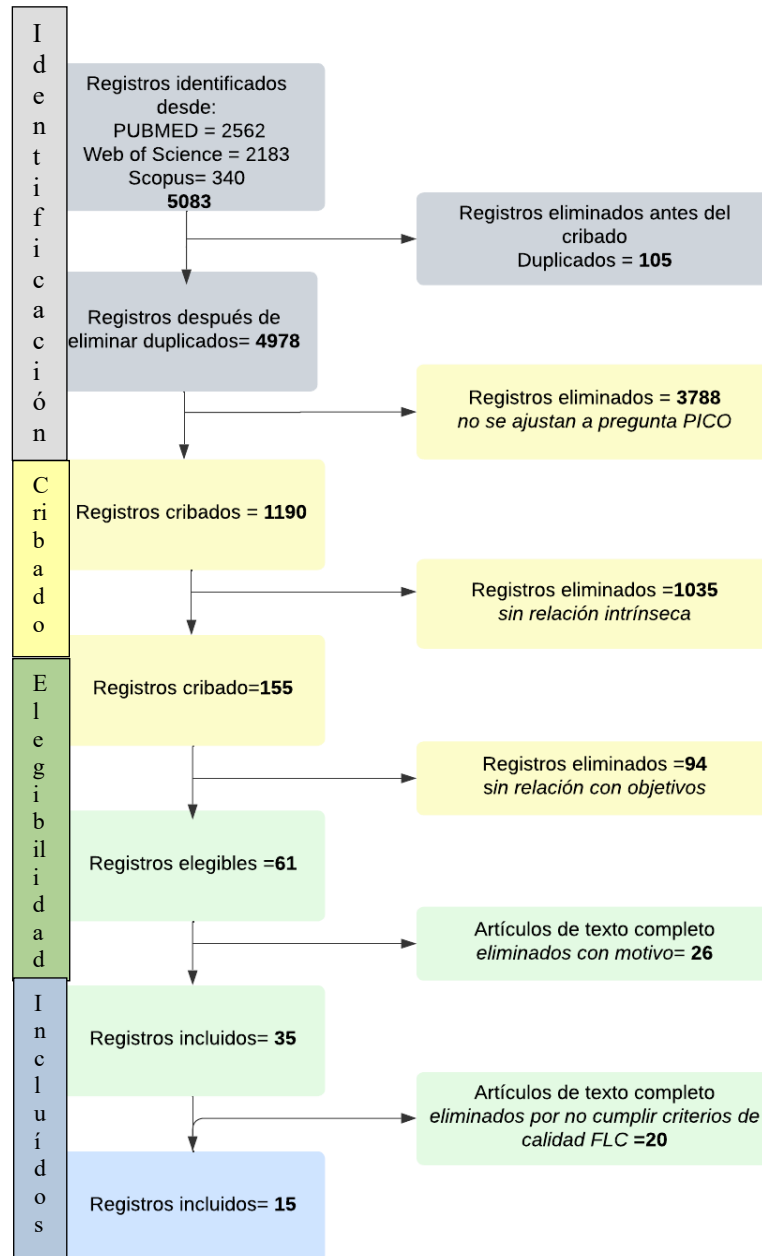


Figura 2: Diagrama de búsqueda

De los 15 artículos incluidos, 5 artículos eran ensayos clínicos controlados (9-13), 1 artículo era un estudio de casos y controles retrospectivo (14), 8 artículos eran series de casos retrospectivos (15-22) y 1 artículo era un estudio observacional retrospectivo (23).

La mayoría de los estudios se centraban en pacientes con alteraciones de la coagulación tipo hemofilia A y B y déficit del factor de von Willebrand. Sólo se ha podido documentar 1 artículo acerca de un caso clínico sobre la tromboastenia de Glazman como trastorno hereditario de la coagulación (3), 1 artículo acerca de un caso clínico aborda la tromboastenia de Glazman combinado con la hemofilia A (24), 1 artículo de series de casos clínicos sobre el déficit del factor V (25) y 1 artículo de series de casos sobre el déficit del factor VII (26).

Es interesante resaltar que dentro de los artículos encontrados en relación con la colocación de implantes en este tipo de pacientes sólo se han reportado en la literatura 5 artículos en torno a la colocación de implantes dentales, y todos ellos a partir de la documentación de un caso clínico aislado (27-31) y 3 artículos sobre el abordaje quirúrgico de pseudotumores hemofílicos, tratados ya sea mediante enucleación o descompresión quística (24, 32-34).

Los 15 artículos seleccionados se exponen en las tablas 3, 4, 5, 6 y 7.

#### **4. DISCUSIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Cocero y cols.(12), señalan que, ante un tratamiento quirúrgico dental en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación son necesarias medidas preoperatorias hematológicas, dentro de las cuales podemos encontrar la desmopresina, agentes antifibrinolíticos y concentrados del factor recombinantes y derivados del plasma en conjunción con medidas hemostáticas locales. Éstas últimas acompañarán siempre a la terapia sistémica de reemplazo del factor, y en los casos en los que la enfermedad se considere leve, estas medidas locales serían el único tratamiento necesario. En caso de no utilizarse medidas hemostáticas para prevenir las posibles complicaciones hemorrágicas,

estas podrían ocurrir hasta en un 73% de los pacientes con hemofilia tras someterse a un procedimiento quirúrgico oral (35).

### MEDIDAS HEMOSTÁTICAS PREOPERATORIAS

Goldmann y cols. (14), en su estudio explican que uno de los factores principales para prevenir las complicaciones en este tipo de pacientes, previo a tratamientos quirúrgicos orales, es la sustitución del factor deficitario para obtener un nivel de actividad perioperatorio del mismo superior al 50%. Otros autores coinciden con estos últimos y detallan que el nivel del factor debe encontrarse entre un 50-80% antes de la cirugía, 30-80% los 5 días posteriores al tratamiento y 30% las dos semanas siguientes. Estos autores indican que hay que comenzar con la administración del concentrado del factor uno o dos días antes a la intervención, y el nivel de actividad del mismo debe mantenerse tanto antes como los cinco días posteriores a la misma (36). No obstante, Badjkin & Dougall (37), indican que la tasa de sangrado general informada en el caso de reemplazo del factor preoperatorio y postoperatorio, en comparación con dosis única preoperatoria de reemplazo del factor, es similar. Esto indicaría que es posible minimizar el uso de concentrados de factor de coagulación si se toman las medidas hemostáticas locales adecuadas.

Peisker y cols. (38) exponen que, se pueden encontrar dos tipos de concentrados de factores VIII y IX; factores recombinantes o derivados del plasma. La Federación Mundial de la Hemofilia no indica una preferencia por uno de ellos. El cálculo de la dosis necesaria del factor emplea la siguiente fórmula (15):

$$- \text{ Dosis (unidades)} = \text{ peso corporal (kg)} \times \text{ aumento deseado del factor VIII} \\ (\text{UI/dl o \% del normal}) \times 0,5$$

$$- \text{ Dosis (unidades)} = \text{ peso corporal (kg)} \times \text{ aumento deseado del factor IX} \\ (\text{UI/dl o \% del normal}).$$

Existen casos en los que se producen anticuerpos contra los factores VIII o IX; aproximadamente entre el 8-20% de pacientes con hemofilia A severa y entre el 2.5-16% en casos de hemofilia B severa. En estos pacientes, la terapia habitual de reemplazo del factor no surte efecto y habría que emplear otras opciones como son el concentrado del complejo de protrombina activada o concentrado de factor VII recombinante (15).

Dentro de las medidas terapéuticas para prevenir las hemorragias en pacientes con trastornos de la coagulación, se encuentran los agentes antifibrinolíticos, como son el ácido tranexámico (TXA) y el ácido épsilon aminocaproico (EACA) (35). Estos agentes antifibrinolíticos actúan uniéndose de forma reversible al plasminógeno, evitando que se transforme en plasmina, e impidiendo así que éste interaccione con la fibrina y, por tanto, que el coágulo formado no se degrade. Se pueden administrar por diferentes vías. Así, el TXA puede utilizarse como enjuague bucal (10 ml cuatro veces al día), por vía oral (1-1,5 g/2-3 veces al día) y por vía intravenosa (0.5-1g/2-3 veces al día). El EACA puede emplearse por vía oral (se comienza con una dosis de 4-5 g, seguido de una dosis de 1-1,25 g cada hora, siendo la dosis máxima de 24 g en 24 horas) y por vía intravenosa (se empieza también con una dosis de 4-5 g y se continua con 1g/hora). Ambos pueden emplearse tanto previa como posteriormente al tratamiento quirúrgico que se va a realizar como durante el mismo (35). Van Galen y cols., a partir de los resultados de los ensayos incluidos en su revisión bibliográfica, nos indican que la terapia antifibrinolítica muestra beneficios a la hora de reducir el número de hemorragias, así como la cantidad de

sangrado, pero se requieren más estudios para poder concluir que es una terapia efectiva en el caso de pacientes hemofílicos durante tratamientos quirúrgicos dentales. No obstante, Piot y cols.(39) observaron sangrado secundario en 4 pacientes que solo recibieron desmopresina como tratamiento sistémico hemostático previo a la cirugía oral, de los cuales dos no necesitaron reemplazo del factor.

Algunos autores recomiendan la administración de estos agentes antifibrinolíticos justo antes de la intervención y posteriormente a la misma, además de la administración previa al tratamiento quirúrgico del concentrado del factor (40). De los 21 artículos incluidos en la revisión sistemática, 11 artículos emplean esta estrategia como prevención de posibles complicaciones postoperatorias en los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación (10, 12, 13, 15, 16, 21, 27, 28, 30, 31, 33).

Peisker y cols. (15), indican que la terapia de reemplazo del factor puede conllevar una serie de riesgos, como son la trasmisión de infecciones o crear anticuerpos contra los factores en cuestión por lo que otra opción de tratamiento en pacientes con hemofilia A leve o moderada sería el empleo de la desmopresina, que, con una única dosis (0.3 µg/Kg) podría aumentar el nivel del factor de 3 a 6 veces y no presentaría los riesgos descritos (15).

#### MEDIDAS HEMOSTÁTICAS POSTOPERATORIAS

Existen diferentes terapias locales hemostáticas, que se elegirán dependiendo de las características clínicas de cada paciente, así como el riesgo de sangrado. Diversos autores plantean que el uso de las medidas hemostáticas locales, durante una o dos semanas, disminuyen el riesgo de complicaciones hemorrágicas hasta un 2% (36).

Cocero y cols. (12), en su ensayo clínico controlado prospectivo compararon el gel de fibrina (“fibrin glue”) con el plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF) como medidas hemostáticas locales. El gel de fibrina consiste en una mezcla de concentrado de fibrinógeno, factor XIII, fibronectina, cloruro de calcio, trombina e inhibidor de la fibrinólisis, lo que hace que se forme un coágulo de fibrina. El inconveniente de este gel es que, al ser un derivado del plasma, tiene la posibilidad de transmitir infecciones virales. En cuanto al plasma rico en factores de crecimiento, éste se obtuvo extrayendo 10-20 ml de sangre a cada paciente; ésta se centrifugaba a 1800 rpm en un tubo con una solución de citrato trisódico (como anticoagulante) durante 8 minutos; y, una vez centrifugada, se obtenían los 3 elementos básicos de la sangre, localizándose el PRGF entre las células rojas sanguíneas y el plasma pobre en factores de crecimiento. Se añaden 30 ml de cloruro de calcio al 10% a cada 1 ml de PRGF y a los 15-20 minutos se formaría el gel. Concluyeron que el PRGF es igual de efectivo como medida hemostática local que el gel de fibrina, teniendo, además, la ventaja de que, al provenir del propio paciente, no transmitiría infecciones virales; y aceleraría la curación de las heridas. En los casos en los que se produjeron hemorragias secundarias, en el caso del gel de fibrina era necesario aplicar un tratamiento sistémico, mientras que en el caso del PRGF bastaba con volver a aplicarlo por segunda vez.

En el estudio retrospectivo de serie de casos clínicos de Givol y cols.(16), se realizaron un total de 1.968 tratamientos dentales en 125 pacientes. Se aplicaron las medidas sistémicas (concentrados del factor, agentes antifibrinolíticos y/o desmopresina) y locales (gel de fibrina, gasas y enjuagues con ácido tranexámico) según el criterio del hematólogo. Se registraron 40 casos de sangrados postoperatorios (definiéndose estos como el exceso de sangrado dentro de los 20 días posteriores al tratamiento dental), 35 de los cuales se dieron en pacientes en los que se efectuaba un tratamiento considerado de “alto riesgo”

(extracciones, elevación de colgajo, procedimiento quirúrgico, etc.), lo que indicaría que existe una relación significativa entre los tratamientos dentales de alto riesgo y el sangrado postoperatorio. Además, en 24 de esos 40 casos de sangrado se aplicó gel de fibrina, observándose una relación significativa entre este producto y el sangrado postoperatorio, aunque los autores sugieren que esto podría deberse a que éste se aplicó fundamentalmente en casos de hemofilia severa y por tanto no podría considerarse como una causa de sangrado.

Goldmann y cols. (14), exponen que además de las medidas sistémicas que nos indicaban para tener éxito en la prevención de complicaciones hemorrágicas, son necesarias medidas hemostáticas locales. En su caso utilizaron conos de colágeno y/o celulosa oxidada en el alveolo post-extracción; en casos necesarios gel de fibrina y ácido tranexámico y el cierre de las heridas se realizaron con suturas reabsorbibles para evitar de esta manera que al extraer la sutura se crease una hemorragia y además que los bordes de la herida permaneciesen adaptados durante más tiempo. Con todas estas medidas obtuvieron como resultado que no se produjeron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de sangrado entre el grupo control (pacientes sanos) y el grupo de pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación.

Peisker y cols. (15), en su serie de casos comentaron que además de algunas de las medidas ya mencionadas, emplearon membranas de colágeno (Lyostypt®) y oxixelulosa (Tabotamp®). Como resultado de la combinación de las medidas sistémicas y locales, de 15 pacientes tratados, sólo 2 presentaron sangrados postoperatorios.

Kazancioğlu y cols. (10), realizaron un ensayo clínico controlado con un total de 57 extracciones en 27 pacientes con hemofilia A. Se administraron concentrados del factor



1 hora antes del procedimiento y ácido tranexámico por vía oral 12 horas antes; y como medida hemostática local, en el grupo de “tratamiento” se aplicó mediante pulverización 1-2 ml del hemostático “Ankaferd Blood Stopper” (ABS) consistente en una mezcla de extractos de plantas (*Urtica dioica*, *Vitis vinífera*, *Glycyrrhiza glabra*, *Alpinia officinarum* y *Thymus vulgaris*) que parece actuar creando una red de proteínas encapsuladas con participación de las células sanguíneas y formando una serie de puntos focales para la agregación de eritrocitos y la configuración consiguiente de una masa; por otro lado, en el grupo control se aplicó únicamente una gasa. Se observó que el tiempo de duración del sangrado fue significativamente menor en el grupo ABS que en el grupo control.

Además de la aplicación de medicamentos, sería necesario hacer algunas modificaciones a la hora de efectuar el tratamiento quirúrgico, con la intención de minimizar al máximo las posibilidades de padecimiento de hemorragias. Algunas de estas modificaciones serían disminuir el número de extracciones a realizar en una sesión, reducir el tamaño de los colgajos, eliminar la totalidad del tejido de granulación, suturar e intentar conseguir un cierre primario de la herida, así como elegir técnicas tanto quirúrgicas como de cierre de la herida que nos permitieran una buena cicatrización (41).

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ORAL AVANZADO: IMPLANTES

En primer lugar, es importante saber que, en función de la severidad de la hemofilia (leve, moderada o severa) y del tipo de procedimiento dental, los procedimientos dentales con riesgo de sangrado deberían realizarse en medio hospitalario (42) o en la clínica dental previa interconsulta con su hematólogo y con las necesarias medidas preventivas. En el caso de las hemofilias severas y moderadas, si el tratamiento quirúrgico oral se ha realizado en el gabinete dental, el seguimiento postoperatorio inmediato debería de realizarse siempre en el ámbito hospitalario. La elaboración de las prótesis dentales,

siempre y cuando no impliquen una lesión de los tejidos orales con riesgo de sangrado, podrían realizarse en el gabinete dental (7).

Al igual que ocurre con el tratamiento implantológico, las extracciones dentales han de planificarse previamente con el hematólogo, así como las medidas preoperatorias necesarias, como sería la terapia de reemplazo del factor deficitario.

Existen diferentes criterios sobre las dosis de del factor deficitario que han de administrarse. Así, por ejemplo, el Consejo Europeo de Estandarización de la Hemofilia expresa que, muchos estudios de la literatura científica emplean una única dosis de concentrado del factor aumentando el nivel de este hasta un 30-50% previamente a las extracciones dentales. Sin embargo, una encuesta a 26 centros de hemofilia de 15 países diferentes, indicaban que era preferible aumentar hasta un 60-80% el nivel del factor deficitario.

Respecto al tratamiento con implantes en los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación, Anderson y cols. (7) exponen en su guía sobre el manejo odontológico de este tipo de pacientes, que no existe aún un protocolo establecido, y que por ello sería necesario planear y organizar el tratamiento previamente con el centro de tratamiento de la hemofilia (7).

En relación con las indicaciones y evolución de los tratamientos quirúrgicos orales avanzados, como la colocación de implantes dentales con o sin regeneración ósea guiada (ROG) en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación, la evidencia científica es escasa y de bajo nivel, ya que solo se encuentran estudios de comunicación de casos

clínicos aislados y, tan sólo, un total de 5 artículos publicados en el transcurso de 22 años (27-31).

A pesar de que este tipo de trastornos puede aumentar el riesgo de hemorragia durante la colocación de los implantes, no existe aún certeza de que supongan una contraindicación para el éxito de los implantes, y por tanto que fracasen debido a este tipo de patología. Sí existen indicaciones en la forma de proceder en la cirugía por lo que, algunos autores, indican que es preferible evitar los tratamientos consistentes en elevaciones de seno maxilar e injertos óseos (41, 43) Además, estos autores coinciden con Anderson y cols. (7) en que es necesario planificar todo el procedimiento con el hematólogo y discutir las medidas oportunas a tomar (7, 43).

Calvo Girado y cols.(27) y Gornitsky y cols.(31) , emplearon técnicas de regeneración ósea guiada mediante hueso heterólogo y membranas durante la colocación de los implantes dentales en pacientes con Hemofilia B y Hemofilia A respectivamente, sin complicaciones postoperatorias observadas durante el seguimiento de estos.

Fénelon y cols. (28), realizaron la extracción de un molar con colocación de implante inmediato con ROG alveolar mediante hueso heterólogo sin levantamiento del colgajo mediante cirugía guiada. Estos autores exponen que no existe evidencia alguna que indique que los trastornos sanguíneos sean una contraindicación absoluta para la colocación de implantes, aunque hay que tener siempre en cuenta que, para un tipo de tratamiento como es la cirugía de implantes, este tipo de pacientes tienen mayor riesgo de sufrir hemorragias extensas y duraderas por lo que la cirugía oral sin levantamiento del colgajo sería el mejor abordaje en estos pacientes.

Kang y cols. (44), comunicaron un caso de reposición de una pieza cariada no restaurable mediante un implante dental mediante una técnica quirúrgica sin colgajo para la colocación de éste.

La presencia de enfermedades concomitantes como el VIH o el VHC, podrían complicar el postoperatorio del paciente, siendo otro de los factores a tener en cuenta en la cirugía oral avanzada de pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación. Castellanos-Cosano y cols. (30), comunicaron un caso sobre un paciente con hemofilia A severa, VIH y hepatitis C, en el que se rehabilitaron los sectores desdentados de la arcada inferior mediante prótesis sobre implantes. Se colocaron 5 implantes en dos sesiones. Se consultó previamente con el hematólogo que indicó un protocolo a seguir para poder llevar a cabo el tratamiento quirúrgico oral sin complicaciones hemorrágicas, además del uso de analgésicos y antibióticos para evitar complicaciones concomitantes que agravaran posibles episodios de sangrado y comprometieran el estado sistémico del paciente.

Por último sería interesante reseñar que existen distintos autores que relacionan los procedimientos dentales a realizar y el riesgo de sangrado, siendo unos de los más destacados Rasaratnam y cols. (17), que proponen una herramienta denominada DeBRATT (“Dental Bleeding Risk Assessment and Treatment Tool”), dividiendo los procedimientos en no invasivos, mínimamente invasivos, moderadamente invasivos y altamente invasivos y a su vez ponen en relación estos tipos de procedimientos con la severidad de la enfermedad. Obtienen, así, el método hemostático a seguir en cada uno de los casos. En sus estudios determinan que de esta forma se evitan los sobretratamientos. En otro sentido, Champagne y cols. (22) realizan otra clasificación, en donde determinan los procedimientos por el riesgo de sangrado y buscando la estandarización de protocolos, de tal manera que se realiza una comparación con el propuesto por Rasaratnam y cols.(17),

concluyendo en la necesidad de realizar más estudios prospectivos y de individualización de los protocolos a realizar. Como dato a reseñar, en su estudio, observan un incremento en el uso del ácido tranexámico en los tratamientos con protocolo estandarizado.

También se ha encontrado una gran diversidad a la hora de medir y cuantificar el sangrado posthemorrágico. Dentro de esta cuantificación la realizada por Lewandosky y cols. (19) parece sencilla y acertada, siguiendo una escala de 3 grados de gravedad del sangrado secundario. En el “sangrado leve” (grado I), sólo hubo un ligero drenaje debajo del coágulo, que generalmente se resolvió espontáneamente o bajo presión y no requirió vendaje adicional. El “sangrado moderado” (grado II) se diagnosticó cuando el volumen del coágulo aumentaba significativamente, el coágulo se volvía lábil, se desprendía de la base y provocaba una nueva aplicación de apósito local. Se consideró “sangrado grave” (grado III) cuando éste requirió al menos 2 apósitos locales del alvéolo y suplementos de factor de coagulación.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los trastornos hereditarios de la coagulación se consideran “enfermedades raras” (la prevalencia total de la enfermedad es de 7,7:100000). Los principales trastornos hereditarios de la coagulación conocidos son la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand, que constituyen el 95-97% de las patologías de la coagulación (1-3). La hemofilia A es un trastorno de la coagulación hereditario recesivo ligado al cromosoma X debido a una mutación en el gen F9; sin embargo, en el 30% de los casos se produce por una mutación esporádica. Esta mutación provoca una deficiencia del factor de coagulación VIII (4, 37). La gravedad de la enfermedad estará relacionada con los síntomas y son iguales para todos los subtipos, consistentes en sangrado espontáneo o traumático, hemorragias en el sistema nervioso central (hemorragias cerebrales), hematoma muscular, hemartrosis (70-80%) y artropatía hemofílica (2, 4, 6). Estas hemorragias también pueden aparecer a nivel de la cavidad oral en diferentes localizaciones, como (de más a menos frecuente) encía, frenillo labial y lengua, por ser zonas de alta capilaridad. También pueden aparecer equimosis y petequias (7). En cuanto al tratamiento, se utilizan concentrados de factor derivados del plasma, pero el 60% de los pacientes se infectaron con el virus de la hepatitis C o el VIH por este método. La enfermedad de von Willebrand es un trastorno autosómico dominante, que provoca una reducción de la proteína plasmática “factor de von Willebrand”, o una alteración de la misma. Esta proteína actúa estabilizando el factor VIII y posibilitando la interacción de las plaquetas con la pared de los vasos sanguíneos cuando existe daño vascular, ya que circula en un complejo no covalente junto con el factor VIII. Esta patología afecta al 0,8-2% de la población general europea y americana (2, 7). No existe un estudio de casos y controles retrospectivo a largo plazo sobre la colocación de implantes en pacientes con coagulopatías hereditarias. Solo se ha publicado un estudio observacional prospectivo a los 4 meses (23). Además, no se ha publicado ningún ensayo clínico y solo existen algunos casos clínicos aislados. Por tanto, la evidencia científica aportada es mínima en cuanto a

sugerir que la colocación de implantes puede ser la mejor opción de tratamiento para pacientes con coagulopatías hereditarias, o al menos, tan válida como en pacientes sin este tipo de trastornos.

Según estas consideraciones, se ha planteado el presente estudio con los siguientes

### **OBJETIVOS:**

- 1) Evaluar la tasa de supervivencia de los implantes y la pérdida de hueso marginal 2 años después de la carga protésica en pacientes con coagulopatías hereditarias (hemofilia A y enfermedad de von-Willebrand) y compararlos con los implantes colocados en un grupo control de pacientes sin coagulopatías.
- 2) Evaluar la relación entre padecer una coagulopatía hereditaria y las complicaciones en la terapia implantológica.
- 3) Valorar si el hecho de padecer enfermedades infecciosas concomitantes (VIH, hepatitis C), y las características técnicas de los implantes (anchura, longitud, posición sumergida o no) y de las restauraciones protésicas (conexión pilar-implante, cambio de plataforma) se relacionan con la tasa de supervivencia de los implantes en pacientes con coagulopatías hereditarias.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles realizado bajo la dirección de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla (España).

Este estudio fue aprobado por el consejo de ética en sujetos humanos del “Comité de Ética y de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío” con el número de protocolo “peiba\_DictamenFavorable2017112994246” y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013. Todos los participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado por escrito.

En el grupo de estudio se tomaron 39 radiografías panorámicas a 13 pacientes y otras 39 radiografías panorámicas a 13 pacientes en el grupo control. La primera radiografía panorámica se tomó inmediatamente después de la colocación del implante, la segunda a los 3 meses, al realizar la carga protésica, y la tercera 2 años después de la carga del implante. Las radiografías panorámicas fueron evaluadas para la pérdida de hueso marginal implantado siguiendo la clasificación radiológica propuesta por Lagervall y Jansson para el diagnóstico de pérdida de hueso marginal alrededor de los implantes (45).

### **1.- Población de estudio:**

El grupo de muestra estuvo formado por 13 pacientes, de los cuales 6 habían sido diagnosticados de hemofilia A y 7 de enfermedad de von-Willebrand. El grupo control estuvo formado por 13 pacientes sin coagulopatías hereditarias ni adquiridas.

### **2.- Criterios de inclusión y exclusión:**

- a) Criterios para la inclusión de casos:

1. Pacientes de la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de Sevilla (España), del Hospital Nen Deu y del Hospital Quirón Salud de Barcelona (España), a los que se les colocaron implantes siguiendo el protocolo clínico diseñado por la Unidad Docente de Odontología para Pacientes con Necesidades Especiales de la Facultad de Odontología de Sevilla junto con la Unidad de Coagulopatías Hereditarias del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (España) (30). Todos estos pacientes previamente habían sido diagnosticados de coagulopatías hereditarias, ya sea hemofilia A o enfermedad de von-Willebrand.

2. Pacientes con acumulación de placa bacteriana en menos del 10% de las superficies. El índice de placa se clasificó utilizando el índice de O'Leary (46).

3. Pacientes sin periodontitis ni caries activas en el momento de la selección.

b) Criterios de exclusión de casos:

1. Pacientes cuyos implantes no hayan sido colocados en los centros indicados anteriormente.

2. Pacientes sin hemofilia A ni enfermedad de von-Willebrand (solo para el grupo de casos).

3. Pacientes que reciben tratamiento que potencialmente pudiera afectar al metabolismo óseo, como esteroides a largo plazo, bisfosfonatos o anticuerpos monoclonales.

4. Pacientes tratados con implantes cortos.

5. Implantes con carga protésica inmediata.

6. Pacientes con enfermedad periodontal activa o no tratada.

7. Pacientes fumadores.

c) Criterios para la inclusión de controles:

1. Pacientes sin patologías sistémicas, o con patología sistémica leve tratada, que no afectará directamente la coagulación, con implantes colocados en el mismo período de tiempo.

2. Pacientes con un rango de edad similar al del grupo control.

3. Pacientes con acumulación de placa bacteriana en menos del 10% de las superficies.

El índice de placa se clasificó utilizando el índice de O'Leary (46).

4. Pacientes sin periodontitis ni caries activas en el momento de la selección.

d) Criterios para la exclusión de controles:

1. Pacientes cuyos implantes no hayan sido colocados en los centros indicados anteriormente.

2. Pacientes con hemofilia A o enfermedad de von-Willebrand (solo para el grupo control).

3. Pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiagregantes y anticoagulantes.
4. Pacientes que reciben tratamiento que potencialmente puede afectar el metabolismo óseo, como esteroides a largo plazo, bisfosfonatos o anticuerpos monoclonales.
5. Pacientes tratados con implantes cortos.
6. Implantes de carga inmediata.
7. Pacientes con enfermedad periodontal activa o no tratada.
8. Pacientes fumadores.
9. Pacientes con enfermedades graves no tratadas y controladas que puedan afectar a la osteointegración (cardiovasculares, respiratorias, endocrinas, etc.).
10. Pacientes que hayan padecido VIH o hepatitis C.

Para tener en cuenta los efectos de agrupamiento, se seleccionó un implante por paciente de acuerdo con el siguiente procedimiento aleatorio:

1. Generar un número aleatorio entre 0 y 1 para cada paciente.
2. Determinar qué implante se selecciona para cada paciente según el número aleatorio dado y el número total de implantes que se colocarán en el paciente.

3. Asignación de un número secuencial a cada implante en cada paciente.

4. Identificación del implante elegido en el segundo procedimiento.

5. Selección de una muestra con los implantes elegidos.

Tras el procedimiento anterior, se seleccionaron 26 implantes: hubo 13 implantes en el grupo de estudio y 13 en el grupo de control.

Para evaluar la variabilidad de los resultados, también se aplicó a estos implantes el procedimiento estadístico utilizado en la muestra de implantes.

### **3.- Estudio radiológico:**

Se realizó un estudio radiológico mediante radiografías panorámicas para examinar la pérdida ósea marginal de la zona periimplantaria en los 13 casos y 13 controles. El método utilizado fue el descrito por Lagervall y Jansson (45) y validado para su uso en este tipo de estudios por Corcuera-Flores y cols. (47). Este método divide los implantes en cuatro grupos según su pérdida ósea marginal:

Nivel 0: implantes sin pérdida de hueso marginal.

Nivel 1: pérdida de hueso marginal de un tercio o menos de un tercio de la longitud total del implante.

Nivel 2: pérdida de hueso marginal superior a un tercio, pero inferior a dos tercios de la longitud total del implante.

Nivel 3: pérdida de hueso marginal superior a dos tercios de la longitud total del implante.

Nivel 4: Se añadió un quinto grupo de pacientes que perdieron el implante para análisis estadístico (47).

Las variables demográficas y clínicas se tomaron de las historias clínicas de los pacientes y se verificaron los datos esenciales.

Se compararon las radiografías panorámicas tomadas en el momento de la colocación de los implantes con las tomadas a los 3 meses, en el momento de la carga de los implantes, y con las tomadas dos años después de la carga protésica, para comprobar que los defectos óseos alrededor de los implantes se debían principalmente a la periimplantitis y no a un defecto causado durante colocación. Todas las radiografías panorámicas fueron revisadas por el mismo examinador.

Las imágenes panorámicas fueron adquiridas con un ortopantomógrafo Planmeca Pro Max<sup>®</sup>. El incremento de radiografías panorámicas fue de 1-1.

#### **4.- Protocolo hematológico:**

Para todos los pacientes con coagulopatías hereditarias se realizó el siguiente protocolo hematológico:

a) Pacientes con hemofilia A: Previo al procedimiento, a los pacientes con hemofilia A grave/moderada se les administraron concentrados de factor para aumentar el nivel de factor VIII entre un 60% y un 80%. En pacientes con hemofilia leve (>10%) se utilizó desmopresina iv. a dosis de 0,3µg/kg de peso.

b) Pacientes con enfermedad de von-Willebrand: En pacientes con enfermedad de von-Willebrand tipo 1, se utilizó desmopresina en las mismas dosis que en hemofilia A y concentrados de factor VIII/factor von-Willebrand en pacientes con enfermedad de von-Willebrand tipo 2 y 3.

Se administraron antifibrinolíticos a todos los pacientes durante un período de entre 5 y 10 días (pastillas de ácido tranexámico de 1 g cada 6 horas desde la noche anterior al procedimiento quirúrgico). A todos los pacientes se les hizo morder una gasa empapada en ácido tranexámico durante 30 minutos y se les prescribieron antibióticos (amoxicilina 875 mg con ácido clavulánico 125 mg). También se les prescribieron analgésicos, principalmente paracetamol en dosis de 500 mg cada 4-8 horas, según el caso (30, 48).

##### **5.- Características de los implantes y prótesis:**

Los implantes colocados fueron de titanio grado IV arenado y grabado al ácido, con longitudes de 8, 10, 11.5, 12, 13 y 15 mm; en este estudio no se utilizaron implantes cortos. Para facilitar el análisis de los datos, las longitudes de los implantes se agruparon en las siguientes categorías: (“de 8 a 12 mm” y “más de 12 mm”).

Los anchos de los implantes fueron 3.3, 3.4, 3.75, 4.0, 4.1, 4.2, 4.25 y 4.8 mm. En el mismo sentido, para facilitar el análisis de los datos, los anchos de los implantes se



agruparon en las siguientes categorías (“menos de 3.75 mm”, “de 3.75 a 4.25 mm” y “más de 4.25 mm”). Los implantes colocados fueron de los siguientes sistemas de implantes: Microdent M-4212-SP<sup>®</sup>, que tenían conexión externa, eran autorroscantes con muescas helicoidales arenadas que llegaban al cuello liso y fueron sometidos a un tratamiento superficial abrasivo de extrema limpieza, para dar a la superficie una textura micro rugosa; Straumann SP<sup>®</sup> con conexión interna, teniendo este implante un cuerpo sólido cilíndrico roscado con un diseño de rosca que incluye un ángulo de 15° y un paso de rosca de 1.25 mm, con un cuello trans-mucoso liso de 2.8 mm; Straumann BL<sup>®</sup>, con una conexión interior, cilíndrica, con cuello recto a nivel del hueso y paso de rosca de 0.8 mm; Biomet-3i-Osseotite<sup>®</sup>, que tenía una conexión externa, eran autorroscantes con muescas helicoidales pulidas con chorro de arena que alcanzaban el cuello liso sin micro rugosidad en el cuello; Ticare Osseus<sup>®</sup> con hexágono externo y cuello liso mecanizado de 1.5 mm; y Ticare Inhex<sup>®</sup> con conexión interna, autorroscante, con microrrosca en la zona coronal y cambio de plataforma. Todos los implantes y prótesis se realizaron siguiendo escrupulosamente las instrucciones de cada fabricante.

Para facilitar el análisis de datos, todos los implantes se agruparon en las siguientes categorías:

1. Posición del implante con respecto a la cresta ósea: “A nivel de hueso” o “A nivel de tejido”
2. Conexión implante-pilar: “Interna” o “Externa”
3. Cambio de plataforma protésica: “Sí” o “No”.

Todas las prótesis fueron atornilladas, tanto coronas unitarias como puentes fijos de 3 unidades, e incluso sobredentaduras (definidas como cualquier prótesis dental removible que cubre y se apoya sobre implantes dentales, y también conocida como prótesis “overlay” o prótesis superpuesta). No se cementó ningún pilar.

Para evitar sesgos, todas las mediciones fueron realizadas por el mismo examinador calibrado. A cada radiografía se le asignó un número aleatorio para que el examinador no pudiera saber a qué grupo de pacientes pertenecían. Este número solo lo conocía el examinador principal y se reveló al final de la investigación.

#### **6.- Análisis estadístico:**

Todas las variables fueron sometidas a un análisis descriptivo.

La normalidad entre las variables numéricas se determinó aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Cualquier interacción entre las variables cualitativas se evaluó a través de la prueba de chi-cuadrado y la prueba post-hoc de Haberman, lo que permitió a todos los investigadores calcular la importancia de cada subvariable de forma independiente.

Las interacciones entre las variables categóricas y numéricas se evaluaron aplicando la prueba ANOVA para variables con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para aquellas que no tenían distribución normal.

La tasa de supervivencia se evaluó como el porcentaje de implantes que continuaban funcionando después de 2 años, en la muestra total y en cada grupo de estudio.

El análisis estadístico se realizó con SPSS Versión 25 para Windows 7.

El nivel de significación estadística fue  $p < 0,05$ .

## **V. RESULTADOS**

La edad media de los pacientes en el momento de la colocación de los implantes fue de  $57,73 \pm 15,51$  años ( $55,69$  para el grupo de coagulopatías hereditarias y  $59,76$  para el grupo control). En el grupo de estudio se colocaron 37 implantes en 13 pacientes (17 con hemofilia A, 20 con enfermedad de von-Willebrand), de los cuales 20 implantes se colocaron en el maxilar superior y 17 en el maxilar inferior. En el grupo control se colocaron 26 implantes en 13 pacientes sanos, 10 en el maxilar superior y 16 en el maxilar inferior. Se colocaron 16 implantes en la región anterior de la boca (entre los caninos) y 47 en la región posterior (molares y premolares). Dentro del grupo de estudio se colocaron 9 implantes en la región anterior y 28 en la región posterior. En el grupo control, 7 en la región anterior y 19 en la región posterior. No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio con respecto a la ubicación de los implantes. Todos los detalles de los implantes colocados, la carga protésica y las características de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 8.

Cuando se seleccionó un implante por paciente (“cluster”), el tamaño de la muestra se redujo a 26 implantes. Cuando se analizaron los niveles de pérdida ósea marginal de Lagervall y Jansson (45) 3 meses después de la colocación, en el momento de la carga protésica, solo 1 (2,7%) implante del grupo estudio y 1 (3,8%) del grupo control pudieron calificarse dentro del Nivel 0 (sin pérdida ósea marginal). Los 36 (97,3 %) implantes restantes dentro del grupo de estudio con coagulopatías y los 25 (96,2 %) dentro del grupo de control cayeron dentro del Nivel 1 (pérdida de hueso marginal de  $1/3$  o menos). Cuando se evaluó un implante por paciente, ningún implante [0] en el grupo de estudio y 1 (7,7 %) en el grupo de control pudieron calificarse dentro del Nivel 0 (sin pérdida ósea marginal), mientras que 13 (100 %) en el grupo de estudio y 12 (92,3 %) en el grupo de control pudieron encuadrarse dentro del Nivel 1 ( $1/3$  o menos pérdida de hueso marginal). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La Tabla 9

muestra las tasas de supervivencia y los niveles de pérdida ósea marginal de Lagervall y Jansson <sup>(9)</sup> en comparación con los grupos de estudio y control 2 años después de la carga protésica. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al comparar todos los implantes, o al evaluar un implante por paciente.

Cuando se evaluaron los 63 implantes, se perdieron 2 (12,5%) implantes y ninguno [0] con conexión externa ( $\chi^2$   $p < 0,05$ ); asimismo, los 2 (14,3%) implantes perdidos se localizaron en la región posterior del maxilar y ninguno [0] en la región anterior del maxilar o posterior mandibular ( $\chi^2$   $p < 0,05$ ). Cuando se analizó un implante por paciente ( $n=23$ ), se establecieron diferencias en cuanto a la longitud del implante, perdiéndose 1 (25,0%) implante, de más de 12mm, y ninguno de 8-12mm ( $\chi^2$   $p < 0,05$ ). Otras variables como el tipo de coagulopatía, haber sufrido previamente una periodontitis tratada con éxito, el ancho del implante, el posicionamiento del implante con respecto a la cresta ósea, o tener un cambio de plataforma protésica no se relacionaron con la pérdida de los implantes, tanto si se valoraba toda la muestra ( $n=63$ ) o el “cluster” ( $n=26$ ). Se evaluaron las relaciones que las características del implante y el tipo de carga protésica pudieran tener sobre la pérdida de hueso marginal o la pérdida de implantes, comparando los dos grupos de estudio. Cuando se consideraron los 63 implantes colocados, al grupo de pacientes con coagulopatías se les habían colocado implantes de menor ancho, de  $3,86 \pm 0,31$  mm, en comparación con el grupo control, que fueron de  $4,11 \pm 0,45$  mm (Mann-Whitney U  $p < 0,05$ ). Por el contrario, en el grupo de estudio se colocaron implantes de mayor longitud, de  $11,35 \pm 2,09$  mm, mientras que en el grupo control fueron de  $9,54 \pm 1,53$  mm (Mann-Whitney U  $p < 0,001$ ). Cuando se consideró un implante por paciente (26 implantes seleccionados aleatoriamente), no se establecieron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con coagulopatías frente al grupo control (Mann-Whitney U N.S.), en cuanto a la pérdida ósea marginal o a la pérdida del implante. Por el contrario,

en el grupo de estudio se colocaron implantes de mayor longitud, de  $11,65 \pm 1,89$  mm, mientras que en el grupo control fueron de  $10,0 \pm 1,41$  mm (Mann-Whitney U  $p < 0,05$ ). En la Tabla 10 se muestran todas las diferentes características de los implantes y sus cargas protésicas referentes a los grupos de estudio.

## **VI. DISCUSIÓN**



Los pacientes con coagulopatías hereditarias presentan una gran aversión a los tratamientos quirúrgicos, lo que les limita a solicitar la colocación de implantes. Además, las dificultades técnicas para su colocación hacen que los odontólogos no consideren como opción este tipo de tratamiento (7). El 60% de estos pacientes se contaminaron hace años con transfusiones infectadas por el VIH y el virus de la hepatitis C. Esto ha hecho que la colocación de implantes no se haya considerado adecuada durante algún tiempo. Como resultado, solo se han publicado casos clínicos aislados, que no suelen proporcionar protocolos clínicos validables (49). Antes de los procedimientos quirúrgicos orales se recomienda aumentar el factor deficiente en un 50%, o administrar vasopresina y usar un antifibrinolítico localmente junto con otras medidas locales (7, 41, 50). De hecho, los pacientes que toman factor para la prevención parecen tener menos riesgo de sangrado en las intervenciones de cirugía oral, aunque las cirugías regenerativas por el aumento de hueso disponible se consideran contraindicadas para estos pacientes (41). Todas las medidas quirúrgicas descritas se han respetado en este estudio, que se ha realizado de forma ambulatoria, y todas las medidas siempre fueron supervisadas por un servicio de hematología especializado, pudiendo este hecho ser responsable de la reducción de la tasa de fracaso en el grupo de coagulopatías hereditarias, sin diferencias estadísticas con el grupo control.

En estos tratamientos se recomienda el diagnóstico a través de imágenes tridimensionales (tomografía computarizada), para evitar el riesgo de perforar inadvertidamente corticales (especialmente la cortical lingual), lo que puede causar sangrado severo en pacientes con coagulopatías (41). Así, se realizó el diagnóstico prequirúrgico de este estudio, aunque para poder trabajar con un protocolo validado, todas las mediciones se realizaron en ortopantomografías (45). No se encontraron diferencias significativas al comparar la pérdida ósea marginal a los 2 años entre el grupo de estudio y el grupo control, según los

criterios establecidos por Lagervall y Jansson (45). Aunque la medida en milímetros proporcionaría mayor precisión y mayor poder estadístico, la complejidad de medir la pérdida ósea marginal en radiografías panorámicas puede dificultar mediciones precisas. Por esta razón, Lagervall y Jansson (45) propusieron una escala para medir la pérdida ósea marginal, la cual fue seleccionada para este estudio porque había sido validada en publicaciones previas similares (47), y puede ser de interés para comparar estos resultados con las de otros investigadores.

Los parámetros relacionados con la pérdida de hueso marginal y la pérdida de implantes se han medido a partir de una segunda radiografía tomada en el momento de la carga protésica de los implantes, 3 meses después de su colocación. Si las radiografías se hubieran tomado un año después del implante, habría habido más tiempo para la remodelación del hueso correspondiente, y las comparaciones de pérdida ósea marginal con radiografías después de 2 años pudieran haber sido más precisas. Al ser un estudio observacional retrospectivo, el material radiográfico existente se limitó a las radiografías tomadas en el momento de la cirugía y 3 meses después, cuando se cargó la prótesis. Es de destacar que en este estudio, en las mediciones realizadas a los 2 años, el 94,6% de los implantes del grupo de coagulopatías hereditarias tenían menos de 1/3 de pérdida ósea marginal (Nivel 1), similar a la del grupo control sano (92,3%), en ambos casos similar a la media (93,6%) ya descrita en otros estudios en pacientes sanos (51). Los estudios sobre la colocación de implantes en pacientes con coagulopatías hereditarias son tan limitados que solo se han publicado casos clínicos aislados o series muy cortas limitadas en el tiempo. Estos estudios generalmente revelan el éxito de la terapia de implantes en un solo paciente. La evidencia científica es escasa y de bajo nivel, pudiéndose encontrar un total de 6 artículos publicados a lo largo de 22 años (27, 30, 52), todos ellos comunicando los resultados de un único caso clínico y teniendo en cuenta que según las imágenes clínicas

publicadas, el caso de Gornitsky y cols. (31) puede ser el mismo que el de Rosen & Gornitsky (52), con diferentes consideraciones científicas. Solo se observó un estudio prospectivo observacional reciente, a los 4 meses en 10 pacientes (21 implantes) con hemofilia A en pacientes seleccionados (23). Este estudio retrospectivo de casos y controles a 2 años sería el único de estas características publicado hasta la fecha. A pesar de que las coagulopatías hereditarias pueden aumentar el riesgo de hemorragia durante la colocación de los implantes, aún no hay certeza de que supongan una contraindicación para el éxito de los implantes, y que pudieran fracasar por este tipo de patologías. Se ha publicado que es preferible evitar tratamientos consistentes en elevaciones de seno maxilar e injertos óseos, ya que estas terapias quirúrgicas aumentan considerablemente el riesgo de hemorragia (41, 43). No obstante, algunos estudios clínicos publicados han utilizado estos procedimientos quirúrgicos en pacientes con Hemofilia B y Hemofilia A sin que se observaran complicaciones postoperatorias durante el período de seguimiento de los casos. (41, 43). Ni en este estudio, ni en la serie de 21 implantes en 10 pacientes publicada por Gatti y cols. (23) se utilizaron estas técnicas en pacientes con coagulopatías hereditarias.

Este estudio observacional retrospectivo incluye en su grupo de estudio a pacientes que habían sido infectados por el VIH y/o el virus de la hepatitis C. La presencia de estas enfermedades concomitantes puede complicar el postoperatorio del paciente, siendo otro de los factores a tener en cuenta en la cirugía de implantes en pacientes con coagulopatías hereditarias. Castellanos-Cosano y cols. (30), publicaron un caso de un paciente con hemofilia A severa, VIH y hepatitis C, en el que se rehabilitaron con éxito los sectores edéntulos del maxilar inferior mediante prótesis sobre implantes. En este estudio, ser VIH o hepatitis C positivo no afectó de ninguna manera la pérdida de hueso marginal o la pérdida del implante, al igual que en otras series publicadas, en las que los implantes

colocados en pacientes con VIH tenían una tasa de supervivencia del 98,3% después de 6 años (49). Aunque los resultados del estudio pueden estar distorsionados por el efecto de estas graves infecciones, los resultados obtenidos refuerzan el significado clínico de estos resultados, en un entorno más cercano a la realidad clínica de estos pacientes. A pesar del protocolo hemostático utilizado, en un caso la enfermedad de von-Willebrand provocó un hematoma durante la colocación de 2 implantes, que fueron precisamente los que se perdieron, tras ser cargados, durante los 2 años transcurridos entre la segunda prueba radiográfica y la tercera. El control de la hemorragia se considera de gran interés, no sólo por su importancia para la salud del paciente, sino también por la viabilidad a largo plazo de los implantes. En el protocolo desarrollado en este estudio se utilizó una terapia antifibrinolítica sistémica y local. Se requieren más estudios para poder extraer conclusiones sobre su nivel de eficacia en estas cirugías (35). En un estudio previo de Franchini y cols. (53) pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1 fueron tratados con implantes, administrándoseles desmopresina 0,3 mg/kg 1 hora antes de la intervención, consiguiéndose un 30-50% de los valores normales del factor. El sangrado postoperatorio solo ocurrió en un paciente (14%), situación similar a la de este estudio. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1 parece seguro colocar implantes dentales después de un tratamiento con desmopresina. Para enfermedades más graves, o en caso de contraindicación de la desmopresina, puede ser necesaria la transfusión de plaquetas (54).

En la única serie publicada, Gatti y cols. (23) describen 3 casos de hemorragia postoperatoria, los cuales fueron controlados con el protocolo descrito en este estudio, mientras que en el presente trabajo solo 1 paciente sufrió este accidente. En el estudio mencionado (23), diseñado para 4 meses, no se describe pérdida de implantes, como ocurrió en este trabajo durante un período similar, provocando la pérdida posterior de los

implantes afectados por el hematoma postoperatorio. Una vez más, es importante el seguimiento de estos pacientes a lo largo de los años, ya que, aunque la supervivencia de este estudio a los 3 meses fue del 100%, en el grupo con coagulopatías hereditarias tras 2 años de carga protésica se reveló una supervivencia del 94,6%. la cual es ligeramente inferior a la publicada por Jamcoski y cols. (51) en pacientes sin coagulopatías tratadas con implantes con superficies hidrofóbicas (97,87%), en los que el período de monitorización fue mucho más largo (5 años) que el período de este estudio. En cualquier caso, debido al número limitado de casos, y al hecho de que los únicos 2 implantes perdidos fueron del mismo paciente, hasta que no se realicen estudios a más largo plazo, no se deberían sacar conclusiones más específicas. Aunque en este estudio a los pacientes con coagulopatías hereditarias se les colocaron implantes más largos y estrechos que los del grupo control, no parece que estas circunstancias trabajaran a favor o en contra de la pérdida de los implantes. Es de destacar que se utilizó la conexión protésica externa en un número importante de restauraciones, y que los 2 implantes perdidos en el paciente afectado por la enfermedad de von-Willebrand tenían una conexión protésica externa. Si bien existen estudios que demuestran las ventajas de una conexión interna frente a la conexión externa, sobre todo si es a través de un cono Morse (55), debido a las limitaciones de la muestra, no se piensa que este estudio pueda ser concluyente en cuanto a la elección de una conexión u otra en pacientes con coagulopatías hereditarias.

Se puede concluir que tanto la pérdida ósea marginal como la tasa de supervivencia de los implantes a los 2 años son similares en pacientes con coagulopatías hereditarias y en pacientes del grupo control sano. Los pacientes con coagulopatías hereditarias (en particular los que padecían enfermedad de von-Willebrand) son los únicos que perdieron los implantes de manera diferida y en relación con un proceso hemorrágico, si bien, la pérdida de hueso marginal a los 2 años de este grupo sería similar a la del grupo control.

Por ello, es necesario el estricto cumplimiento de los protocolos hematológicos establecidos. Son necesarios más estudios con más casos clínicos y períodos de seguimiento más prolongados; hasta entonces, y amparados por estos resultados, se opina que los implantes se pueden colocar en pacientes con coagulopatías hereditarias (hemofilia A y enfermedad de von-Willebrand). En las mismas condiciones clínicas, los resultados pueden ser similares a los obtenidos con pacientes sanos. No obstante, los odontólogos deben ser muy meticulosos a la hora de optar por la rehabilitación con implantes en pacientes con coagulopatías hereditarias, y realizar siempre una consulta previa con los servicios de hematología para establecer los protocolos de actuación adecuados.

## **VII. CONCLUSIONES**

- 1) En relación con el objetivo 1: A la luz de los resultados del presente estudio, la pérdida de hueso marginal y la tasa de supervivencia de los implantes a los 2 años es similar en los pacientes con coagulopatías hereditarias estudiados (hemofilia A y enfermedad de von-Willebrand) y en los del grupo control que no las padecen, sin que existan diferencias entre ambos.
- 2) En relación con el objetivo 2: Aunque solo se perdieron 2 implantes en un paciente con enfermedad de von Willebrand en relación con la aparición de un hematoma, según los resultados de este estudio, no existe relación entre el padecimiento de una coagulopatía hereditaria (hemofilia A y enfermedad de von-Willebrand) y la aparición de complicaciones en la terapia implantológica.
- 3) En relación con el objetivo 3: Según estos resultados, el tipo de coagulopatía, el haber padecido una enfermedad infecciosa concomitante (VIH, hepatitis C), la anchura del implante, su posicionamiento respecto a la cresta ósea, el cambio de plataforma o el tipo de conexión protésica no condicionan la pérdida ósea marginal o la tasa de supervivencia de los implantes.
- 4) Conclusión general: Ante la escasez de bibliografía de alto grado de evidencia, y a pesar de los resultados del presente estudio (el de mayor nivel de evidencia de los publicados hasta la fecha), se deben extremar las precauciones en el tratamiento de pacientes con coagulopatías hereditarias, mediante el desarrollo de un protocolo hematológico-quirúrgico previo, consensuado con las unidades de Hematología especializadas.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arrieta-Blanco JJ, Oñate-Sánchez R, Martínez-López F, Oñate-Cabrerizo D, Cabrerizo-Merino M del C. Inherited, congenital and acquired disorders by hemostasis (vascular, platelet & plasmatic phases) with repercussions in the therapeutic oral sphere. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:e280-288.
2. Zaliuniene R, Peciuliene V, Brukiene V, Aleksejuniene J. Hemophilia and oral health. *Stomatologija*. 2014;16:127-31.
3. Segna E, Artoni A, Sacco R, Gianni AB. Oral Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;75:256-9.
4. Horava SD, Peppas NA. Recent advances in hemophilia B therapy. *Drug Deliv Transl Res*. 2017;7:359-71.
5. Bajkin BV, Rajic NV, Vujkov SB. Dental extraction in a hemophilia patient without factor replacement therapy: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2012;70:2276-7.
6. Liras A, Romeu L. Dental management of patients with haemophilia in the era of recombinant treatments: Increased efficacy and decreased clinical risk. *BMJ Case Rep*. 2019;12. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064389392&doi=10.1136%2fbcr-2018-227974&partnerID=40&md5=e4337a7500c90f217778bf3e8368e25a>
7. Anderson J, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J*. 2013;215:497-504.
8. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
9. Ak G, Baskirt E, Kurklu E, Koray M, Tanyeri H, Zulfikar B. The Evaluation of Fibrin Sealants and Tissue Adhesives in Oral Surgery Among Patients with Bleeding Disorders. *Turk J Hematol*. 2012;29:40-7.
10. Kazancioglu H, Cakir O, Ak G, Zulfikar B. The Effectiveness of a New Hemostatic Agent (Ankaferd Blood Stopper) for the Control of Bleeding following Tooth Extraction in Hemophilia: A Controlled Clinical Trial. *Turk J Hematol*. 2013;30:19-24.
11. Nuvvula S, Gaddam KR, Kamatham R. Efficacy of tranexamic acid mouthwash as an alternative for factor replacement in gingival bleeding during dental scaling in cases of hemophilia: A randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent*. 2014;5:49-53.
12. Cocero N, Pucci F, Messina M, Pollio B, Mozzati M, Bergamasco L. Autologous plasma rich in growth factors in the prevention of severe bleeding after teeth extractions in patients with bleeding disorders: a controlled comparison with fibrin glue. *Blood Transfus Trasfus Sangue*. 2015;13:287-94.

13. Yagyuu T, Furukawa S, Zaizen M, Yata S, Imada M, Nogami K, et al. Peri-operative hemostatic management of tooth extraction in patients with hemophilia A, with and without inhibitors, receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2022; Disponible en:<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85138746747&doi=10.1111%2fhae.14667&partnerID=40&md5=501544f60b91cbadf8e855c88e0e27df>.
14. Goldmann G, Berens C, Marquardt N, Reich R, Oldenburg J, Wenghoefer M. No increased bleeding risk for oral surgery in patients with severe congenital bleeding disorders due to intense perioperative management. *Oral Maxillofac Surg*. 2015;19:195-200.
15. Peisker A, Raschke GF, Schultze-Mosgau S. Management of dental extraction in patients with haemophilia A and B: A report of 58 extractions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:e55-60.
16. Givol N, Hirschhorn A, Lubetsky A, Bashari D, Kenet G. Oral surgery-associated postoperative bleeding in haemophilia patients - a tertiary centre's two decade experience. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2015;21:234-40.
17. Rasaratnam L, Chowdary P, Pollard D, Subel B, Harrington C, Darbar UR. Risk-based management of dental procedures in patients with inherited bleeding disorders: Development of a Dental Bleeding Risk Assessment and Treatment Tool (DeBRATT). *Haemophilia*. 2017;23:247-54.
18. Hsieh JT, Klein K, Batstone M. Ten-year study of postoperative complications following dental extractions in patients with inherited bleeding disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46:1147-50.
19. Lewandowski B, Wojnar J, Brodowski R, Mucha M, Czenczek-Lewandowska E, Brzęcka D. Dental extractions in patients with mild hemophilia A and hemophilia B and von Willebrand disease without clotting factor supplementation. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128:488-90.
20. Ramos EA, Diamante M, Caruso D, Muiño JM, Baques A, Antonelli LB, et al. Outpatient minor oral surgery in patients with hemophilia: A case series of 23 patients. *J Clin Exp Dent*. 2019;11:e395-9.
21. Yagyuu T, Yata S, Imada M, Funayama N, Imai Y, Yada K, et al. Risk factors for post-extraction bleeding in patients with haemophilia: a retrospective cohort study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59:341-6.
22. Champagne PA, Bourassa M, Desjardins MP, Cloutier S, Demers C, Singbo NU, et al. Post-procedural bleeding rate and haemostatic treatment use for dental procedures before and after the implementation of a standardized protocol for people with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2022;28:806-13.
23. Gatti PC, Parreira M, Gutierrez Fillol A, Gualtieri A, Puia SA. Prospective observational study on the clinical behaviour of dental implants in patients with haemophilia. Preliminary results. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022;60:157-61.

24. Kumar S, Charllu AP, Chacko R, Porinchu J. Spontaneous bone regeneration in a large haemophilic pseudotumour of mandible. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85051384971&doi=10.1136%2fbcr-2018-226088&partnerID=40&md5=c6b43836ef115d2e2d0be436177daf9c>
25. Passarelli PC, De Angelis P, Pasquantonio G, Manicone PF, Verdugo F, D'Addona A. Management of Single Uncomplicated Dental Extractions and Postoperative Bleeding Evaluation in Patients With Factor V Deficiency: A Local Antihemorrhagic Approach. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018;76:2280-3.
26. Passarelli PC, Pasquantonio G, D'Addona A. Management of Surgical Third Lower Molar Extraction and Postoperative Progress in Patients With Factor VII Deficiency: A Clinical Protocol and Focus on This Rare Pathologic Entity. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:2070.e1-2070.e4.
27. Calvo-Guirado JL, Romanos GE, Delgado-Ruiz RA. Infected tooth extraction, bone grafting, immediate implant placement and immediate temporary crown insertion in a patient with severe type-b hemophilia. *BMJ Case Rep.* 2019;12. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85063337817&doi=10.1136%2fbcr-2019-229204&partnerID=40&md5=39778c3ab34ee1b3e7ed2c673bf71037>
28. Fénelon M, Castet S, Fricain JC, Catros S. Guided Implant Surgery to Reduce Morbidity in Von Willebrand Disease Patients: A Case Report. *Open Dent J.* 2018;12:80-6.
29. Kang M, Kang P. Dental Implant Therapy on a Patient With von Willebrand Disease: A Case Study. *Implant Dent.* 2018;27:599-601.
30. Castellanos-Cosano L, Núñez-Vázquez RJ, Segura-Egea JJ, Torres-Lagares D, Corcuera-Flores JR, Machuca-Portillo G. Protocol for oral implant rehabilitation in a hemophilic HIV-positive patient with type C hepatitis. *Implant Dent.* 2014;23:622-5.
31. Gornitsky M, Hammouda W, Rosen H. Rehabilitation of a hemophiliac with implants: a medical perspective and case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:592-7.
32. Kwon AY, Huh KH, Yi WJ, Symkhampha K, Heo MS, Lee SS, et al. Haemophilic pseudotumour in two parts of the maxilla: case report. *Dento Maxillo Facial Radiol.* 2016;45:20150440.
33. Thronson RR, Baker D, Kennedy P, McDaniel K. Pseudotumor of hemophilia in the mandible of a patient with hemophilia A. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113:229-33.
34. Yoshitake Y, Nakayama H, Takamune Y, Yasunaga M, Hiraki A, Shinohara M. Haemophilic pseudotumour of the mandible in a 5-year-old patient. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:120-3.

35. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD011385.
36. Tijanić I, Vučić M, Mačukanović-Golubović L, Marjanović G, Burić N, Tijanić M. Preparation of patients with hemophilia A for oral surgery. *Acta Stomatol Naissi.* 2015;31:1486-92.
37. Bajkin B, Dougall A. Current state of play regarding dental extractions in patients with haemophilia: Consensus or evidence-based practice? A review of the literature. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2020;26:183-99.
38. Peisker A, Kentouche K, Raschke GF, Schultze-Mosgau S. Management of third molar removal with doses of native plasma-derived factor IX (Octanine) and local measures in a female patient with severe hemophilia B: A case report. *Quintessence Int.* 2014;45:239-43.
39. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaërt M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93:247-50.
40. de Azevedo Kinalski M, Sarkis-Onofre R, dos Santos MBF. Inherited bleeding disorders in oral procedures. Assessment of prophylactic and therapeutic protocols: a scoping review. *Aust Dent J.* 2021;66:150-8.
41. Hewson ID, Daly J, Hallett KB, Liberali SA, Scott CLM, Spaile G, et al. Consensus statement by hospital-based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. *Aust Dent J.* 2011;56:221-6.
42. Laino L, Cicciù M, Fiorillo L, Crimi S, Bianchi A, Amoroso G, et al. Surgical risk on patients with coagulopathies: Guidelines on hemophiliac patients for oro-maxillofacial surgery. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85065049322&doi=10.3390%2fijerph16081386&partnerID=40&md5=2476ab3b3b64116984382d5ded567a06>
43. Donos N, Calciolari E. Dental implants in patients affected by systemic diseases. *Br Dent J.* 2014;217:425-30.
44. Kang J, Han JK, Ahn Y, Chae SC, Kim YJ, Chae IH, et al. Third-Generation P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in East Asian Acute Myocardial Infarction Patients: A Nationwide Prospective Multicentre Study. *Thromb Haemost.* 2018;118:591-600.
45. Lagervall M, Jansson LE. Treatment outcome in patients with peri-implantitis in a periodontal clinic: a retrospective study. *J Periodontol.* 2013;84:1365-73.
46. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol.* 1972;43:38.
47. Corcuera-Flores JR, Alonso-Domínguez AM, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D,

Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G. Relationship Between Osteoporosis and Marginal Bone Loss in Osseointegrated Implants: A 2-Year Retrospective Study. *J Periodontol*. 2016;87:14-20.

48. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2009;15:639-58.

49. Gay-Escoda C, Perez-Alvarez D, Camps-Font O, Figueiredo R. Long-term outcomes of oral rehabilitation with dental implants in HIV-positive patients: A retrospective case series. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21:E385-91.

50. Machuca-Portillo G, Cabrerizo-Merino C, Cutando-Soriano A, Giménez-Prats MJ, Silvestre-Donat FJ, Tomás-Carmona I. Consensus report of the XI Congress of the Spanish Society of Odontology for the handicapped and special patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:e495-499.

51. Jamcoski VH, Cartelli CA, Bernardes SR, Trojan LC, de Moura MB, Thomé G. Retrospective Multivariate Clinical Analysis of 2707 Dental Implants with Hydrophilic and Hydrophobic Surfaces: Survival Rates after Up to 5 Years. *J Long Term Eff Med Implants*. 2022;32:65-71.

52. Rosen H, Gornitsky M. Cementable implant-supported prosthesis, serial extraction, and serial implant installation: case report. *Implant Dent*. 2004;13:322-7.

53. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2005;11:504-9.

54. Valera MC, Kemoun P, Cousty S, Sie P, Payrastre B. Inherited platelet disorders and oral health. *J Oral Pathol Med*. 2013;42:115-24.

55. Vetromilla BM, Brondani LP, Pereira-Cenci T, Bergoli CD. Influence of different implant-abutment connection designs on the mechanical and biological behavior of single-tooth implants in the maxillary esthetic zone: A systematic review. *J Prosthet Dent*. 2019;121:398-403.e3.

## IX. TABLAS

Cronología	Idioma	Bases de datos	Revistas	Contenido	Tipología
10 años	Inglés	PUBMED MEDLINE	Dentales	Relación con pregunta PICO	Ensayo clínico
	Español	SCOPUS	Hematológicas	Relación intrínseca con la búsqueda	Estudio observacional
		Web of Science		Relación con objetivo de la revisión	Ensayo clínico aleatorizado controlado
				Alta calidad según criterios de ficha de lectura crítica	Estudio de cohortes
					Series de casos
					Estudio de casos y controles
					Reporte de caso
					Estudio clínico
					Estudio comparativo
					Estudio clínico controlado

**Tabla 1:** Criterios de inclusión.

P	I	C	O
Blood Coagulation Disorders, Inherited *	Hemostatics *	Placebos *	Postoperative Hemorrhage *
Hemophilia a *	Antifibrinolytic Agents *	Usual Care	Death*
Hemophilia b *	Tranexamic Acid *	No intervention	Hemorrhage *
Von Willebrand's disease *	Aminocaproic Acid		Bleeding from mouth
Haemophilia	Blood Coagulation Factors*		Bleeding
Surgery Oral *	Antihemorrhagics		Adverse event
Oral Surgical procedures *	Desmopressin		
Dental Implants *	Plasma transfusion		
Tooth Extraction*			
Periodontal surgery			
Dental procedure			
Dental Extraction			
Dentoalveolar surgery			

**Tabla 2:** Términos usados en la búsqueda bibliográfica.

P: Pacientes que padezcan Hemofilia o enfermedad de von Willebrand y en quienes se haya realizado procedimientos de cirugía oral o procedimientos dentales complejos

I: protocolos hemostáticos tanto sistémicos como locales

O: Sangrado postoperatorio o hemorragias.

\* *Términos MESH*



AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	Nº PACIENTES	COAGULOPATÍA/Nº	PROCEDIMIENTO DENTAL	PROTOCOLO HEMATOLÓGICO PRETRATAMIENTO	PROTOCOLO HEMATOLÓGICO POSTRATAMIENTO	EVALUACIÓN HEMORRAGIA	RESULTADOS
Ak G. et al.2012 doi: 10.5505/tjh.2012.07769.	Ensayo clínico	21	Hemofilifa A severa/ 5	44 exodoncias	12 h. antes Tranexámico	Gel de fibrina (Tissel)		Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron en sólo cuatro de los 21 pacientes.
			Hemofilifa A moderada/ 7					
			Hemofilifa A leve/ 3	2 curetajes	Concentrado del factor 2 horas antes del tratamiento dental.	Adhesivo tisular (Epiglu)		
			Hemofilifa B / 1					
			VW / 5					
Kazancıoğlu et al. 2013 doi: 10.4274/tjh.2012.0036.	Ensayo clínico controlado	27	hemofilifa A (leve y moderada)	57 exodoncias	Preoperativo:Reemplazo del factor VIII 1 hora antes del tratamiento dental, a las 3h y a las 6h tras la cirugía.Ácido tranexámico v.o 12 horas antes y 30 mg/kg/día durante 5-7 días. Postoperativo: tranexámico 5-7 días 3/4 veces día; reemplazo de factorVII y factor IX a las 8 / 12 h	El ABS se aplicó tópicamente mediante pulverización homogénea a alta presión en la cavidad. Si persistía la exudación, se aplicaban tópicamente dosis adicionales de ABS. En el grupo control, la hemostasia local se logró mediante taponamiento directo con gasa.	Un investigador que desconocía el tratamiento midió la duración del sangrado en segundos, desde el momento en que comenzó el sangrado hasta el cese del flujo libre de sangre desde el exterior de la cavidad, utilizando un cronómetro digital.	La duración del sangrado fue menor en aquellos pacientes en los que se aplicó ABS (70 vs. 101 seg) (p=0.002). Se observó que el ABS conseguía de manera efectiva la hemostasia.
Nuvvula S., et al. 2014 doi: 10.4103/0976-237X.128663	Ensayo clínico controlado aleatorizado	19	Hemofilifa A /12	Raspado ultrasónico	Grupo control: Transfusión intravenosa del concentrado de factor requerido según la dosis calculada para aumentar la concentración de factor alrededor del 20-25 % (dependiendo de el tipo de trastorno hemorrágico)	Enjuague bucal recién preparado disolviendo un paquete de polvo en 10 ml de agua destilada (enjuague bucal al 5% TA) , 4 veces al día (mañana, tarde, noche y noche) durante 5 días manteniendo la solución en la boca durante 2 min y luego expectorar.	Registros de los episodios de sangrado gingival por el área ( cuadrante y lado) de sangrado en los cuadrantes y el uso de enjuague bucal en libro de registro	La diferencia en las puntuaciones entre las mitades derecha e izquierda no fue estadísticamente significativa (P = 0,84). 2 con sangrado no controlado requerían reemplazo de factor . De los 19 participantes que completaron el estudio, siete no informaron sangrado , mientras que cuatro informaron sangrado en ambos. Cinco informaron sangrado solo en CTR(control) y tres solo en ETR (experimental), pero no hubo requerimiento de reemplazo de factor adicional en ninguno de los regimenes.
			Hemofilifa B/7					

**Tabla 3:** Artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica (I).

Peisker et al. 2014 doi: 10.4317/medoral.19191.	Serie de casos	15	Hemofilia A/11  Hemofilia B/4	58 exodoncias	Reemplazo del factor mediante concentrado de factor recombinante o derivado del plasma 30 min antes. Ácido tranexámico 20 mg/kg/8 horas durante 7 días	Gasas con ácido tranexámico. Oxigelulosa (Tabotamp) Lámina de colágeno (Lyostypt). Gel de fibrina (Tissucol). Sutura reabsorbible (Vicryl ).		2 pacientes presentaron sangrados postoperatorios, de los cuales en uno se requirió concentrado del factor y en el otro caso se produjo epistaxis. un sangrado se produjo 5 días después de la intervención. Media de hospitalización de pacientes 6 días.
Givol et al. 2015 doi: 10.1111/hae.12573	Serie de casos retrospectivo	124	Hemofilia A severa / 70 Hemofilia A moderada/ 6 Hemofilia A leve/ 18 Hemofilia B severa/ 15 Hemofilia B moderada/ 9 Hemofilia B leve/ 1 Von Willebrand/ 5	1968 Procedimientos dentales 880 de alto riesgo: procedimientos quirúrgicos, exodoncias, bloqueo del nervio alveolar inferior y elevación de colgajos 1088 de bajo riesgo: obturaciones, endodoncias y ortodoncia	Concentrado del factor 1-2 horas antes del tratamiento dental. Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico y ácido épsilon aminocaproico) y/o desmopresina	Sutura de seda Gasas con ácido tranexámico. Gel de fibrina	El sangrado se definió como sangrado excesivo durante o dentro de los 20 días posteriores al procedimiento dental, según lo informado en los registros médicos. Discriminamos entre el sangrado que puede controlarse con medidas quirúrgicas locales y el sangrado que requiere intervenciones sistémicas posteriores al procedimiento, según una revisión y recomendaciones actualizadas recientemente .	De los 880 tratamientos de alto riesgo se produjo sangrado en 35 ( P = 0.055) De los 1088 de bajo riesgo se produjo sangrado en 5. Estos pacientes pueden ser tratados de forma segura aplicando una cuidadosa hemostasia, mediante gel de fibrina, terapia sistémica y reemplazo del factor dependiendo del riesgo del tratamiento y del riesgo de sangrado del paciente.
Cocero et al. 2015 doi: 10.2450/2014.0124-14	Ensayo clínico controlado.	120	Hemofilia A severa /15 Hemofilia A moderada /12 Hemofilia A leve/ 20 Hemofilia B severa/ 3 Hemofilia B moderada/ 3 Hemofilia B leve/ 5 VW severa /2 VW moderada /10  VW leve /41	Hemofilia A 70 extracciones (20 3ª molares) Hemofilia B 17 extracciones (6 3ª molares) VW 97 extracciones (39 3ª molares)	Ácido tranexámico 25 mg/kg/8 horas hasta días Desmopresina 1 dosis 0.3 µg/kg subcutáneo 30-60 min previo a la cirugía (si trastorno leve) Factor recombinante o derivado del plasma ( si trastorno severo)	Sutura seda 4/0.  Gel de fibrina (Tissel)  Plasma autólogo rico en factores de crecimiento PRGF.  Los enjuagues bucales enérgicos debían evitarse ya que podían disolver el coágulo y quitar el gel hemostático (ya sea PRGF o FG), colocado para proteger la herida. Se permitió que los enjuagues bucales suaves se esparcieran y tragan el agente antifibrinolítico.	Hemorragias secundarias graves, definidas como pérdida de sangre no manejable por el paciente, que continuó en los días posteriores a la extracción y requirió una nueva intervención por parte del cirujano para eliminar el coágulo necrótico acumulado y volver a sellar la herida.	En el grupo donde se aplicó gel de fibrina se produjo un 5% de sangrado postoperatorio y en el grupo PRGF un 3,3%.  Los resultados muestran que el PRGF funciona igual que el gel de fibrina como medida hemostática local, y, además, tiene un origen autólogo y no necesita medidas sistémicas adicionales cuando ocurren sangrados (p<0.05)  Acelera la cicatrización de heridas y la reparación de tejidos

**Tabla 4:** Artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica (II).

Goldmann G, et al. 2015 doi: 10.1007/s10006-014-0476-z.	Estudio retrospectivo de casos y controles.	66	Hemofilia A severa / 22	20 extracciones	Reemplazo del factor deficitario mediante concentrado del factor para conseguir un nivel en plasma >50%.	Conos de colágeno (Tabotamp), ácido tranexámico o gel de fibrina si necesario. Sutura reabsorbible (Vycri) en 52 pacientes. Sutura no reabsorbible Suturamid en 17 pacientes.	Los elementos analizados fueron los tasas de complicaciones hemorrágicas, la tasa de aplicación de agentes hemostáticos locales, la duración de la cirugía y la duración de la estancia en el hospital.	No hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de sangrado postoperatorio ni de tiempo de tratamiento. Riesgo de sangrado postoperatorio grupo de estudio (2.9%), grupo control (1.4%) Se observa un mayor uso de gentes hemostáticos locales en el grupo de pacientes con trastornos hemorrágicos congénitos que los del grupo de control..(p<0.001)
			Hemofilia A moderada / 8	38 osteotomías				
			Hemofilia A leve / 14	6 apicectomías				
			Hemofilia B severa / 4	5 fracturas óseas y drenaje de abscesos				
			Hemofilia B leve / 2	3 incisión submucosa				
			VW Tipo I : 6	3 extirpaciones e quiste				
			VW Tipo II: 6	5 curetajes				
				1 extirpación de mucocelo				
			VW Tipo II: 6	1 extirpación de torus mandibular				
				1 remodelación ósea				
VW Tipo III: 4	1 remoción de placa de osteosíntesis							
	1 extracción de corona							
	1 tratamiento restaurador							
Rasaratnam et al. 2017 doi: 10.1111/hae.13122.	Prueba Diagnóstica	30	Coagulopatías hereditarias	32 exodoncias	Desmopresina (DDAVP), concentrados de factor de coagulación o plaquetas en transfusión. En los procedimientos sin riesgo de sangrado, el 55,6% (20/36) se cubrieron con tratamiento hemostático cuando no estaba indicado. En los procedimientos con bajo riesgo de sangrado, el 63,4% (52/82) estaban sobretatados desde el punto de vista hemostático, especialmente en aquellos con trastornos hemorrágicos leves. En la categoría de riesgo moderado, el 100% (72/72) recibió un tratamiento adecuado y ningún paciente fue sobretatado.El grupo con mayor riesgo de sangrado fueron los pacientes sometidos a procedimientos altamente invasivos con trastornos hemorrágicos moderados o graves, que requerían terapia hemostática y terapia antifibrinolítica durante un período prolongado	Todos los pacientes recibieron tratamiento antifibrinolítico dual con tranexámico y enjuague bucal.	Las extracciones dentales y procedimientos quirúrgicos en pacientes con trastorno hemorrágico se consideran que conllevan un alto riesgo de hemorragia y muestran la necesidad de tratamiento hemostático prolongado y de los antifibrinolíticos duales para prevenir el sangrado y complicaciones	
Hsieh et al. 2017 doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.016.	Serie casos retrospectivo	45	Hemofilia A severa / 2	53 exodoncias	Administración previa intravenosa del factor o desmopresina. Sustitución FVIII 3 veces/semana (2 pacientes con Hemofilia A severa) Administración postoperatoria de factor o desmopresina	agentes hemostáticos locales (Gelfoam, Surgicel, Floseal)		Las extracciones de un solo diente parecieron tener tasas de sangrado postoperatorio similares a las extracciones de múltiples dientes P = 0,66 En comparación los pacientes de hemofilia A leve con los pacientes de hemofilia A grave o hemofilia B leve tenían 2,4 veces más probabilidades de sufrir hemorragia postoperatoria. 10 extracciones tuvieron sangrado postoperatorio que requirió reemplazo adicional de factor intravenoso o desmopresina. Los pacientes con agentes hemostáticos colocados en el alvéolo tenían 2,68 veces más probabilidades de tener hemorragias postoperatorias que los que no lo tenían no significativa (P = 0,19).
			Hemofilia A moderada / 18					
			Hemofilia B moderada/ 9					
			von Willebrand tipo I /13					
			von Willebrand tipo II /3					

**Tabla 5:** Artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica (III).

Lewandoski et al. 2018 doi: 10.20452/pamw.4298.	Serie casos retrospectivo	19	Hemofilia A moderada/12  Hemofilia B moderada /5  Von Willebrand tipo 1/2	Exodoncias de dientes con caries y con enfermedad periodontal	Sin suplemento del factor deficiente previo a la cirugía. Transfusión ácido tranexámico 30 min previo cirugía (25mg/kg de peso)	Apósito local alveolar (TachoComb) Via oral ácido tranexámico hasta curación de la herida.	La eficacia del procedimiento se evaluó según una escala de 3 grados de gravedad del sangrado secundario. En el sangrado leve ( <b>grado I</b> ), solo hubo un <u>ligero drenaje debajo del coágulo</u> , que generalmente se resolvió espontáneamente o bajo presión y no requirió vendaje adicional. El sangrado moderado (grado II) se diagnosticó cuando el volumen del coágulo aumentó significativamente, el coágulo se volvió lábil, se <u>desprendió de la base y provocó un sangrado</u> que requirió una nueva aplicación de vendaje local. Se consideró <b>grave (grado III)</b> sangrado que requirió al <u>menos 2 vendajes locales del alvéolo y suplementos de factor de coagulación</u> .	De los 19 pacientes que se prepararon para la extracción dental solo mediante la combinación de vendaje local (TachoComb) con terapia antifibrinolítica, se produjo sangrado secundario en 3 individuos (15,7 %): 2 pacientes con hemofilia A y 1 paciente con hemofilia B. El uso TachoComb en combinación con la terapia con ácido tranexámico previno eficazmente el sangrado secundario. El 84,3% de los pacientes consiguieron la hemostasia local después de la extracción dentaria sin la implementación de la terapia de sustitución
Ramos EA, et al. 2019 doi: 10.4317/jced.55506	Serie casos retrospectivo	23	Hemofilia A severa /17  Hemofilia A moderada/2  hemofilia B severa/2  hemofilia A + Von Willebrand/1	112 exodoncias	Preoperatorio con pruebas para dosificación y detección de factor VIII/ IX y de inhibidores. Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico de forma ambulatoria, en un entorno hospitalario y bajo anestesia local. Factor VIII (ADVATE®, Koate®, Kogenate®, Xyntha®) o concentrados IX (Berinin®, Immunine) se administraron aproximadamente treinta minutos antes de la infiltración anestésica para mantener los niveles de factor por encima del 60%  Después de la cirugía, dosis de factor VIII o IX durante 72 horas calculadas en cada individuo para mantener la niveles de factor por encima del 30% durante el período postoperatorio y 2 gramos de ácido tranexámico por vía oral cada 6/8 horas durante 72 horas	No se utilizaron agentes hemostáticos locales. Se usaron suturas absorbibles 3.0.		Sin complicaciones intraoperatorias en un paciente con HB severa al séptimo día, un sangrado menor postoperatorio que no asistió a los controles postoperatorios de administración del actor. El sangrado fue controlado por hemostasia local y con gasas empapadas en ácido tranexámico y administrando 2.400 UI de FIX cada 24 horas en 48 h.
Yagyu et al. 2021 doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.121.	Serie casos retrospectivo	55	hemofilia A severa/20 hemofilia A moderada/15 hemofilia A leve/13  hemofilia B severa/7  hemofilia B moderada/2  hemofilia B leve/2	151 exodoncias	<b>Detectar la presencia de inhibidores</b> (anticuerpos anti-FVIII o factor IX (FIX)) antes de cualquier cirugía. <b>Administración de un agente antifibrinolítico oral</b> (20 mg/kg) cada ocho horas desde dos horas antes de la extracción del diente y continuando hasta siete días después de la extracción. <b>Concentrados de factor de coagulación alrededor de 1 h</b> antes de la extracción para aumentar la actividad de FVIII (o FIX) al nivel normal de 80 a 100 UI/dl. Se mantiene un nivel mínimo de factor (nivel mínimo de factor medido inmediatamente antes de la siguiente inyección en bolo) de 60 a 80 I/U/dl durante tres días después de la cirugía, y se administran <b>concentrados de factor de coagulación antes de retirar las suturas</b> hasta alcanzar un nivel máximo de 20 a 40 UI/dl.	Hemostáticos reabsorbibles como esponja de gelatina, celulosa oxidada y/o pegamento de fibrina, y se aplica una férula bucal durante siete días después de la extracción	Sangrado que no puede ser detenido mordiendo una gasa y eso requiere de atención médica y tratamiento entre 30 min y 14 días después de la extracción.	Se observó sangrado post-extracción en 9/55 pacientes (16,3%), 10/84 intervenciones (11,9%) y 12/151 extracciones (7,9%). No hubo asociación significativa entre el sangrado y el número de dientes extraídos/intervención (p = 0,40)

**Tabla 6:** Artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica (IV).

Yagyu et al. 2022 doi: 10.1111/hae.14667.	Ensayo clínico	17	Hemofilia A sin inhibidor/13	29 exodoncias	<u>sin factor inhibido.</u> El manejo hemostático se realizó de acuerdo con la <u>guía para el tratamiento hemostático de pacientes con hemofilia de la Sociedad Japonesa de Trombosis y Hemostasia</u> . Administración concentrado de FVIII de 40 a 50 UI/kg 3 h antes de la extracción del diente. Se determinaron transfusiones adicionales según el riesgo de sangrado local estimado relacionado con la intervención y los resultados de la TC y la CFT (firmeza del coágulo). Se mantuvo un nivel mínimo de FVIII de 60/80 UI/dl durante 1/2 días después de la intervención si se estimaba que la intervención tenía un alto riesgo de hemorragia local.	El alvéolo de extracción se llenó con un hemostático absorbible, que incluyó una esponja de gelatina, celulosa oxidada y/o pegamento de fibrina, y se usó una férula bucal hecha a medida de forma continua durante 7 días después de la intervención, retirándose solo para el cuidado bucal, si no era incómodo	Sangrado que no puede ser detenido mordiendo una gasa y eso requiere de atención médica y tratamiento entre 30 min y 14 días después de la extracción.	Sin sangrado post-extracción ni eventos trombóticos. El reemplazo de factor fue significativamente mayor en intervenciones con alto riesgo que en aquellas con bajo riesgo de sangrado local (p = 0,03).
			Hemofilia A con inhibidor/4		<u>Con factor inhibido:</u> FVIIa recombinante (rFVIIa) a una dosis de 90 mg/kg aproximadamente 1 h antes de la intervención, seguido de una dosis adicional de 90 mg/kg 3-6 h postintervención si el riesgo de sangrado local se consideraba alto.			
Champagne PA, et al., 2022 doi: 10.1111/hae.14609.	Serie de casos retrospectivo	95	Hemofilia A / 63	Número de procedimientos: 137 Mínimamente invasivo: 24 Moderadamente invasivo: 17 Altamente invasivo: 96	Estableció un tratamiento hemostático adecuado (uso de ácido tranexámico con objetivos de factor a obtener con reemplazo de factor o desmopresina), validado por el hematólogo tratante del paciente en base a la invasividad de los procedimientos dentales y la anestesia local propuesta. El protocolo no requería terapias hemostáticas locales específicas.	sangrado que requirió una intervención médica o dental dentro de los 10 días posteriores al procedimiento dental. Las hemorragias de procedimiento se dividieron en hemorragias mayores (mortales, que provocaron una caída de hemoglobina de 20 g/l o más o que requirieron una transfusión de glóbulos rojos) y hemorragias no mayores clínicamente relevantes (CRMB). CRMB se definió como sangrado que el tratamiento médico y/o reintervención dental (por ejemplo, que requiere suturas adicionales en el sitio de tratamiento) que no alcanzó los criterios de sangrado mayor; no incluyó sangrado oral controlado solo con presión local. Se observó una reducción de sangrado después de la implementación del protocolo, aunque no alcanzó significación estadística p = 0,304.	No se observaron efectos adversos en la población del estudio, incluidos, entre otros, desarrollo de inhibidores, trombosis arterial o venosa profunda, hiponatremia o convulsiones.	
			Hemofilia B / 6		Factor deficitario			Informamos una tendencia a la baja no estadísticamente significativa en las hemorragias por procedimientos y un uso más constante de ácido tranexámico después de la implementación de un protocolo de tratamiento estandarizado para procedimientos dentales en pacientes con trastornos hemorrágicos hereditarios.
			VW Tipo I : 9		Tranexámico			
			VW Tipo II: 3		Desmopresina			
			VW Tipo III: 1					
Gatti PC, et al. 2022 doi: 10.1016/j.bjoms.2021.03.01	Estudio observacional retrospectivo	10	Hemofilia A / 8	21 Implantes	Administración intravenosa de FVIII o FIX para alcanzar un nivel plasmático superior al 50%, 10 a 15 minutos antes de la anestesia.	<b>Tratamiento del sangrado 01</b> Presión local con gasa con ácido tranexámico durante tres horas. . <b>Tratamiento del sangrado 02</b> Bajo anestesia local, eliminación del coágulo, tratamiento tópico con ácido tricloroacético y presión local mediante gasa con ácido tranexámico durante tres horas (u otras medidas hemostáticas locales) <b>Tratamiento del sangrado 03</b> Tratamiento local y sistémico con Desmopresina o FVIII/IX.	<b>00</b> Sin sangrado <b>01</b> Flujo sanguíneo mínimo desde la incisión, controlable mediante compresión local de la herida <b>02</b> Sangrado moderado asociado a la presencia de coágulos de sangre en el campo quirúrgico que requieren medidas hemostáticas locales <b>03</b> Hemorragia grave que requiere hemostático adicional medidas, revisión de heridas y control adicional. La probabilidad de sangrado no dependió significativamente del tiempo transcurrido dentro de la cirugía p= 0,94	Entre las 15 cirugías realizadas, se detectó hemorragia en tres, mientras que estuvo ausente en 12. Estas tres hemorragias se detectaron en dos pacientes. Dentro de los tres casos de sangrado, hubo dos casos de sangrado capilar leve (01) que fueron controlados eficientemente con compresión, y solo un caso de sangrado moderado con presencia de coágulo de sangre (02), que requirió medidas hemostáticas locales. El sangrado moderado (02) se relacionó con un trauma masticatorio en el segundo día postoperatorio, mientras que las dos hemorragias leves (01) no pudieron relacionarse con ningún otro factor externo. Se observó que la probabilidad de sangrado no dependía significativamente del tiempo transcurrido dentro de la cirugía
			Hemofilia B / 2		Administración intravenosa de FVII o FIX para alcanzar un nivel plasmático superior al 30% a las 24, 48 y 72 horas posteriores al procedimiento.			
			"Los grados de hemofilia fueron tres leves, tres moderados y cuatro severos."		Antifibrinolíticos orales deben tomarse de ocho a 12 horas antes del procedimiento y de cuatro a cinco días después del procedimiento.			

**Tabla 7:** Artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica (V).

	Casos	Controles	Total (significación)
Número de implantes	37	26	63
Número de implantes en mujeres (6 casos, 6 controles)	16 (43.2%)	15 (57.7%)	31
Número de implantes in hombres (7 casos, 7 controles)	21 (56.8%)	11 (42.3%)	32
Número de implantes por paciente	2.85±1.5	2.0±1.4	(*)
Número de implantes en pacientes con Hemofilia A	17 (45.9%)	-	17
Número de implantes en pacientes con enfermedad de von Willebrand	20 (54.1%)	-	20
Número de implantes colocados en pacientes con periodontitis previa tratada con éxito	10 (27.0%)	16 (61.5%)	26 (41.2%) (†)
Número de implantes colocados en pacientes con VIH	10 (27.0%)	0	4 (15.8%) (†)
Número de implantes colocados en pacientes con Hepatitis C	15 (40.5%)	0	5 (23.8%) (§)
Implantes unitarios	12 (34.3%)	12 (50.0%)	24 (38.1%) (  )
Puentes de 3 unidades	23 (65.7%)	12 (50.0%)	35 (55.5%) (  )
Implantes cargados con sobredentaduras	2 (5.4%)	2 (7.7%)	4 (6.3%) (  )

**Tabla 8:** Descripción de los implantes colocados según el número de implantes, el género, el estado de salud y el tipo de carga (ANOVA test: \* N.S.), ( $\chi^2$  test: †  $p < 0.01$ , §  $p < 0.001$ , || N.S.).

Todos los implantes (n=63)

	Casos	Controles	Total
No MBL (grado 0)	0	0	0
MBL < 1/3 de la longitud del implante (grado 1)	35 (94.6%)	24 (92.3%)	59 (93.6%)
MBL > 1/3 pero < 2/3 de la longitud del implante (grado 2)	2 (7.7%)	0	2 (3.1%)
MBL > 2/3 de la longitud del implante (grado 3)	0	0	0
Pérdida del implante (grado 4)	2 (5.4%)	0	2 (3.1%)
Tasa de supervivencia de los implantes	94.6%	100%	96.8%

Un implante por paciente (n=26)

	Casos	Controles	Total
No MBL (grado 0)	0	0	0
MBL < 1/3 de la longitud del implante (grado 1)	12 (92.3%)	12 (92.3%)	24 (92.3%)
MBL > 1/3 pero < 2/3 de la longitud del implante (grado 2)	0	1 (7.7%)	1 (3.4%)
MBL > 2/3 de la longitud del implante (grado 3)	0	0	0
Pérdida del implante (grado 4)	1 (7.7%)	0	1 (3.4%)
Tasa de supervivencia de los implantes	92.3%	100%	96.2%

**Tabla 9:** Pérdida ósea marginal (“Marginal bone loss” -MBL-) comparando casos y controles 2 años después de la carga protésica ( $\chi^2$  test: no existen diferencias significativas en ningún caso).

Todos los implantes (n=63)			
	Casos	Controles	Significación
Anchura del implante:			
			$p < 0.05$
Menos de 3.75 mm	8 (21.6%)	4 (15.4%)	
3.75-4.25 mm	29 (78.4%)	17 (65.4%)	
Más de 4.25 mm	0 *	5 (19.2%) *	
Longitud del implante:			
			$p < 0.01$
8-12 mm	25 (67.6%) *	26 (100.0%) *	
Más de 12 mm	12 (32.4%) *	0 *	
Posicionamiento del implante en relación con la cresta ósea:			
			N.S.
A nivel del hueso	12 (32.4%)	10 (38.5%)	
A nivel del tejido blando	25 (67.6%)	16 (61.5%)	
Conexión implante-pilar protésico:			
			$p < 0.001$
Externa	16 (43.2%) †	0 †	
Interna	21 (56.8%) †	26 (100%) †	
Cambio de plataforma protésica:			
			$p < 0.05$
No	31 (83.8%) †	16 (61.5%) †	
Sí	6 (16.2%) †	10 (38.5%) †	

Un implante por paciente (n=26)			
	Casos	Controles	Significación
Anchura del implante:			
			N.S.
Menos de 3.75 mm	2 (15.4%)	2 (15.4%)	
3.75-4.25 mm	11 (84.6%)	7 (53.8%)	
Más de 4.25 mm	0	4(30.8%)	
Longitud del implante:			
			$p < 0.05$
8-12 mm	9 (69.2%) †	13 (100.0%) †	
Más de 12 mm	4 (30.8%) †	0 †	



Posicionamiento del implante en relación con la cresta ósea:			N.S.
A nivel del hueso	6 (46.2%)	6 (46.2%)	
A nivel del tejido blando:	7 (53.8%)	7 (53.8%)	
Conexión implante-pilar protésico:			$p < 0.001$
Externa	6 (46.2%) *	0 *	
Interna	7 (53.8%) *	13 (100%) *	
Cambio de plataforma protésica:			N.S.
No	10 (76.9%)	7 (53.8%)	
Sí	3 (23.1%)	6 (46.2%)	

**Tabla 10:** Descripción del tipo de implantes y las características de las restauraciones protésicas según el grupo de estudio ( $\chi^2$  test. Haberman: \* $p < 0.01$ , † $p < 0.05$ ).

## **X. ANEXOS**

## 2-years retrospective observational case-control study on survival and marginal bone loss of implants in patients with hereditary coagulopathies

Manuel Pérez-Fierro <sup>1</sup>, Lizett Castellanos-Cosano <sup>2</sup>, Juan Antonio Hueto-Madrid <sup>3</sup>, Julián López-Jiménez <sup>4</sup>, Ramiro José Núñez-Vázquez <sup>5</sup>, Guillermo Machuca-Portillo <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate lecturer. Department of Estomatology, University of Seville, Spain

<sup>2</sup> Professor. Department of Estomatology, University of Seville, Spain

<sup>3</sup> Chairman. Hospital Quirón Salud. Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial. Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Chairman. Hospital NenDeu. Unidad de Odontología en Pacientes con Necesidades Especiales, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Chairman of the Haemophilia Unity, Haematology Service, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain

<sup>6</sup> Full Professor and Chairman. Department of Estomatology, University of Seville, Spain

### Correspondence:

School of Dentistry  
c/ Avicena s/n. 41009, Sevilla  
gmachuca@us.es

Received: 02/03/2023  
Accepted: 03/04/2023

Please cite this article in press as: Pérez-Fierro M, Castellanos-Cosano L, Hueto-Madrid JA, López-Jiménez J, Núñez-Vázquez RJ, Machuca-Portillo G, et al. 2-years retrospective observational case-control study on survival and marginal bone loss of implants in patients with hereditary coagulopathies. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023. doi:10.4317/medoral.25997

### Abstract

**Background:** Evaluating 2-years implant loss and marginal bone loss in patients with hereditary coagulopathies, comparing with a healthy control group.

**Material and Methods:** 37 implants in 13 patients (17 haemophilia A, 20 Von-Willebrand disease) versus 26 implants in 13 healthy patients. Data measured through Lagervall-Jansson index (after surgery, at prosthetic loading, at 2 years). Statistics: Chi-square, Haberman's, ANOVA, Mann-Whitney-U. Significance  $p < 0.05$ .

**Results:** Haemorrhagic accidents in 2 coagulopathies patients (non-statistical differences). Hereditary coagulopathies patients suffered more hepatitis ( $p < 0.05$ ), HIV ( $p < 0.05$ ) and less previous periodontitis ( $p < 0.01$ ). Non-statistical differences in marginal bone loss among groups. 2 implants were lost in the hereditary coagulopathies and none in the control group (non-statistical differences). Hereditary coagulopathies patients had longer ( $p < 0.001$ ), and narrower implants ( $p < 0.05$ ) placed. 43.2% external prosthetic connection in hereditary coagulopathies patients ( $p < 0.001$ ); change of prosthetic platform more frequent in control group ( $p < 0.05$ ). 2 implants lost: external connection ( $p < 0.05$ ). Survival rate 96.8% (hereditary coagulopathies 94.6%, control group 100%).

**Conclusions:** Implant and marginal bone loss at 2 years is similar in patients with hereditary coagulopathies and control group. Precautions should be taken on the treatment for hereditary coagulopathies patients, through prior haematological protocol. Implant loss only occurred in a patient with Von-Willebrand's disease.

**Key words:** Dental implants, inherited coagulation disorders, haemophilia A/B, Von Willebrand disease, marginal bone loss.

### Introduction

Hereditary coagulation disorders are considered "rare diseases" (the total prevalence of the disease being 7.7:100000). The main hereditary coagulation disorders known are haemophilia A and Von Willebrand disease, which make up 95-97% of coagulation pathologies (1-3). Haemophilia A is a recessive hereditary coagulation disorder linked to the X chromosome due to a mutation in the F9 gene; however, in 30% of cases it is produced by a sporadic mutation. This mutation causes a deficiency of coagulation factor VIII (4,5). The severity of the disease will be related with the symptoms and are the same for all subtypes, consisting of spontaneous or traumatic bleeding, haemorrhages in the central nervous system (brain haemorrhages), muscle haematoma, haemarthrosis (70-80%) and haemophilic arthropathy (2,4,6). These haemorrhages may also appear at the level of the oral cavity in different locations, such as (from more to less common) the gum, labial frenulum and tongue, as these are areas with high capillarity. Ecchymosis and petechiae may also appear (7). With regard to treatment, factor concentrates derived from plasma are used, but 60% of patients were infected with the hepatitis C or HIV virus by this method.

Von Willebrand's disease is an autosomal dominant disorder, which causes a reduction of the "Von Willebrand factor" plasma protein, or an alteration to it. This protein acts stabilising the factor VIII and making the interaction of platelets with the wall of blood vessels possible when there is vascular damage, as it circulates in a non-covalent complex along with the factor VIII. This pathology affects 0.8-2% of the general European and American population (2,7).

There is no long-term retrospective case-control study on the placement of implants in hereditary coagulopathies patients. Only one prospective observational study at 4 months has been published (8). Furthermore, no clinical trial has been published and there are only some isolated clinical cases. Therefore, the scientific evidence provided is minimal in terms of suggesting that the placement of implants may be the best treatment option for patients with hereditary coagulopathies. This study is proposed, with the following objectives: 1) evaluating the survival rate of implants and marginal bone loss 2 years after prosthetic loading in patients with hereditary coagulopathies (haemophilia A and Von-Willebrand disease) and comparing them with the implants placed in a control group of patients without coagulopathies; 2) evaluating the relationship between suffering an hereditary coagulopathy and complications in implant therapy.

### Material and Methods

Retrospective observational case-control study carried out under the guidance of the Faculty of Dentistry of

the University of Seville (Spain). This study was approved by the human subject's ethics board of the "Ethics Committee and of the Virgen Macarena-Virgen del Rocio University Hospitals" with the protocol number "peiba\_DictamenFavorable2017112994246" and was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013. All the participants in the study signed a written informed consent.

In the study group, 39 panoramic radiographies were taken from 13 patients, and another 39 panoramic radiographies from 13 patients in the control group. The first panoramic radiography was taken immediately after placement of the implant, the second after 3 months, when undertaking the prosthetic loading, and the third 2 years after loading of the implant. The panoramic radiographies were evaluated for the marginal bone loss implanted following the radiological classification proposed by Lagervall and Jansson for diagnosis of marginal bone loss around implants (9).

#### - Study population

The sample group was made up of 13 patients, of which 6 had been diagnosed with haemophilia A and 7 with Von-Willebrand disease. The control group was made up of 13 patients without hereditary or acquired coagulopathies.

#### - Inclusion and exclusion criteria:

##### Criteria for inclusion of cases:

1. Patients of the Dental Practice of the Faculty of Dentistry of Seville (Spain), of Hospital Nen Deu and Hospital Quirón Salud in Barcelona (Spain), who had implants placed following the clinical protocol designed by the Dental Teaching Unit for Patients with Special Needs and the Hereditary Coagulopathies Unit of Hospital Universitario Virgen del Rocio in Seville (Spain) (10), and who had previously been diagnosed as having hereditary coagulopathies, either haemophilia A or Von-Willebrand disease.

2. Patients with accumulation of bacterial plaque on less than 10% of surfaces. The plaque index was classified using the O'Leary index (11).

1. Patients without periodontitis or active cavities at the time of selection.

##### Criteria for exclusion of cases:

2. Patients whose implants were not placed at the centres indicated above.
3. Patients without haemophilia A or Von-Willebrand disease (only for the group of cases).
4. Patients who receive treatment which may potentially affect bone metabolism, such as long-term steroids, bisphosphonates or monoclonal antibodies.
5. Patients treated with short implants.
6. Immediately loaded implants.
7. Patients with active or untreated periodontal disease.
8. Patients who smoke.

##### Criteria for inclusion of controls:

1. Patients without systemic pathologies, or with treated mild systemic pathology, which will not directly affect coagulation with implants placed in the same period of time.

2. Patients with a similar age range to that of the control group.

3. Patients with accumulation of bacterial plaque on less than 10% of surfaces. The plaque index was classified using the O'Leary index (11).

4. Patients without periodontitis or active cavities at the time of selection.

Criteria for exclusion of controls:

1. Patients whose implants were not placed at the centres indicated above.

2. Patients with haemophilia A or Von-Willebrand disease (only for the control group).

3. Patients who receive treatment with antiplatelet and anticoagulation drugs.

4. Patients who receive treatment which may potentially affect bone metabolism, such as long-term steroids, bisphosphonates or monoclonal antibodies.

5. Patients treated with short implants.

6. Immediately loaded implants.

7. Patients with active or untreated periodontal disease.

8. Patients who smoke.

9. Patients with untreated and controlled serious illnesses which may affect osseointegration (cardiovascular, respiratory, endocrine, etc.).

10. Patients who have suffered HIV or hepatitis C.

To take into account the clustering effects, one implant was selected per patient in accordance with the following random procedure:

1. Generating a random number between 0 and 1 for each patient.

2. Determining which implant is selected for each patient based on the random number given and the total number of implants that will be placed in the patient.

3. Allocation of a sequential number to each implant in each patient.

4. Identification of the implant chosen in the second procedure.

5. Selection of a sample with the implants chosen.

After the previous procedure, 26 implants were selected: there were 13 implants in the study group and 13 in the control group. To evaluate the variability of results, the statistical procedure used in the implant sample was also applied to these implants.

- Radiological study

A radiological study was carried out through panoramic radiographies to examine the marginal bone loss of the peri-implant area in the 13 cases and 13 controls.

The method used was that described by Lagervall and Jansson (9) and validated for use in this type of study by Corcuera-Flores *et al.* (12). This method divides implants into four groups based on their marginal bone loss:

Level 0: implants without marginal bone loss.

Level 1: marginal bone loss of one third or less than one third of the total length of the implant.

Level 2: marginal bone loss greater than one third but less than two thirds of the total length of the implant.

Level 3: marginal bone loss greater than two thirds of the total length of the implant.

Level 4: A fifth group was added for patients who lost the implant for statistical analysis (12).

The demographic and clinical variables were taken from the medical histories of the patients and the essential data was verified.

Panoramic radiographies taken at the time of placement of the implants were compared with those taken after 3 months, at the time of loading the implants, and with those taken two years after prosthetic loading, to verify that the bone defects around the implants were mainly due to peri-implantitis and not a defect caused during placement. All panoramic radiographies were checked by the same examiner. The panoramic images were acquired with a Planmeca Pro Max®. The increase of panoramic radiographies was 1-1.

- Haematological protocol

For all patients with hereditary coagulopathies, the following haematological protocol was carried out:

a) Patients with haemophilia A:

Prior to the procedure, patients with serious/moderate haemophilia A were administered factor concentrates to increase the level of factor VIII between 60% and 80%. In patients with mild haemophilia (>10%) desmopressin iv was used with a dose of 0.3µg/kg in weight.

b) Patients with Von-Willebrand disease:

In patients with type 1 Von-Willebrand disease, desmopressin was used in the same doses as in haemophilia A and factor VIII/ factor Von-Willebrand concentrates in patients with type 2 and 3 Von-Willebrand disease.

Antifibrinolytics were administered to all patients during a period of between 5 and 10 days (1g tranexamic acid pills every 6 hours from the night before the surgical procedure). All patients were made to bite a gauze soaked in tranexamic acid for 30 minutes and were prescribed antibiotics (amoxicillin 875mg with clavulanic acid 125mg). They were also prescribed analgesics, mainly paracetamol in doses of 500mg every 4-8 hours, depending on the case (10,13).

- Characteristics of the implants and prostheses:

The implants placed were made of sandblasted, acid etched grade IV titanium, with lengths of 8, 10, 11.5, 12, 13, and 15mm; short implants were not used in this study. To facilitate data analysis, the lengths of the implants were grouped into the following categories: ("from 8-12mm" and "over 12mm"). The widths of the implants were 3.3, 3.4, 3.75, 4.0, 4.1, 4.2, 4.25 and 4.8mm. In the same sense, to facilitate data analysis, the widths of the implants were grouped into the follow-



ing categories ("under 3.75mm", "from 3.75 to 4.25mm" and "over 4.25mm"). The implants placed were of the following implant systems: Microdent M-4212-SP®, which had an external connection, were self-tapping with sandblasted helical knurls which reached the smooth neck and were subjected to an abrasive surface treatment of extreme cleaning, to give the surface a microrough surface; Straumann SP® with an internal connection, this implant having a solid cylindrical threaded body with a thread design which includes an angle of 15° and a thread pitch of 1.25mm, with a smooth transgingival neck of 2.8mm; Straumann BL®, with an internal connection, cylindrical, with a straight neck at the bone level and a thread pitch of 0.8mm; Biomet-3i-Osseotite®, which had an external connection, were self-tapping with sandblasted helical knurls which reached the smooth neck without microroughness on the neck; Ticare Osseus® with an external hexagon and machined smooth neck of 1.5mm; and Ticare Inhex® with an internal connection, self-tapping, with microthread on the coronal area and change of platform. All implants and prostheses were made scrupulously following the instructions of each manufacturer.

With regard to facilitating data analysis, all implants were grouped into the following categories:

1. Position of the implant with regard to the bone crest: "At bone level" or "At tissue level"
2. Implant-pillar connection: "Internal" or "External"
3. Change of prosthetic platform: "Yes" or "No".

All prostheses were screwed, both single crowns and 3-unit FDPs, and even overdentures (any removable dental prosthesis which covers and rests on dental implants, also known as overlay prosthesis or superimposed prosthesis). No pillar was cemented.

To avoid bias, all measurements were carried out by the same calibrated examiner. Each radiograph was assigned a random number so that the examiner could not know which group of patients they belonged to. This number was only known to the senior examiner and revealed at the end of the investigation.

#### - Statistical analysis

All variables were subjected to a descriptive analysis. Normality between the numerical variables was determined applying the Kolmogorov-Smirnov test. Any interaction between the qualitative variables was evaluated through the chi-squared test and Haberman's post-hoc test, which allowed all researchers to calculate the importance of each subvariable independently. The interactions between the categorical and numerical variables were evaluated applying the ANOVA test for variables with normal distribution and the Mann-Whitney U test for those which did not have a normal distribution.

The survival rate was evaluated as the percentage of implants which continued to function after 2 years, in the

total sample, and in each study group.

The statistical analysis was carried out with SPSS Version 25 for Windows 7.

The statistical significance level was  $p < 0.05$ .

## Results

The average age of patients at the time of placement of implants was  $57.73 \pm 15.51$  years (55.69 for the hereditary coagulopathies group and 59.76 for the control group). In the study group, 37 implants were placed in 13 patients (17 in haemophilia A, 20 with Von-Willebrand disease), of which 20 implants were placed in the upper maxilla and 17 in the lower maxilla. In the control group, 26 implants were placed in 13 healthy patients, 10 in the upper maxilla and 16 in the lower maxilla. 16 implants were placed in the anterior region of the mouth (between the canines) and 47 in the posterior region (molars and premolars). Within the study group, 9 implants were placed in the anterior region and 28 in the posterior region: in the control group, 7 in the anterior region and 19 in the posterior region. There were no significant differences between the study groups with regard to the location of the implants. All details of the implants placed, the prosthetic load and the characteristics of the patients studied are shown in Table 1.

When one implant was selected per patient, the size of the sample was reduced to 26 implants.

When the levels of marginal bone loss of Lagervall and Jansson (9) were analysed 3 months after placement, at the time of the prosthetic loading, only 1 (2.7%) implant of the study group and 1 (3.8%) of the control group fell within Level 0 (no marginal bone loss). The 36 (97.3%) implants remaining within the study group with coagulopathies and the 25 (96.2%) within the control group fell within Level 1 (1/3 or less marginal bone loss). When one implant was evaluated per patient, no implants [0] in the study group and 1 (7.7%) in the control group fell within Level 0 (no marginal bone loss), while 13 (100%) in the study group and 12 (92.3%) in the control group fell within Level 1 (1/3 or less marginal bone loss). No statistically significant differences were found between the groups.

Table 2 shows the survival rates and marginal bone loss levels of Lagervall and Jansson (9) in comparison with the study and control groups 2 years after the prosthetic loading. No significant differences were found between the groups when comparing all implants, or when evaluating one implant per patient. When the 63 implants were evaluated, 2 (12.5%) implants were lost, and none [0] with external connection ( $\chi^2 p < 0.05$ ); likewise, the 2 (14.3%) implants lost were located in the posterior region of the maxilla and none [0] in the anterior maxilla or posterior mandibular region ( $\chi^2 p < 0.05$ ). When one implant was analysed per patient ( $n=23$ ), differences were established with regard to the

length of the implant, with 1 (25.0%) implant of over 12mm being lost, and none of 8-12mm ( $\chi^2 p<0.05$ ). Other variables such as the type of coagulopathy, having previously suffered successfully treated periodontitis, the width of the implant, the positioning of the implant with regard to the bone crest, or having a change of prosthetic platform were not related with the loss of the implants, whether the whole sample (n=63) or the cluster (n=26) were studied.

The relationships that the characteristics of the implant and the type of prosthetic load may have on the marginal bone loss or loss of implants were evaluated, comparing the two study groups. When the 63 implants placed were considered, the group of patients with coagulopathies had had implants placed with a smaller width, of  $3.86\pm 0.31$ mm, compared with the control

group, which were  $4.11\pm 0.45$ mm (Mann-Whitney U  $p<0.05$ ). Conversely, in the study group, implants of a greater length were placed, of  $11.35\pm 2.09$ mm, while in the control group they were  $9.54\pm 1.53$ mm (Mann-Whitney U  $p<0.001$ ). When one implant per patient was considered (26 randomly selected implants), no significant differences were established between the group of patients with coagulopathies compared with the control group (Mann-Whitney U N.S.), with regard to MBL or implant loss. Conversely, in the study group, implants of a greater length were placed, of  $11.65\pm 1.89$ mm, while in the control group they were  $10.0\pm 1.41$ mm (Mann-Whitney U  $p<0.05$ ). In Table 3, all the different characteristics of the implants and their prosthetic loads referring to the study groups are shown.

**Table 1:** Description of placed implants by number of implants, gender, health condition and kind of loading.

	Cases	Controls	Total (signification)
Number of implants	37	26	63
Number of implants in women (6 cases, 6 controls)	16 (43.2%)	15 (57.7%)	31
Number of implants in men (7 cases, 7 controls)	21 (56.8%)	11 (42.3%)	32
Number of implants per patient	$2.85\pm 1.5$	$2.0\pm 1.4$	(*)
Number of implants in patients with Hemophilia A	17 (45.9%)	-	17
Number of implants in patients with von Willebrand disease	20 (54.1%)	-	20
Number of implants placed in patients with controlled previous periodontitis	10 (27.0%)	16 (61.5%)	26 (41.2%) (†)
Number of implants placed in patients with VIH	10 (27.0%)	0	4 (15.8%) (†)
Number of implants placed in patients with Hepatitis C	15 (40.5%)	0	5 (23.8%) (§)
Single-unit implants	12 (34.3%)	12 (50.0%)	24 (38.1%) (  )
3-units FDPs	23 (65.7%)	12 (50.0%)	35 (55.5%) (  )
Implants loaded with overdentures	2 (5.4%)	2 (7.7%)	4 (6.3%) (  )

(ANOVA test: \* N.S.), ( $\chi^2$  test: †  $p<0.01$ , §  $p<0.001$ , || N.S.).

**Table 2:** Marginal bone loss (MBL) comparing cases and controls two years after prosthetic loading.

		Cases	Controls	Total
All implants (n=63)	No MBL (grade 0)	0	0	0
	MBL < 1/3 of implant length (grade 1)	35 (94.6%)	24 (92.3%)	59 (93.6%)
	MBL > 1/3 but < 2/3 of implant length (grade 2)	2 (7.7%)	0	2 (3.1%)
	MBL > 2/3 of implant length (grade 3)	0	0	0
	Lost implant (grade 4)	2 (5.4%)	0	2 (3.1%)
	Survival rate of implants	94.6%	100%	96.8%
One implant per patient (n=26)	No MBL (grade 0)	0	0	0
	MBL < 1/3 of implant length (grade 1)	12 (92.3%)	12 (92.3%)	24 (92.3%)
	MBL > 1/3 but < 2/3 of implant length (grade 2)	0	1 (7.7%)	1 (3.4%)
	MBL > 2/3 of implant length (grade 3)	0	0	0
	Lost implant (grade 4)	1 (7.7%)	0	1 (3.4%)
	Survival rate of implants	92.3%	100%	96.2%

( $\chi^2$  test: non-significant differences in any case).

**Table 3:** Description of the type of implants and the characteristics of the prosthodontic restorations according to the study group.

			Cases	Controls	Signification
All implants (n=63)	Implants width:	Less than 3.75 mm	8 (21.6%)	4 (15.4%)	<i>p</i> <0.05
		3.75-4.25 mm	29 (78.4%)	17 (65.4%)	
		More than 4.25 mm	0 *	5 (19.2%) *	
	Implants length:	8-12 mm	25 (67.6%) *	26 (100.0%) *	<i>p</i> <0.01
		More than 12 mm	12 (32.4%) *	0 *	
	Implants positioning relative to bone crest:	At bone level	12 (32.4%)	10 (38.5%)	N.S.
		At tissue level	25 (67.6%)	16 (61.5%)	
	Abutment-implant connection:	External	16 (43.2%) †	0 †	<i>p</i> <0.001
		Internal	21 (56.8%) †	26 (100%) †	
	Platform switch:	No	31 (83.8%) †	16 (61.5%) †	<i>p</i> <0.05
Yes		6 (16.2%) †	10 (38.5%) †		
One implant per patient (n=26)	Implants width:	Less than 3.75 mm	2 (15.4%)	2 (15.4%)	N.S.
		3.75-4.25 mm	11 (84.6%)	7 (53.8%)	
		More than 4.25 mm	0	4(30.8%)	
	Implants length:	8-12 mm	9 (69.2%) †	13 (100.0%) †	<i>p</i> <0.05
		More than 12 mm	4 (30.8%) †	0 †	
	Implants positioning relative to bone crest:	At bone level	6 (46.2%)	6 (46.2%)	N.S.
		At tissue level	7 (53.8%)	7 (53.8%)	
	Abutment-implant connection:	External	6 (46.2%) *	0 *	<i>p</i> <0.001
		Internal	7 (53.8%) *	13 (100%) *	
	Platform switch:	No	10 (76.9%)	7 (53.8%)	N.S.
Yes		3 (23.1%)	6 (46.2%)		

( $\chi^2$  test. Haberman: \**p*<0.01, †*p*<0.05).

## Discussion

Patients with hereditary coagulopathies present a great aversion to surgical treatments, which limits their requesting the placement of implants. Additionally, technical difficulties for their placement lead dentists to not consider this type of treatment an option (7). 60% of these patients were contaminated years ago with transfusions infected with HIV and the hepatitis C virus. This has meant that the placement of implants has not been considered appropriate for some time. As a result, only isolated clinical cases have been published, which did not usually provide validatable clinical protocols (14).

Before oral surgical procedures it is recommended to increase the deficient factor by 50%, or administer vasopressin, and use an antifibrinolytic locally along with other local measures (7,15,16). In fact, patients who take factor for prevention seem to have less risk of bleeding in oral surgery interventions, although regenerative surgeries for the increase of bone available are considered contraindicated for these patients (15). All surgical

measures described has been respected in this study, have been undertaken on an outpatient basis, were always supervised by a specialised haematology service and may be responsible for the reduced rate of failure in the hereditary coagulopathies group, without statistical differences with the control group.

In these treatments, diagnosis is recommended through three dimensional images (computed tomography), in order to avoid the risk of inadvertently perforating corticals (especially the lingual cortical), which may cause severe bleeding in patients with coagulopathies (15). Thus, the pre-surgical diagnosis of this study was carried out, although to be able to work with a validated protocol, all measurements were carried out on orthopantomographs (9). No significant differences were found when comparing the marginal bone loss after 2 years between the study group and the control group, according to the criteria established by Lagervall and Jansson (9). Although the measurement in millimetres would provide greater precision and greater statistical power, the complexity of measuring the marginal bone



loss in panoramic radiographies may impede precise measurements. For this reason, Lagervall and Jansson (9) proposed a scale for measuring marginal bone loss, which was selected for use in this study because it had been validated in similar previous publications (12), and may be of interest for comparing these results with those of other researchers.

The parameters related with marginal bone loss and implant loss have been measured from a second radiography taken at the time of prosthetic loading of implants, 3 months after their placement. If the radiographies had been taken one year after implantation, there would have been more time for remodelling the corresponding bone, and the comparisons of marginal bone loss with radiographies after 2 years may be more precise. Being a retrospective observational study, the radiographic material existing was limited to the radiographies taken at the time of the surgery, and 3 months later, when the prosthesis was loaded. It is notable that in this study, in the measurements taken after 2 years, 94.6% of implants of the hereditary coagulopathies group had less than 1/3 marginal bone loss (Level 1), similar to that of the healthy control group (92.3%), in both cases similar to the average (93.6%) and to what has been described in other studies on healthy patients (17).

Studies on the placement of implants in patients with hereditary coagulopathies are so limited that only isolated clinical cases or extremely short series limited in time have previously been published. These studies generally reveal the success of implant therapy on a single patient. The scientific evidence is scarce and of a low level, as a total of only 6 articles published over the course of 22 years can be found (10,18-22), all of these communicating the results of a single clinical case and taking into account that based on the clinical images published, the case of Gornitsky *et al.* (19) may be the same as that of Rosen & Gornitsky (18), with different scientific considerations. Only one recent observational prospective study was observed, at 4 months on 10 patients (21 implants) with haemophilia A in selected patients (8). This retrospective case-control study at 2 years would be the only one with these characteristics published to date.

Despite the fact that hereditary coagulopathies may increase the risk of haemorrhage during the placement of implants, there is not yet certainty that they entail a contraindication for the success of implants, therefore failing due to this type of pathology. It has been published that it is preferable to avoid treatments consisting of maxillary sinus lifts and bone grafts, as these surgical therapies considerably increase the risk of haemorrhage (15,23). Nevertheless, some clinical studies published have used these surgical procedures on patients with Haemophilia B and Haemophilia A without postoperative complications observed during the monitoring pe-

riod of the cases (15,23). Neither in this study, nor in the series of 21 implants in 10 patients published by Gatti *et al.* (8) were these techniques used on patients with hereditary coagulopathies.

In its study group, this retrospective observational study includes patients who had been infected with HIV and/or the hepatitis C virus. The presence of these concomitant diseases may complicate the postoperative period of the patient, being another of the factors to take into account in implant surgery on patients with hereditary coagulopathies. Castellanos-Cosano *et al.* (10), published a case on a patient with severe haemophilia A, HIV and hepatitis C, in which the edentulous sectors of the lower jaw were successfully rehabilitated through prosthesis over implants. In this study, being HIV or hepatitis C positive did not affect marginal bone loss or implant loss in any way, in the same way as in other published series, in which implants placed in patients with HIV had a survival rate of 98.3% after 6 years (14). Although the results of the study may be distorted due to the effect of these serious infections, the results obtained reinforce the clinical significance of these results, in an environment closer to the clinical reality of these patients.

Despite the haemostatic protocol used, in one case Von Willebrand disease caused a haematoma during the placement of 2 implants, which were precisely those which were lost, after being loaded, during the course of the 2 years between the second radiographic test and the third. Control of the haemorrhage is considered of great interest, not only due to its importance for the health of the patient, but also for the long-term viability of the implants. In the protocol developed in this study, a systemic and local antifibrinolytic therapy was used. Further study is required to be able to draw conclusions on its level of efficacy in these surgeries (24). In a prior study by Franchini *et al.* (25) patients with type 1 Von Willebrand disease were treated with implants, being administered desmopressin 0.3mg/kg 1 hour before the intervention, achieving 30-50% of the normal factor values. Postoperative bleeding only occurred in one patient (14%), a similar situation to that of this study. Therefore, in patients with type 1 Von Willebrand disease, it appears safe to place dental implants after a treatment with desmopressin. For more severe illnesses, or in case of contraindication of desmopressin, transfusion of platelets may be necessary (26).

In the only series published, Gatti *et al.* (8) describe 3 cases of postoperative haemorrhage, which were controlled by the protocol described in this study, while in this study only 1 patient suffered this accident. In the aforementioned study (8), designed for 4 months, no implant loss is described, as occurred in this study during a similar period, causing the later loss of implants affected by the postoperative haematoma. Once again,

the monitoring of these patients over the years is important, because although the survival rate of this study at 3 months was 100%, a survival rate of 94.6% was revealed in the group with hereditary coagulopathies after 2 years of prosthetic load, which is slightly lower than that published by Jamcoski *et al.* (17) for patients without treated coagulopathies with implants with hydrophobic surfaces (97.87%), in which the monitoring period was much longer (5 years) than the period of this study. In any case, due to the limited number of cases, and the fact that the only 2 implants lost were from the same patient, until longer-term studies are carried out, more specific conclusions should not be drawn.

Although in this study patients with hereditary coagulopathies had longer and narrower implants placed than those in the control group, it does not appear that these circumstances worked in favour of or against the loss of the implants. It is notable that the cases used the external prosthetic connection in a significant number of restorations, as the 2 implants lost in the patient affected by Von-Willebrand disease had an external prosthetic connection. Although there are studies that demonstrate the advantages of an internal connection compared with the external connection, above all if it is through a Morse taper (27), due to the limitations of the sample, it is not thought that this study could be conclusive with regard to the selection of one connection or another in patients with hereditary coagulopathies.

It can be concluded that both marginal bone loss and the survival rate of implants after 2 years are similar in patients with hereditary coagulopathies and in patients of the healthy control group. Patients with hereditary coagulopathies (Von-Willebrand disease) are the only ones who lost implants later and in relation with a haemorrhagic process, although marginal bone loss after 2 years was similar to the control group. Therefore, strict compliance with the established haematological protocols is necessary. Further study with more clinical cases and longer monitoring periods are necessary; until then, implants may be placed in hereditary coagulopathies patients (haemophilia A and Von-Willebrand disease). Under the same clinical conditions, the results may be similar to those obtained with healthy patients. However, dentists should be very meticulous when opting for rehabilitation with implants in patients with hereditary coagulopathies, and always carry out a prior consultation with the haematology services to establish the action protocols.

## References

- Arrieta-Blanco J, Onate-Sanchez R, Martinez-Lopez F, Onate-Cabrero D, Cabrerizo-Merino M. Inherited, congenital and acquired disorders by hemostasis (vascular, platelet and plasmatic phases) with repercussions in the therapeutic oral sphere. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2014;19:e280-8.
- Zaliuniene R, Peculiene V, Brukiene V, Aleksejuniene J. Hemophilia and oral health. *Stomatol Balt Dent Maxillofac J.* 2014;16:127-31.
- Segna E, Artoni A, Sacco R, Gianni AB. Oral Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:256-9.
- Horava SD, Peppas NA. Recent advances in hemophilia B therapy. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7:359-71.
- Bajkin B, Dougall A. Current state of play regarding dental extractions in patients with haemophilia: Consensus or evidence-based practice? A review of the literature. *Haemophilia.* 2020;26:183-99.
- Liras A, Romeu L. Dental management of patients with haemophilia in the era of recombinant treatments: increased efficacy and decreased clinical risk. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e227974.
- Anderson JAM, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, *et al.* Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J.* 2013;215:497-504.
- Gatti PC, Parreira M, Gutierrez-Fillol A, Gualtieri A, Puia SA. Prospective observational study on the clinical behaviour of dental implants in patients with haemophilia. Preliminary results. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022;60:157-61.
- Lagervall M, Jansson LE. Treatment outcome in patients with peri-implantitis in a periodontal clinic: A retrospective study. *J Periodontol.* 2013;84:1365-73.
- Castellanos-Cosano L, Núñez-Vázquez RJ, Segura-Egea JJ, Torres-Lagares D, Corcuera-Flores JR, Machuca-Portillo G. Protocol for oral implant rehabilitation in a hemophilic HIV-positive patient with type C hepatitis. *Implant Dent.* 2014;23:622-5.
- O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol.* 1972;43:38-41.
- Corcuera-Flores JR, Alonso-Domínguez AM, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D, Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G. Relationship Between Osteoporosis and Marginal Bone Loss in Osseointegrated Implants: A 2-Year Retrospective Study. *J Periodontol.* 2016; 87:14-20.
- Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, *et al.* Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review. European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2009; 15:639-58.
- Gay-Escoda C, Pérez-Álvarez D, Camps-Font O, Figueiredo R. Long-term outcomes of oral rehabilitation with dental implants in HIV-positive patients: A retrospective case series. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e385-91.
- Hewson ID, Daly J, Hallett KB, Liberali SA, Scott CLM, Spaike G, *et al.* Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. *Aust Dent J.* 2011;56:221-6.
- Machuca-Portillo G, Cabrerizo-Merino C, Cutando-Soriano A, Giménez-Prats MJ, Silvestre-Donat FJ, Tomás-Carmona I. Consensus report of the XI Congress of the Spanish Society of Odontology for the handicapped and special patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19:e495-9.
- Jamcoski VH, Cartelli CA, Bernardes SR, Trojan LC, de Moura MB, Thomé G. Retrospective Multivariate Clinical Analysis of 2707 Dental Implants with Hydrophilic and Hydrophobic Surfaces: Survival Rates after Up to 5 Years. *J Long Term Eff Med Implants.* 2022;32:65-71.
- Rosen H, Gornitsky M. Cementable Implant-Supported Prosthesis, Serial Extraction, and Serial Implant Installation: Case Report. *Implant Dent.* 2004;13:322-7.
- Gornitsky M, Hammouda W, Rosen H. Rehabilitation of a hemophiliac with implants: A medical perspective and case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:592-7.
- Fénelon M, Castet S, Fricain JC, Catros S. Guided Implant Surgery to Reduce Morbidity in Von Willebrand Disease Patients: A Case Report. *Open Dent J.* 2018;12:80-6.



21. Kang M, Kang P. Dental Implant Therapy on a Patient With von Willebrand Disease: A Case Study. *Implant Dent*. 2018;27:599-601.
22. Calvo-Guirado JL, Romanos GE, Delgado-Ruiz RA. Infected tooth extraction, bone grafting, immediate implant placement and immediate temporary crown insertion in a patient with severe type-B hemophilia. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e229204.
23. Donos N, Calciolari E. Dental implants in patients affected by systemic diseases. *Br Dent J*. 2014;217:425-30.
24. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:1-32.
25. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, *et al*. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005;11:504-9.
26. Valera M, Kemoun P, Cousty S, Sie P, Payrastra B. Inherited platelet disorders and oral health. *J Oral Pathol Med*. 2013;42:115-24.
27. Vetromilla BM, Brondani LP, Pereira-Cenci T, Bergoli CD. Influence of different implant-abutment connection designs on the mechanical and biological behavior of single-tooth implants in the maxillary esthetic zone: A systematic review. *J Prosthet Dent*. 2019;121:398-403.e3.

#### **Funding**

This article does not have any kind of funding.

#### **Conflict of interest**

Drs. Pérez-Fierro, Castellanos-Cosano, Hueto-Madrid, López-Jiménez, Núñez-Vázquez and Machuca-Portillo report: Conflict of Interest, none declared related to this study.

#### **Ethics**

This study was approved by the human subject's ethics board of the "Ethics Committee and of the Virgen Macarena-Virgen del Rocío University Hospitals" with the protocol number "peiba\_Dictamen-Favorable2017112994246" and was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013.

#### **Authors contributions**

All authors have made substantial contributions to conception and design of the study. Pérez-Fierro, Castellanos-Cosano, and Machuca-Portillo have been involved in data collection and data analysis. Hueto-Madrid and López-Jiménez have been involved in data collection. Núñez-Vázquez have been involved in data analysis. Pérez-Fierro, Castellanos-Cosano, Hueto-Madrid, López-Jiménez, Núñez-Vázquez and Machuca-Portillo have been involved in data interpretation, drafting the manuscript and revising it critically and have given final approval of the version to be published.



XV CONGRESO SEOENE

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ODONTOLOGÍA Y ESTOMATOLOGÍA EN PACIENTES CON NECESIDADES ESPECIALES
Barcelona, 19/20 Noviembre 2021

Concede este Diploma de comunicación en formato póster a

Manuel Perez Fierro, Lizett Castellanos Cosano, José Ramón Corcuera Flores, Guillermo Machuca Portillo

Título: Procedimientos Quirúrgicos en Pacientes con trastornos Hereditarios de la Coagulación

Presidentas Comité Organizador
Dra. Ana López Giménez
Dra. Ana Veloso Durán

Presidenta SEOENE
Dra. Mª José Giménez Prats



PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN

Manuel Pérez Fierro, Lizett Castellanos Cosano, José Ramón Corcuera Flores, Guillermo Machuca Portillo.



INTRODUCCIÓN

La implantología, a día de hoy, es una de las soluciones más prácticas, estéticas, poco invasora en dientes adyacentes y funcionales. Es importante que el odontólogo conozca la posibilidad de colocación, complicaciones adicionales que pueden tener, la tasa de éxito de éstos implantes y los cuidados/consideraciones tanto preoperatorios, intraoperatorios como postoperatorios que se deben de tener con estos pacientes (1,2).

OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión son conocer procedimientos quirúrgicos indicados o contraindicados en los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación medidas hemostáticas previas para disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica a través de las bases de datos PubMed y Scopus. Los criterios de inclusión fueron trabajos publicados en los últimos 10 años entre 2010-2020, ingles o español, en humanos, y todo tipo de estudios excepto otras revisiones o que no cumplieran los criterios de inclusión.

RESULTADOS.

Siguiendo los criterios Prisma de los 2838 artículos iniciales, solo 18 artículos fueron incluidos para el análisis. Los cuales se observan en el diagrama de flujo (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo:



CONCLUSIONES

Las conclusiones de la revisión bibliográfica muestran que, aunque existen diferentes tratamientos efectivos para reducir las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes, la comunicación directa con el hematólogo es de vital importancia al no existir aún un protocolo definido ante el tratamiento quirúrgico oral avanzado en los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación.

DISCUSIÓN

Aumentar hasta un 60-80% el nivel del factor deficitario (3)

Después de desmopresina (0.3 µg/Kg en 50 ml de solución salina 90% Lv) 1 hora antes del procedimiento quirúrgico (5).

Ácido tranexámico 1g (v.o.)/6h durante 5-7 días, comenzando la noche previa al tratamiento dental; concentrado del factor VIII 3000 UI (vi.) 15 minutos antes de la cirugía y 24 horas después; concentrado del factor VIII 2000 UI (vi.) 12 horas antes y 48 y 72 horas después de la intervención (4)

Ante un tratamiento quirúrgico dental en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación son necesarias medidas preoperatorias hematólogicas, dentro de las cuales podemos encontrar la desmopresina, agentes antifibrinolíticos y concentrados del factor recombinantes y derivados del plasma en conjunción con medidas hemostáticas locales (6)

## **XI. ABREVIATURAS**

(HC) Trastornos hereditarios de la coagulación

(H) Hemofilias

(VWD) Enfermedad de von Willebrand

(OS) Cirugía oral

(IS) Implantes dentales

(PF, CC, MP). Pérez fierro, Castellanos Cosanos , Machuca Portillo

(FLC). Fichas de lectura crítica

(PRGF) Plasma autólogo rico en factores de crecimiento

(ABS) .Ankaferd Blood Stopper.

(ROG) Regeneración ósea guiada

(DeBRATT) .Dental Bleeding Risk Assessment and Treatment Tool.