

# SECIB



## CIRUGÍA BUCAL EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Sociedad Española de Cirugía Bucal, 2023

## ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN DE LA SECIB .....	2
2. AUTORÍA.....	5
3. GRUPO DE TRABAJO .....	7
4. METODOLOGÍA .....	9
5. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES .....	15
6. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC.....	21
ANTECEDENTES.....	22
JUSTIFICACIÓN .....	22
POBLACIÓN DIANA .....	22
PROCESO ASISTENCIAL .....	23
7. PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS.....	25
8. ANEXOS.....	56
ANEXO 1. PREGUNTASCLÍNICAS.....	57
ANEXO 2. BIBLIOGRAFIA.....	60
ANEXO 3. TABLAS DE EVIDENCIA.....	90
ANEXO 4. GLOSARIO.....	101
ANEXO 5. CONFLICTO DE INTERESES .....	103

## **PRESENTACIÓN DE LA SECIB**

## 1. PRESENTACIÓN DE LA SECIB

La Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB) es una sociedad muy viva que se mueve mirando al futuro con ojos del presente, desde sus más de dos décadas de vida, con rumbo fijo hacia su consolidación como una de las principales sociedades científicas nacionales en el ámbito odontológico. Esta sociedad se dirige hacia el reconocimiento como referencia institucional en el ámbito de la Cirugía Bucal y se mueve hacia la consecución de la oficialidad de la especialidad en Cirugía Bucal.

Entrando en un aspecto más formal, la SECIB es una sociedad de carácter científico, sin ánimo de lucro, con personalidad jurídica propia y total capacidad de actuación en el ámbito nacional, creada por los propios profesionales de la Odontología ante la necesidad de aglutinar y de ofrecer el foro adecuado a todos aquellos profesionales que reclaman un espacio específico para la Cirugía Bucal. Concretamente, la SECIB abarca a odontólogos, estomatólogos, cirujanos bucales, cirujanos maxilofaciales, médicos, así como a otros especialistas clínicos y universitarios del área de las Ciencias de la Salud con actividad en la Cirugía Bucal o vinculación con ella. En definitiva, su principal objetivo es agrupar a los profesionales de la Odontología, de la Estomatología y de la Medicina que tengan interés clínico o científico por la Cirugía Bucal, como medio para conseguir los siguientes objetivos:

- Contribuir a la formación continuada de todos sus afiliados y promover el desarrollo científico de la Cirugía Bucal.
- Asesorar a las instituciones y organismos oficiales, públicos y privados en cualquier aspecto social, clínico y científico relacionados con la Cirugía Bucal.
- Facilitar e incrementar las relaciones entre los profesionales de la Cirugía Bucal, las universidades, los colegios profesionales y la industria del sector.
- Propiciar las iniciativas políticas y sociales destinadas a conseguir el reconocimiento de la Cirugía Bucal como especialidad oficial por los organismos pertinentes, tal como establecen las directrices y normativas de la Unión Europea.

- Colaborar con otras sociedades científicas nacionales e internacionales, así como con los colegios profesionales, en todos aquellos aspectos que propicien la consolidación de la Cirugía Bucal como especialidad oficial. Y ofrecerles asesoramiento y estimular la realización de actividades conjuntas.

Estos objetivos deben ir consiguiéndose, a partir del trabajo de las distintas juntas directivas y de los socios de la SECIB, a través de distintas actividades:

- Científicas:
  - Organizar congresos nacionales e internacionales.
  - Realizar y patrocinar reuniones, jornadas, cursos, congresos simposios, conferencias, talleres prácticos organizados de forma exclusiva o en colaboración con otras Sociedades Científicas afines.
  - Promover la generación de conocimiento de la máxima calidad científica en el ámbito de la Sociedad.
  - Publicar revistas, boletines informativos y memorias.
  - Promocionar entre sus socios la implementación de trabajos científicos y la publicación de artículos.
  - Colaborar con la European Federation for Oral Surgery Societies (EFOSS) y participar en la realización del Board Europeo de Cirugía Bucal.
- Sociales:
  - Reforzar los lazos humanos entre sus afiliados.
  - Fortalecer los vínculos con otras sociedades científicas.
  - Participar en proyectos sociales y culturales que sean de interés para la SECIB.

### Papel en la generación del conocimiento

Tras la consolidación de la SECIB dentro del panorama nacional entre las Sociedades Científicas más potentes en Odontología, la estabilidad en la difusión de la mejor evidencia científica internacional en sus reuniones científicas anuales y el desarrollo de equipos de investigadores y universitarios en relación con la Cirugía Bucal llega el momento de que la SECIB dé un paso más y se convierta, más aún, en agente proactivo de la generación de conocimiento.

Tradicionalmente, este aspecto ha sido desarrollado (y lo seguirá siendo) por los equipos universitarios, donde la SECIB ha actuado como agente facilitador de la difusión del conocimiento y su reconocimiento a través de premios para los trabajos de mayor calidad en el ámbito de la Cirugía Bucal. Por todo ello, ha llegado el momento de que la SECIB se incorpore, junto a las universidades y otras instituciones científicas, al grupo de agentes proactivos que impulsan de forma directa la generación de conocimiento.

Todos estos son factores que debemos considerar para potenciar la preparación de documentos que actualicen y clarifiquen el estado del arte y la ciencia actual dirigida a los profesionales y a los pacientes, dando así carta de naturaleza al presente proyecto.

En este entorno debe enmarcarse el planteamiento y puesta en marcha de esta Guía de Práctica Clínica (GPC), que busca evaluar de forma conjunta la evidencia disponible sobre el manejo de los pacientes con alteraciones de la coagulación, para organizarla y presentarla de forma adecuada tanto al profesional como al paciente. De igual modo, sirve para generar recomendaciones basadas en la evidencia científica que puedan difundirse a través de los medios sociales y científicos pertinentes, para poder ser aplicadas por los cirujanos bucales de España y de todo el mundo en su práctica clínica, beneficiando de esta forma al paciente.

### ¿Por qué redactar esta Guía de Práctica Clínica?

La decisión de confeccionar una GPC en relación con el manejo de pacientes con alteraciones de la coagulación viene avalada por varios aspectos:

- La existencia de grupos con contrastada experiencia dentro de la SECIB para abordar con garantías este proyecto.
- La importancia clínica del área, donde no son pocos los pacientes con alteraciones de la coagulación que acuden a nuestras clínicas.
- La aparición en los últimos años de una importante evidencia científica en este ámbito (la asistencia dental de los pacientes con alteraciones de la coagulación) que ha producido distintos cambios en el paradigma de su enfoque.
- La generación de evidencia de la alta calidad, mediante el formato de GPC, en detrimento de otros documentos generados a partir de la evidencia, busca generar evidencia de la máxima calidad posible y mayor reconocimiento entre los distintos actores científico-sanitarios a nivel nacional e internacional.

## **AUTORÍA**

## 2. AUTORÍA

- Valenzuela-Mencia, Javier: Graduado en Odontología. Graduado en Enfermería. Colaborador del Equipo Docente de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla. Universidad de Sevilla.
- Serrera-Figallo, María Ángeles: Profesora Titular de Odontología Integrada en Pacientes Especiales, Medicina Bucal y Cirugía Bucal. Universidad de Sevilla.
- Torres-Lagares, Daniel: Catedrático de Cirugía Bucal, Universidad de Sevilla.
- García-García, Abel: Catedrático de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela. Jefe del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela del Servicio Gallego de Salud (SERGAS).
- Machuca-Portillo, Guillermo: Catedrático de Odontología en Pacientes Especiales. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.
- Sánchez-Fernández, Elena: Profesor Titular de Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.
- Valmaseda-Castellón, Eduard: Catedrático de Odon-toestomatología. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona. Investigador del grupo “Patología y Terapéutica Odontológica y Maxilofacial” del Institut de Recerca Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).
- Peñarrocha-Diago, María: Profesor Titular de Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de Valencia.
- Fernández-Mosteirín, Nuria: Facultativo Especialista de Área en Hematología y Hemoterapia. Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
- Somoza-Martin, José Manuel: Profesor Asociado. Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago.
- González-Pérez, Alba: Graduada en Odontología, Oral Res Group, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

- Chamorro-Petronacci, Cintia Micaela: Doctora en Odontología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

## **GRUPO DE TRABAJO**

### 3. INTRODUCCIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

La Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB) es una sociedad de carácter científico creada para ofrecer el apoyo adecuado a todos aquellos profesionales que reclaman un espacio científico actualizado sobre la Cirugía Bucal. Para cumplir con sus objetivos, la Sociedad ha encargado a un grupo de expertos el desarrollo de una GPC sobre el manejo de pacientes con trastornos de la coagulación en procedimientos quirúrgicos dentales, como son la colocación de implantes o las extracciones dentales. Dicha Guía se ha planteado abordando diferentes supuestos para abarcar los máximos escenarios posibles a los que se enfrentan los profesionales de la salud oral ante este tipo de pacientes.

El grupo que ha elaborado la presente GPC está formado por expertos clínicos y universitarios del área de ciencias de la salud. Los catedráticos Daniel Torres, Abel García y Eduard Valmaseda son especialistas en cirugía bucal con una extensa carrera docente e investigadora. La Dra. Nuria Fernández ha colaborado como especialista en el campo de la hematología y hemoterapia, y el Dr. Guillermo Machuca, María Ángeles Serrera y María Peñarrocha son profesionales con una amplia experiencia en el manejo de pacientes con trastornos de la coagulación en procedimientos quirúrgicos orales. Los profesores José Manuel Somoza y Elena Sánchez han aportado sus conocimientos sobre cirugía oral y medicina oral, y en el ámbito investigador la metodología y la evaluación de la evidencia ha estado garantizado por Javier Valenzuela, Cintia Chamorro y Alba Pérez.

La presente GPC ha sido elaborada y evaluada basándose en la evidencia científica disponible y pretende ser de utilidad para pacientes y profesionales de diferentes áreas: odontólogos, estomatólogos, cirujanos bucales, cirujanos maxilofaciales, médicos, y especialistas clínicos del área de ciencias de la salud.

## **METODOLOGÍA**

## 4. METODOLOGÍA

Entendemos una GPC como el conjunto sistematizado de recomendaciones cuyo objetivo es ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a adoptar las medidas más adecuadas ante un problema específico de salud. Como tal, es una importante fuente de evidencia y, por tanto, debe basarse en una amplia revisión bibliográfica, así como en una valoración crítica exhaustiva de los artículos evaluados.

El proyecto incluye la realización de esta GPC titulada “Cirugía Bucal en pacientes con trastornos de la coagulación”, tanto la versión completa como la resumida y la guía rápida. Para su elaboración, se constituyó un grupo de trabajo formado por diez profesionales, seleccionados por su perfil de expertos específicos en la materia. Además, se ha contado con la colaboración de dos revisores externos que participaron en calidad de profesionales independientes. Por último, la guía fue evaluada y validada por las siguientes sociedades científicas:

- SEMO: Sociedad Española de Medicina Oral
- SEOENE: Sociedad Española de Odonto-Estomatología para Pacientes con Necesidades Especiales
- SECA: Sociedad Española de Calidad Asistencial

Concretamente, la elaboración de la Guía se desarrolló en tres fases consecutivas, algunas de las cuales discurrieron de forma paralela en algunos momentos:

- Fase 1: Definición del alcance de la guía y búsqueda bibliográfica
  - o Período: desde junio de 2019 hasta enero de 2020.
  - o Hitos incluidos:
    - Definición de dudas clínicas.
    - Búsqueda bibliográfica preliminar: primer acercamiento a la búsqueda bibliográfica para redefinir los objetivos y el alcance de la GPC.
    - Introducción del gestor bibliográfico Mendeley.
    - Lectura y análisis de evidencia.

- Fase 2: Generación de documentación por parte del grupo de expertos

o Duración: desde octubre de 2019 hasta septiembre de 2020.

o Hitos incluidos:

- Redefinición del alcance de las guías y de las búsquedas bibliográficas necesarias.
- Segunda búsqueda bibliográfica.
- Lectura y análisis de evidencia.
- Elaboración de las preguntas PICO.
- Formulación de recomendaciones.
- Inicio de otros capítulos.

- Fase 3: Elaboración y normalización de documentos

o Duración: desde julio de 2020 hasta enero de 2021.

o Hitos incluidos:

- Recopilación de documentación elaborada.
- Resolución de dudas bibliográficas y otros soportes.
- Normalización inicial de documentos.
- Elaboración del borrador inicial v.00 del documento de trabajo.

La metodología desarrollada durante estos meses ha sido semipresencial, combinando cuatro sesiones presenciales con una importante carga de trabajo no presencial. Para ello, hemos empleado las siguientes herramientas de trabajo colaborativo:

- SharePoint (versión beta), propiedad de la SECIB configurada en:
  - o segura (servidores propios)
  - o parametrizable (adaptación)
  - o capacidad de almacenamiento casi ilimitada

### Sobre la metodología de trabajo

El grupo de autores ha realizado esta GPC para proporcionar un instrumento útil a la hora de tomar decisiones clínicas. Para ello, el documento ha se-

guido un riguroso proceso metodológico basado en las indicaciones del documento “Elaboración de Guías de Prácticas Clínicas en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico” (1) y las recomendaciones disponibles en Guía Salud (1). Asimismo, se ha revisado la bibliografía científica disponible hasta diciembre de 2021, siguiendo las estrategias de búsqueda incluidas en el anexo 1.2. Además, para cada problema clínico planteado, se confeccionó una ficha de trabajo de elaboración propia en la que se fueron detallando los siguientes aspectos:

#### Parte 1: Duda clínica

Cuestión sobre la que los autores formulan la pregunta clínica y que surge del conocimiento experto en la materia y de la experiencia profesional de cada uno de ellos.

#### Parte 2: Pregunta PICO

Pregunta que plantea el problema clínico y que queda estructurada de tal forma que incorpora al Paciente (o población diana a la que se dirige la intervención), la Intervención/Comparación (intervención medida como comparación o no con otra que se realiza) y *Outcome* (resultado esperado al aplicar la intervención señalada) (Véase Anexo 1).

#### Parte 3: Introducción

Contextualización del conocimiento científico que existe en relación con la patología concreta sobre la duda clínica planteada, acompañada de la pregunta PICO y la recomendación.

#### Parte 4: Tipo de pregunta

Clasificación del tipo de pregunta a partir de las siguientes posibilidades: epidemiológica/etiológica, diagnóstica, terapéutica o pronóstica.

#### Parte 5: Metodología utilizada

En este apartado se describe la metodología específica y concreta de búsqueda bibliográfica a partir de: a) búsquedas en bases de datos como MEDLINE/ PubMed, EMBASE, Biblioteca Cochrane; b) el encabezamiento de materia con los términos de búsqueda y los operadores booleanos (AND, OR,

NOT), así como el uso de las palabras claves, Emtree y MeSH, y c) los resultados de la búsqueda indexando todas las referencias bibliográficas.

#### Parte 6: Evaluación y síntesis de la evidencia

Aquí se lista el resultado de la evaluación de cada uno de los estudios referenciados en el apartado anterior. El análisis abordado determina la calidad de la evidencia científica en la que vamos a basar las recomendaciones que se hagan y que posteriormente será necesario conocer para definir la “fuerza” de la recomendación.

Para llevar a cabo el análisis, utilizamos plantillas de verificación o checklists de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para evaluar los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), las revisiones sistemáticas y metaanálisis, los estudios de cohortes, los estudios de casos y controles, los estudios de pruebas diagnósticas y las evaluaciones económicas; las fichas OSTEBA para evaluar series de casos y la herramienta AGREE para evaluar las GPC.

#### Parte 7: Elaboración de las conclusiones

En este último punto se incluyen las recomendaciones que el grupo formula a la pregunta clínica PICO inicial, así como la gradación de dicha recomendación. Los instrumentos en los que los autores se han apoyado para realizar dicha recomendación (evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de la recomendación) se denominan SIGN, del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CEBM, por sus siglas en inglés), y son concretamente dos los que se han utilizado: el SIGN Modificado para las preguntas sobre diagnóstico, y el SIGN propiamente dicho para el resto de las preguntas (tratamiento, pronóstico, etiología, etc.). Tras catalogar cada una de las evidencias encontradas que responden a una pregunta PICO, les otorgamos un grado de recomendación, que se clasifica con letras A, B, C o D y cuyo significado es el siguiente:

- A: se basa al menos en un metaanálisis, en una revisión sistemática, en un ensayo clínico 1++ o en un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y de gran consistencia entre ellos.

- B: volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o de evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.

- C: volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o de evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.

- D: evidencia científica de nivel 3 o 4, o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

#### Parte 8: Recomendaciones para investigaciones futuras

En el proceso de elaboración de una GPC, se identifican lagunas en el conocimiento por lo que los autores pueden considerar necesario recomendar líneas de futuras investigaciones, si se consideran relevantes para pacientes y profesionales. En nuestro caso, estas propuestas pretenden ser lo más concretas posibles para que sean útiles y comprensibles para futuros proyectos de investigación.

#### Sobre la búsqueda bibliográfica

El primer acercamiento a la bibliografía a través de la base de datos MEDLINE/PubMed contribuyó a definir de forma realista el alcance y los objetivos de la guía, pero los motivos fundamentales para elegir esta herramienta fueron los siguientes:

- Está desarrollada por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine (NLM) (Estados Unidos de América).
- Es resultado de la automatización de tres repositorios: Index Medicus, International Nursing Index e Index to Dental Literature.
- Facilita el acceso a las referencias bibliográficas y, en algunos casos, incluso al texto completo.

- Tiene incorporadas las revisiones sistemáticas de la Cochrane Library.

- Está controlado por el tesoro o vocabulario MeSH, que contiene más de 23.000 términos.

- Incorpora el filtro metodológico Clinical Queries, elaborado con metodología basada en evidencias (MBE) y desarrollado por el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la McMaster University (Canadá).

- Incluye búsquedas diseñadas para cuatro tipos de estudios, poniendo énfasis en el tratamiento, el diagnóstico, la etiología y el pronóstico.

- Incluye dos herramientas que facilitan la búsqueda de evidencias:

- o AskMEDLINE: <http://askmedline.nlm.nih.gov/ask/ask.php>

- o AskMEDLINE via PICO (PubMed): <http://pubmedhh.nlm.nih.gov.nlm/pico/piconew.html>

Como se indicaba anteriormente, se efectuó una primera búsqueda preliminar de la bibliografía entre septiembre y octubre de 2021. Las referencias se descargaron en el gestor Mendeley y gracias a la revisión por parte del panel de expertos fue posible detectar las referencias importantes que se habían omitido. La segunda fase de la búsqueda se inició en octubre de 2021, una vez valorada la aproximación inicial y visto que era necesario redefinir tanto los criterios de búsqueda como el alcance de las propias guías.

A partir de ahí, se definieron los criterios para desarrollar las preguntas en formato PICO, tarea que abarcó desde noviembre de 2019 hasta septiembre de 2021, pero que siguió completándose hasta diciembre de 2021 gracias a alertas semanales, para actualizar el material. Los textos completos de estas referencias se compartieron con el panel de expertos a través de Mendeley, gestor documental de suscripción, el cual cumple todos los requisitos necesarios para trabajar en grupo y a distancia.

A partir de la búsqueda exhaustiva de la bibliografía, se construyeron las preguntas generando listas

de temas específicos (por ejemplo, lista de pruebas diagnósticas) que pudieran considerarse. También se acotaron los criterios de inclusión y exclusión: en general, quedó excluida cualquier referencia que no estuviera escrita en inglés, en francés o en español y la fecha de publicación se limitó a los últimos 10 años. Por último, se llevó a cabo una criba de los títulos y los resúmenes de los artículos identificados en las búsquedas para eliminar aquellos que claramente no cumplían con los criterios de búsqueda.

En cuanto a las fuentes de información, se usó MEDLINE (a través de su interfaz PubMed) y la base de datos EMBASE. Para ambas se desarrollaron unas estrategias de búsqueda con el fin de delimitar o ampliar el alcance: combinación de vocabulario de lenguaje controlado (los tesauros MeSH y Emtree) y términos en lenguaje libre o frases que aparecieran en títulos o resúmenes.

Las referencias se almacenaron en un grupo privado de Mendeley, a través del cual se tenía acceso al texto completo, con un visor donde marcar y hacer anotaciones a las referencias. Los artículos fueron colgados a texto completo directamente en el gestor de referencias Mendeley. Éstos fueron localizados a través de las suscripciones, del servicio de obtención de documentos de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público Andaluz y de los fondos de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

Utilizando el módulo social de Mendeley, los revisores también podían comprobar si se había publicado algún otro artículo y añadir sus comentarios. Por otra parte, para cada una de las referencias, Mendeley cargaba directamente las etiquetas (tags) asociadas, pero se añadía una general para identificar a qué pregunta o preguntas PICO correspondía esa referencia, así como el tipo de estudio (ensayo clínico, revisión sistemática, metaanálisis, etc.).

Por último, se elaboró un documento final con todas las referencias que correspondían a cada pregunta PICO de la GPC.

Las estrategias de búsqueda fueron revisadas siguiendo el documento de Sampson et al. "An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies", publicado en 2009

en el Journal of Clinical Epidemiology (2). Concretamente se evaluaron elementos de distinto tipo:

- De primera línea

- Conceptualización, con la que se evalúa si la pregunta de investigación ha sido correctamente traducida en conceptos de búsqueda.
- Operadores lógicos, con los que se evalúa si los elementos que componen la estrategia de búsqueda han sido correctamente combinados con los operadores booleanos y/o de proximidad.
- Errores de deletreo.
- Números de línea erróneos.
- Traducción de la estrategia de búsqueda a diferentes bases de datos y/o interfaces.
- Encabezamientos de materia perdidos.

- De segunda línea

- Pérdida de términos en lenguaje libre.
- Encabezamientos de materia y términos en lenguaje libre utilizados conjuntamente.
- Variantes de deletreo y truncamiento.
- Encabezamientos de materia y términos irrelevantes en texto libre.
- Límites: evaluar si los límites utilizados (incluyendo los filtros) son apropiados y se han aplicado correctamente.

- De tercera línea

- Organización de la búsqueda.
- Uso de campos específicos en bases de datos adicionales.
- Redundancia en la búsqueda.
- Combinación de encabezamientos de materia y texto libre en una única estrategia o secuencia de búsqueda.

**Sobre la organización bibliográfica**

Este documento se ha estructurado en capítulos y anexos, donde el Anexo 2 corresponde a la bibliografía. A su vez, en este se incluye una primera sección, en la que se lista la bibliografía que los autores han requerido para elaborar cada uno de los capítulos. Concretamente, se ha ordenado por el título y/o el apartado del capítulo al que hacen referencia.

En la segunda parte del anexo, se relaciona la bibliografía que se ha utilizado para cada una de las preguntas clínicas contestadas, enumeradas desde la primera hasta la decimoséptima, en el mismo orden en el que se analizan. En cada una de ellas se define la estrategia de búsqueda y las referencias bibliográficas utilizadas, entre las que se encuentran las incluidas en las tablas de evidencia.

**Sobre el modelo de apoyo metodológico: el papel del equipo consultor externo**

El equipo de apoyo metodológico estaba compuesto por un técnico experto en metodología y atención sanitaria basada en la evidencia, y una biblioteconomista especializada en el ámbito de la Salud. Además, se utilizó un modelo de apoyo metodológico externo (3, 4) y, por razones de eficacia y rentabilidad, se incorporó una asesoría externa en la elaboración y desarrollo de proyectos (5, 6).

## **RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES**

## 5. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

### 1. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué aumento del riesgo hemorrágico existe en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

La extracción dental en pacientes anticoagulados con dicumarínicos parece predecible si se controlan los rangos de INR, se extrae un solo diente y se aplican medidas hemostáticas locales para controlar la hemorragia. El riesgo de sangrado posoperatorio de estos pacientes parece similar al riesgo de los individuos sanos cuando el valor de INR no supera el 2.2. Si tenemos en cuenta otras condiciones como INR superiores a 3 o varias extracciones, la evidencia disponible es escasa para responder a esta pregunta, por lo que se recomienda en estos supuestos ponerse en contacto con el médico del paciente para decidir un plan de tratamiento (**Grado de recomendación C**).

Sin lugar a duda, en esta revisión hemos echado en falta más estudios sobre el acenocumarol, ya que la mayoría incluían pacientes tratados con warfarina o no especificaban el medicamento antagonista de la vitamina K administrado.

Los estudios que se diseñen para valorar el riesgo de sangrado deben definir muy bien aspectos como: el tiempo de seguimiento del paciente, que recomendamos sea de al menos 7 días; la variable principal de riesgo, que recomendamos sea la extracción dental, ya que la condición médica del paciente puede variar en diferentes momentos; el rango de INR que se establecerá para incluir a los pacientes anticoagulados; la población diana (ya que el polimorfismo de la isoenzima CYP2C9 prevalente en la población asiática influye en el aclaramiento de la warfarina); así como registrar también si el paciente es tratado previamente o no con antibióticos y el tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios.

### 2. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué aumento del riesgo hemorrágico existe en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

La evidencia sobre las extracciones dentales en pacientes tratados con heparina hacen referencia en su mayoría a pacientes anticoagulados con acenocumarol que han sido tratados con terapia puente con heparina para una extracción dental. Las publicaciones parecen reflejar un aumento del riesgo de sangrado en comparación con la pauta de continuar con el tratamiento anticoagulante. No obstante, parece que las medidas hemostáticas locales, deberían ser suficientes para conseguir contener la hemorragia pos-extracción, en cualquier caso (**Grado de recomendación D**).

Hay que tener en cuenta que la evidencia para estos resultados es limitada y es de esperar que, a la luz de las publicaciones revisadas, dicha literatura vaya disminuyendo, ya que la pauta de no reemplazar el tratamiento anticoagulante por heparina subcutánea parece tener resultados más predecibles.

### 3. En pacientes anticoagulados con ACODs (Anticoagulantes Orales Directos) que requieren una extracción dental, ¿qué aumento del riesgo hemorrágico existe en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

La evidencia sobre el riesgo de sangrado posoperatorio tras las extracciones dentales en pacientes tratados con ACODs parece demostrar un aumento del riesgo de sangrado en comparación con los individuos sanos (**Grado de recomendación D**).

No obstante, la evidencia para estos resultados es limitada y heterogénea. En la mayoría de los artículos incluidos no hay una representación significativa de los pacientes tratados con ACODs ni de todos los tipos comercializados en España. La mayoría de los estudios son retrospectivos y aplican protocolos diferentes en estos pacientes, como la continuación del tratamiento, la interrupción de la dosis el día de la cirugía o la suspensión hasta 5 días antes de la extracción. Esto hace necesarios ensayos clínicos controlados con un tamaño muestral representativo de todos tipos de ACODs e individuos sanos.

**4. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (warfarina) que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

La continuación del tratamiento anticoagulante oral en pacientes sometidos a procedimientos sencillos en la colocación de implantes no supone un aumento significativo en el riesgo de hemorragias con respecto a suspender o reducir el tratamiento, por lo que no está justificada su suspensión (**Grado de recomendación D**).

Las futuras vías de investigación deberían estudiar el posible efecto sobre el riesgo de hemorragias de los anticoagulantes orales a través de ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño muestral adecuado donde se evalúe el efecto de este tipo de medicación sobre pacientes sometidos a colocación de implantes para poder obtener conclusiones válidas. Estos ensayos deberían realizarse con pacientes sometidos únicamente a cirugía de implantes, ya que si los pacientes son sometidos a distintas técnicas quirúrgicas estos resultados no son concluyentes para ninguna de las mismas. Además, también debería evaluarse si la utilización conjunta de anticoagulantes orales y medicación antiagregante modifica el riesgo hemorrágico para así poder elaborar protocolos que guíen la práctica clínica. De la misma manera, debería compararse entre pacientes que continúan su tratamiento anticoagulante con aquellos que lo suspenden, para así poder obtener resultados con suficiente evidencia científica que contribuyan a guiar la práctica clínica.

**5. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren colocación de implantes dentales, ¿qué aumento del riesgo hemorrágico existe en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

El tratamiento con heparina en pacientes sometidos a procedimientos sencillos en la colocación de implantes no supone un aumento significativo en el riesgo de hemorragias, por lo que se recomienda su continuación durante este tipo de cirugía (**Grado de recomendación D**).

La sustitución del anticoagulante oral por heparina en pacientes sometidos a procedimientos sencillos en la colocación de implantes no aporta beneficios relativos al riesgo de hemorragias, por lo que no está justificada esta actuación (**Grado de recomendación D**).

Las futuras vías de investigación deberían estudiar el posible efecto de la heparina sobre el riesgo de hemorragias a través de ensayos clínicos aleatorizados, donde se evalúe el efecto de este tipo de medicación en pacientes sometidos a colocación de implantes para poder obtener conclusiones válidas. Estos ensayos deberían incluir una amplia muestra de pacientes, así como grupos donde se compare entre la continuación del tratamiento con heparina, la suspensión de este tipo de terapia y un grupo control, para poder analizar si estas situaciones modifican el riesgo de hemorragias. Además, también debería evaluarse si la utilización conjunta de heparina y medicación antiagregante modifica el riesgo de hemorragias, para así poder elaborar protocolos que guíen la práctica clínica.

**6. En pacientes anticoagulados con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos pueden tratarse con implantes osteointegrados de modo seguro. El sangrado intraoperatorio podría ser ligeramente mayor, si bien el sangrado posoperatorio parece ser similar al de los pacientes que no toman anticoagulantes (**Grado de recomendación D**).

No hay información clínica para determinar el efecto que puede tener la administración adicional de un antiagregante plaquetario en estos pacientes. Sería conveniente llevar a cabo más estudios que incluyan muestras más amplias, ya que los actuales tan solo cuentan con un número limitado de casos. También sería necesario aumentar la calidad metodológica de los estudios, puesto que existen numerosos sesgos que limitan la fuerza de las recomendaciones.

**7. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué aumento del riesgo hemorrágico existe en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?**

No existe suficiente información sobre el aumento de riesgo de sangrado intraoperatorio o posoperatorio en pacientes con coagulopatías hereditarias con respecto a individuos sanos en tratamientos de extracciones dentales o implantes. Las extracciones dentales pueden practicarse después de evaluar la gravedad de la coagulopatía. En los casos más graves, es necesario garantizar un mínimo de factor antes de la extracción dental. Los casos de hemofilia con anticuerpos inhibidores deben considerarse graves, y pueden requerir mayor preparación del paciente.

Por tanto, no existen suficientes datos acerca del tratamiento con implantes dentales en pacientes con coagulopatías hereditarias/congénitas, como la hemofilia o la enfermedad de Von Willebrand. No obstante, se pueden colocar implantes dentales, ya que el riesgo de sangrado parece menor que en las extracciones dentales (**Grado de recomendación D**). Para ello, hay que considerar si es precisa la anestesia general o la sedación, evitar las técnicas anestésicas troncales, hacer un diagnóstico tridimensional con tomografía computada y tomar medidas de prevención del sangrado (medidas hemostáticas locales y valorar medidas sistémicas como los factores de coagulación) antes, durante y después de la intervención (**Grado de recomendación D**). En todo caso, es precisa una evaluación individual del caso con la unidad de hematología o el centro de hemofilia. Sería conveniente llevar a cabo estudios de un mayor grado de evidencia, porque hasta la fecha solo se dispone de series de casos, casos clínicos aislados, documentos de expertos y una guía de práctica clínica, y por lo tanto no hay estudios con grado de evidencia 2.

Sería conveniente llevar a cabo estudios específicos que seleccionen muestras mayores de pacientes con cada coagulopatía, especialmente de las más frecuentes, como la hemofilia A o la enfermedad de Von Willebrand, con el fin de elaborar protocolos o guías específicas para cada una. También sería necesario aumentar la calidad metodológica de los estudios, diseñando estudios observacionales que puedan ofrecer como mínimo un grado de evidencia 2.

**8. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las medidas hemostáticas locales en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

En pacientes anticoagulados sometidos a exodoncias simples no se recomienda la suspensión del tratamiento anticoagulante, recomendándose la aplicación de medidas hemostáticas locales (**Grado de recomendación C**).

No se ha demostrado la superioridad de ninguna medida hemostática local sobre las demás, por lo que se recomienda utilizar aquellas que cuentan con mayor evidencia, como pueden ser las suturas, las esponjas de colágeno o celulosa, así como la compresión con gasa impregnada en ácido tranexámico (**Grado de recomendación C**).

La aparición de hemorragias posoperatorias se asocia a la edad del paciente, por lo que en pacientes de edad avanzada sometidos a exodoncias simples se recomienda la utilización de medidas hemostáticas locales (**Grado de recomendación C**).

Las futuras vías de investigación deberían estudiar el efecto de las distintas medidas locales de hemostasia a través de ensayos clínicos aleatorizados donde se evalúe el efecto de estas medidas en pacientes anticoagulados sometidos a exodoncias para poder obtener conclusiones válidas. Estos ensayos deberían realizarse sobre amplias muestras de pacientes donde no se suspenda la anticoagulación y cuyo INR se encuentre en el rango recomendado en las principales guías y protocolos. Con relación a lo anterior, se deberían incluir pacientes con un INR de entre 2 y 4, ya que es frecuente encontrar pacientes con niveles de INR por encima de 3, y así poder evaluar si estas medidas hemostáticas siguen siendo efectivas con tales valores de INR. Además, también debería estudiarse la efectividad de estas medidas hemostáticas en pacientes que combinan tratamiento anticoagulante y antiagregante para así poder realizar protocolos que guíen la práctica clínica en este tipo de pacientes.

**9. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las medidas hemostáticas locales en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

Ante la falta de evidencia actual, las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados donde se evalúe la efectividad de las distintas medidas hemostáticas locales en pacientes en tratamiento con heparina que se someten a exodoncias.

En pacientes anticoagulados con heparina y sometidos a exodoncias, se recomienda hacer una anamnesis exhaustiva del paciente para conocer el tiempo que lleva siendo tratado y tener un conocimiento exacto de la vida media de la heparina que se utiliza. El procedimiento quirúrgico debería realizarse en el momento de máximo decrecimiento de las concentraciones plasmáticas del fármaco, para después continuar con el tratamiento anticoagulante, aplicando simultáneamente medidas hemostáticas locales, como pueden ser la compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, la sutura de la herida o la utilización de distintos tipos de esponjas o apósitos hemostáticos **(Grado de Recomendación D)**.

**10. En pacientes anticoagulados con ACODs que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las medidas locales en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

Ante la falta de evidencia científica de calidad en la literatura acerca de este tema se propone una opinión de expertos. En pacientes anticoagulados con un fármaco anticoagulante directo y sometidos a exodoncias, se recomienda tener un conocimiento exacto de la semivida del fármaco utilizado, de tal manera que la extracción dental debería realizarse en el momento de máximo decrecimiento de las concentraciones plasmáticas del anticoagulante concreto, retrasando su administración tras la exodoncia al menos 4 horas, aplicando de manera simultánea medidas hemostáticas locales como la sutura, distintas esponjas o apósitos hemostáticos, o compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en

ácido tranexámico **(Grado de Recomendación D)**. Teniendo en cuenta la evidencia limitada actual y su metodología, las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados donde se evalúe la efectividad de las distintas medidas hemostáticas locales en pacientes en tratamiento con anticoagulantes directos que se someten a exodoncias comparados con controles sanos y con un tamaño muestral adecuado.

**11. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

Ante la falta de evidencia científica de calidad en la literatura acerca de este tema se propone una opinión de expertos. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico y sometidos a exodoncias se recomienda la continuación del tratamiento anticoagulante oral utilizándose de manera concomitante medidas hemostáticas locales consistentes en suturas, compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, esponjas o apósitos hemostáticos, sin necesidad de utilizar tratamiento farmacológico para disminuir el riesgo hemorrágico **(Grado de Recomendación D)**.

Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados donde se evalúe la efectividad de los distintos tratamientos farmacológicos encaminados a favorecer la hemostasia en pacientes anticoagulados con fármacos cumarínicos sometidos a exodoncias.

**12. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

En pacientes anticoagulados con heparina y sometidos a exodoncias se recomienda el uso de medidas hemostáticas locales consistentes en suturas, com-

presión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, esponjas o apósitos hemostáticos, sin necesidad de utilizar tratamiento farmacológico para disminuir el riesgo hemorrágico **(Grado de Recomendación D)**.

Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados donde se evalúe la efectividad de los distintos tratamientos farmacológicos encaminados a favorecer la hemostasia en pacientes tratados con heparina sometidos a exodoncias.

**13. En pacientes anticoagulados con ACODs que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

En pacientes anticoagulados con ACODs y sometidos a exodoncias se recomienda el uso de medidas hemostáticas locales consistentes en suturas, compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, esponjas o apósitos hemostáticos, sin necesidad de utilizar tratamiento farmacológico para disminuir el riesgo hemorrágico **(Grado de Recomendación D)**.

Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados donde se evalúe la efectividad de los distintos tratamientos farmacológicos encaminados a favorecer la hemostasia en pacientes tratados con ACODs sometidos a exodoncias.

**14. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las medidas hemostáticas locales en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?**

A la hora de dar una recomendación en este tema, no hay ningún artículo que haya abordado íntegramente la pregunta PICO que planteamos ya que en ninguno se estudia la reducción del riesgo hemorrágico en comparación con individuos sanos. El nivel de recomendación de este apartado es de opinión de los expertos que firman la guía **(Grado de Recomendación D)**.

En cuanto las medidas puramente mecánicas no hemos encontrado bibliografía donde las apliquen de forma única para el control hemorrágico, ya que en la actualidad suelen utilizarse bajo obligada interconsulta con el hematólogo y combinadas con medidas farmacológicas. Apenas hay estudios en este grupo de pacientes a los que se le coloquen implantes dentales por lo que la evidencia es insuficiente.

Entre las consideraciones más importantes se encuentran: la elaboración de un plan de tratamiento tras una elaborada historia clínica e interconsulta con el hematólogo, que el tratamiento sea realizado a primera hora de la mañana y a comienzos de la semana, y realizando los procedimientos dentales en una sola sesión en la medida de lo posible.

Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados donde se evalúe la efectividad de medidas locales encaminadas a favorecer la hemostasia en pacientes con coagulopatías congénitas sometidos a exodoncias.

**15. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?**

A la hora de dar una recomendación en este tema, no hay ningún artículo que haya estudiado íntegramente la pregunta PICO que planteamos. No existe evidencia concluyente y a través de la bibliografía no puede responderse a esta pregunta. El nivel de recomendación de este apartado es de opinión de los expertos que firman la guía **(Grado de Recomendación D)**.

Basándonos en nuestra experiencia clínica, el tratamiento farmacológico debe realizarse siempre mediante interconsulta con el hematólogo. Aunque insuficiente, existe más literatura del tratamiento antifibrinolítico en extracciones dentales que en implantes. En caso de duda, deberá realizarse la cirugía en un ambiente hospitalario. Los autores de los artículos incluidos en esta revisión destacan que es necesaria más investigación para mejorar la base de evidencia en el tratamiento de personas con hemofilia y enfermedad de Von Willebrand así como en otros desórdenes congénitos raros.

## **ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC**

## 6. ALCANCE Y OBJETIVOS

### 6.1 ANTECEDENTES

El número de pacientes tratados con trastornos de la coagulación, y más concretamente con terapia anticoagulante, ha aumentado en todo el mundo en los últimos años debido al incremento de la esperanza de vida en los países desarrollados.

Los protocolos para el manejo de este tipo de pacientes en cirugías orales han variado a lo largo de los últimos años, sobre todo tras la aparición de los nuevos anticoagulantes orales directos (ACODs). La valoración del riesgo de sangrado ante este tipo de pacientes a la hora de someterse a un procedimiento quirúrgico sigue siendo un tema controvertido para pacientes, dentistas y médicos de familia.

### 6.2 JUSTIFICACIÓN

Las guías de práctica clínica actuales en los pacientes con trastornos de la coagulación se basan en estudios llevados a cabo en diferentes zonas geográficas del mundo, cuya idiosincrasia requiere una visión crítica para poder extrapolar los resultados de manera global a nuestra práctica diaria. Por ejemplo, la mayoría de la literatura disponible acerca del riesgo hemorrágico de los pacientes anticoagulados que requieren una extracción dental y están tratados con un fármaco cumarínico, versa sobre la warfarina, si bien en España el fármaco cumarínico más empleado es el acenocumarol. Otro ejemplo es la determinación del valor del INR (International Normalized Ratio) idóneo para tratar a los pacientes. Algunas guías clínicas para el manejo de los pacientes anticoagulados, como el Programa Escocés de Efectividad Clínica en Odontología (SDCEP) recomienda no modificar la pauta de tratamiento anticoagulante en los pacientes que presenten un INR inferior a 4, siendo recomendable que este INR sea determinado en las 24 horas anteriores al tratamiento odontológico o con validez de hasta 72 horas si su valor suele ser estable en el tiempo. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes anticoagulados presentan dificultad para alcanzar un control adecuado de INR (Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados). En otras guías españolas, como la publicada por la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de

Epidemiología y Salud Pública, este valor se reduce a un INR de 3, recomendando no tratar al paciente sin consultar con el médico y ajustar la dosis del anticoagulante en caso de presentar un INR superior.

Los profesionales que deben decidir las pautas para el manejo de estos pacientes, sobre todo en lo que respecta a la continuación de tratamiento anticoagulante / antiagregante cuando van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico, tienen dudas debido a que los protocolos han sufrido variaciones en un periodo de tiempo relativamente corto.

Con esta GPC la SECIB pretende presentar una evaluación de la evidencia actual sobre los pacientes con trastornos de la coagulación y ayudar a los profesionales de las ciencias de la salud en la toma de decisiones clínicas.

### 6.3 POBLACIÓN DIANA

#### Grupos incluidos

Pacientes que presentan alteraciones de la coagulación tanto hereditarias como adquiridas:

- o Pacientes anticoagulados con heparina, fármacos cumarínicos o anticoagulantes orales directos que requieren una extracción dental.
- o Pacientes anticoagulados con heparina, fármacos cumarínicos o anticoagulantes orales directos que requieren implantes dentales.
- o Pacientes anticoagulados con heparina, fármacos cumarínicos o anticoagulantes orales directos, que también están tratados con terapia antiagregante y que requieren una extracción dental.
- o Pacientes anticoagulados con heparina, fármacos cumarínicos o anticoagulantes orales directos, que también están tratados con terapia antiagregante y que requieren implantes dentales.
- o Pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental.
- o Pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren implantes dentales.

#### Grupos no incluidos

Esta guía no aborda consideraciones para pacientes con alteraciones en la coagulación adquiridas por otras causas anteriormente descritas.

#### 6.4 ÁMBITO ASISTENCIAL AL QUE SE APLICA LA GPC

La siguiente guía va dirigida a los profesionales de la Odontología y Estomatología, ya sean generalistas o especialistas, que ejercen la Cirugía Bucal en centros universitarios, clínicas dentales, centros de atención primaria u hospitales, tanto del ámbito público como privado. La consulta de estas recomendaciones, basadas en la evidencia científica actual, debería servir para ayudar a tomar decisiones terapéuticas que promuevan la excelencia en la cirugía oral en pacientes con alteraciones de la coagulación.

#### 6.5 PROCESO ASISTENCIAL DE LA GPC

Esta guía interviene en diferentes ámbitos del proceso asistencial quirúrgico en los pacientes con trastornos de la coagulación. Permite conocer los aspectos relevantes a considerar en los pacientes con coagulopatías, así como la evidencia disponible para proceder con ellos. Conciencia además a los profesionales sobre la importancia de individualizar los casos de pacientes anticoagulados y el valor de las interconsultas entre profesionales sanitarios. Para alcanzar estos objetivos, la guía se ha planteado partiendo de las siguientes preguntas:

1. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?
2. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?
3. En pacientes anticoagulados con ACODs (Anticoagulantes Orales Directos) que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?
4. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren colocación de implantes dentales ¿existe un au-

mento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

5. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?
6. En pacientes anticoagulados con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?
7. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?
8. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?
9. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿Y si además toman medicación antiagregante?
10. En pacientes anticoagulados con ACODS que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿Y si además toman medicación antiagregante?
11. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no

anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

12. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

13. En pacientes anticoagulados con ACODs que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

14. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

15. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

## **PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS**

## 7. PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS

### 1. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

#### INTRODUCCIÓN

El número de pacientes tratados con terapia anticoagulante ha aumentado en todo el mundo en los últimos años, ya que su uso está indicado para la prevención de eventos tromboticos primarios y secundarios (1). Concretamente, los derivados cumarínicos, como la Warfarina (Aldocumar®) o el acenocumarol (Sintrom®), son dos de los 100 medicamentos más prescritos en los países desarrollados para reducir el riesgo de tromboembolismo, especialmente en pacientes con prótesis valvulares cardíacas (2). El mecanismo de acción de ambos medicamentos se basa en interferir en el metabolismo de la vitamina K con la consecuente reducción de la concentración plasmática de los factores de la coagulación, aunque existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ellos. La más interesante a nivel clínico es la semivida de ambas, ya que la del acenocumarol se encuentra entre 5 y 9 horas, mientras que la de la warfarina es más larga, entre 29 y 45 horas (3).

La mayoría de la literatura disponible acerca del riesgo hemorrágico de los pacientes anticoagulados que requieren una extracción dental y están tratados con un fármaco cumarínico, versa sobre la Warfarina; sin embargo, en España el fármaco cumarínico más empleado es el acenocumarol (4). La extracción dental es un procedimiento común y, en el caso de los pacientes anticoagulados, los odontólogos suelen consultar la necesidad de alterar la pauta de medicación debido al riesgo percibido de un posible sangrado incontrolado tras el tratamiento dental (5).

Algunas guías clínicas para el manejo de los pacientes anticoagulados, como la guía del Programa Escocés de Efectividad Clínica en Odontología (SDCEP, "Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs" Scottish

Dental Clinical Effectiveness Programme, no. August: accessed 01/10/2021. <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>), recomienda no modificar la pauta del tratamiento anticoagulante en los pacientes que presenten un INR (*International Normalized Ratio*) inferior a 4, siendo recomendable que este INR sea determinado en las anteriores 24 horas al tratamiento, o con validez de hasta 72 horas si su valor suele ser estable en el tiempo. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes anticoagulados presentan dificultad para alcanzar un control adecuado de INR (Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados) y los cambios pueden ser significativos en horas. En otras guías españolas, como la publicada por la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública (<https://secardiologia.es/images/institucional/SESPO-Protocolo.pdf>, 2019) este valor se reduce a un INR de 3, recomendando no tratar al paciente sin consultar con el médico y ajustar la dosis en caso de presentar un INR superior.

Además, aquellos pacientes que presenten episodios tromboembólicos cuando ya reciben una terapia antiagregante, son tratados adicionalmente con medicación anticoagulante. Esto dificulta la valoración del riesgo de sangrado en estos pacientes y aumenta la incertidumbre para el personal odontológico y para el propio paciente.

En general, la pauta clásica de suspensión del tratamiento anticoagulante por una terapia puente con heparina de bajo peso molecular previa a una extracción dental, ha sido descartada debido al riesgo aumentado de procesos tromboembólicos y en ocasiones a un mayor riesgo de sangrado tras el procedimiento (6). La mayoría de los estudios realizados en Occidente, refieren que más del 99% de los pacientes anticoagulados no han tenido sangrado posoperatorio importante y no han requerido más que medidas locales de control, sin casos de morbilidad relevante o fatalidad. Sin embargo, se han descrito 22 complicaciones embólicas (de una cohorte total de 2775 pacientes anticoagulados con warfarina) incluyendo 6 fatales, cuando la dosis del anticoagulante se redujo o se suspendió (7). No obstante, las numerosas diferencias detectadas entre guías hacen necesario un análisis riguroso de la evidencia.

## EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Un total de 8 artículos (5 estudios prospectivos y 3 estudios retrospectivos) han sido seleccionados para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), anticoagulados con dicumarínicos; *Intervention* (intervención), extracción dental; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia (Anexo 3 - Tabla PICO 1). Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Metaanálisis recientes sugieren que el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados tras extracciones dentales es superior comparado con pacientes no anticoagulados, aunque esta diferencia no parece estadísticamente significativa (RR:2,003, 95% CI: 0,987-4,063,  $p=0,054$ ) (8).

En términos generales, los estudios incluidos en nuestro trabajo comparten estos resultados de prevalencia, reflejando tras extracciones dentales un 0-1,2% de sangrado en pacientes no anticoagulados frente al 2,77-54,6% de los pacientes anticoagulados (Tabla 1).

Yamada y cols. (2019) compararon el índice de sangrado entre pacientes anticoagulados y no anticoagulados y consideraron otros factores de riesgo asociados como número de extracciones, tipo de diente y grado de inflamación de los tejidos blandos en el área de la exodoncia. La administración preoperatoria de antibióticos (OR=2,533,  $p<0,05$ ), los niveles de INR superiores a 2,11 (comparados con pacientes anticoagulados con un INR menor) (OR= 3,798,  $p<0,01$ ) o las dificultades intraoperatorias para el control del sangrado (OR= 6,230,  $p<0,05$ ) (9) fueron los factores de riesgo más significativos. Los resultados del análisis ROC (*Receiver operating characteristics*) sobre el límite del valor de INR para identificar pacientes en riesgo, fueron similares a los obtenidos por Febbo y cols. (2016), que observaron un riesgo similar de sangrado en los pacientes con INR inferior a 2,2 y en los controles sanos (10).

El estudio de pacientes con doble terapia, anticoagulante y antiagregante, se realizó en un total de 3 artículos (9,11,12). Los análisis multivariantes del estudio de Iwabuchi y cols. (2014) concluyeron que la incidencia de sangrado posextracción de los pacientes que reciben tratamiento antiagregante es menor que la de los pacientes anticoagulados solo

con warfarina (OR= 0,1,  $p=0,049$ ) (11), y en el estudio de Yagyu y cols. esta diferencia no parece significativa (12).

En términos generales, los estudios son heterogéneos en aspectos analizados como los criterios de inclusión para los pacientes tratados con warfarina, la valoración del sangrado posoperatorio, la pauta de manejo con el tratamiento anticoagulante, el número de extracciones realizadas o el tiempo de seguimiento.

Los criterios de inclusión para los pacientes que son tratados con warfarina difieren en el límite del valor del INR, ya que algunos no especifican si el valor del INR es un factor excluyente (9), algunos excluyen a los pacientes con un INR superior a 3 (11,13) y otros superior a 4 (7,10,14). Otros estudios incluyen pacientes que sustituyen la warfarina por un tratamiento puente con heparina (7) y otros no suspenden el tratamiento con warfarina (15). Otra diferencia, es la definición de la variable principal, ya que en algunos estudios definen al paciente como la variable principal de medición de riesgo (7,9) y en otros a la extracción dental en sí misma (12).

Para valorar el riesgo de sangrado posextracción no hay un método validado y universalmente aceptado para medir el sangrado oral por lo que es difícil establecer comparaciones. Sin embargo, existen diferentes escalas utilizadas por los investigadores como la HAS-BLED, aplicada por el equipo de Kataoka y cols. cuya conclusión fue que dicha escala era insuficiente para predecir el sangrado posextracción y que los pacientes con warfarina y antiagregados tenían un riesgo 3 veces mayor de sufrir sangrado posoperatorio comparados con controles sanos (16). En los estudios que hemos incluido, algunos trabajos como el de Yamada y cols. (2020) catalogaron el grado de sangrado de los pacientes (grado del 1-3) de acuerdo con la categorización propuesta en el trabajo de Hasegawa y cols. (2017) (17). Otros autores como Caliskan y cols. (2017) o Karsh y cols., midieron la cantidad de sangrado pesando los miligramos de sangre embebida en la gasa utilizada para frenar la hemorragia (14,15).

Otra diferencia que hemos observado, es que algunos autores incluyeron sólo pacientes sometidos a la extracción de un solo diente (12) y otros a más de uno (10,13).

El tiempo de seguimiento también varía mucho entre unos estudios y otros, algunos no especifican

el tiempo de seguimiento, tienen un periodo de seguimiento de 7 días (13,15) y otros de hasta 10 días (10).

El único artículo que hemos hallado que especificaba un antagonista de la vitamina K diferente a la warfarina fue el de Bajkin y cols. (2015) (13).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

La extracción dental en pacientes anticoagulados con dicumarínicos parece predecible si se tienen controlados factores como los rangos de INR, se extrae un único diente y se aplican medidas hemostáticas locales para controlar la hemorragia. El riesgo de sangrado posoperatorio de estos pacientes parece similar al riesgo de los individuos sanos cuando el valor de INR no supera 2,2. En otras condiciones como INR superiores a 3 o varias extracciones, la evidencia disponible es escasa para responder a esta pregunta, por lo que se recomienda en estos supuestos ponerse en contacto con el médico del paciente para decidir un plan de tratamiento (**Grado de recomendación C**).

Sin lugar a duda, en esta revisión, hemos echado en falta más estudios sobre el acenocumarol, ya que la mayoría incluían pacientes tratados con warfarina o que no especificaban el medicamento antagonista de la vitamina K administrado (12).

Los estudios que se diseñen para valorar el riesgo de sangrado deben definir muy bien aspectos como: el tiempo de seguimiento del paciente, que recomendamos que sea de por lo menos 7 días; la variable principal de riesgo, que recomendamos sea la extracción dental, ya que la condición médica del paciente puede variar en diferentes momentos; el rango de INR que se establecerá para incluir a los pacientes anticoagulados; la población diana (ya que el polimorfismo de la isoenzima CYP2C9 prevalente en la población asiática es más importante para el aclaramiento de la warfarina, requiriendo que en esta población los niveles de INR sean menores que en la población caucásica) (18); factores asociados al proceso quirúrgico como el número de dientes extraídos, el grado de dificultad quirúrgica o el grado de inflamación de los tejidos blandos; así como registrar también si el paciente es tratado previamente o no con antibióticos o el tratamiento concomitante de antiagregantes.

## 2. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

### INTRODUCCIÓN

Las heparinas son sustancias con actividad anti-trombótica y anticoagulante mediante la inhibición del factor Xa y el factor IIa respectivamente, siendo el efecto contra este último el de menor potencia. Por ello se espera que conlleven un menor riesgo de hemorragia que los antagonistas de la vitamina K (VAK) pero con la misma actividad antitrombótica (1).

Las heparinas son inactivadas por las enzimas digestivas, por lo que se absorben muy mal por vía oral y la vía subcutánea o parenteral es la elegida para su administración. Dependiendo de si la heparina que se utiliza es fraccionada (HNF), de bajo peso molecular (HBPM) o ultra bajo peso molecular (UHBPM), su vida media puede situarse entre las 8 y las 24 horas (2).

Los efectos adversos más comunes son la hemorragia y la trombocitopenia, siendo esta última de aparición tardía (debutando entre 1 y 2 semanas tras haber iniciado el tratamiento) y sin asociación con dosis, edad o vía de administración, sino más bien como respuesta individual del paciente. La administración conjunta de heparina con otros agentes que influyen en la hemostasia, como antiagregantes, anticoagulantes o AINEs (Antiinflamatorios No Esteroideos), pueden potenciar su efecto (3).

Las indicaciones más comunes para las heparinas son para situaciones donde se requiere una acción rápida y de corta duración, como el tratamiento de trombosis venosas profundas y para su prevención tras determinadas cirugías (4). En la clínica odontológica diaria el mejor momento para la exodoncia del paciente heparinizado es “el día siguiente” de la última dosis administrada, es decir distanciando la intervención para que el aclaramiento del fármaco sea mayor. Los pacientes tratados con heparina son en su mayoría pacientes anticoagulados con fármacos VAK que han sustituido, por indicación médica, su tratamiento habitual por heparina subcutánea 2 o 3 días antes del tratamiento odontológico (5). Reflejo de ello, es la escasa literatura que hemos encontrado en esta búsqueda que incluyera pacientes tratados con heparina por otra razón que no fuera

hacer de puente con anticoagulantes orales (6–9). Actualmente se deben considerar 3 factores en estos pacientes: el riesgo de trombosis según enfermedad de base, el riesgo de sangrado por el tipo de intervención y el aclaramiento renal.

### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Un total de 4 artículos (3 estudios prospectivos y 1 estudio retrospectivo) han sido seleccionados para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), anticoagulados con heparina; *Intervention* (intervención), extracción dental; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia (Anexo 3 - Tabla PICO 2).

Todos los estudios evaluaron el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados que sustituyeron la warfarina por heparina de bajo peso molecular, utilizando al menos un grupo de comparación con pacientes que no estaban ni antiagregados ni anticoagulados (6–9). El equipo de Yu-Lu y cols. (2018) y el de Schmitt y cols. (2020) incluyeron también un grupo de individuos tratados con antiagregantes (aunque no estaban anticoagulados).

En el estudio de Buchbender y cols. (2021) el riesgo de sangrado fue mayor en los pacientes que suspendieron la warfarina y la cambiaron por HBPM comparado con los pacientes que continuaron con su tratamiento habitual anticoagulante, dentro del rango recomendado de INR (International Normalised Ratio), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Estos resultados coinciden con el estudio de Erden y cols. (2016), que no ha sido incluido en esta revisión por carecer de un grupo control, donde los 36 pacientes con válvulas protéticas que requirieron extracciones dentales múltiples cambiaron el tratamiento con warfarina por HBPM, concluyendo que la continuación con warfarina producía menos sangrado total comparado con la discontinuación y el uso de una terapia puente con HBPM (10).

Teóricamente, la ventaja de utilizar la heparina de bajo peso molecular como puente, supone tener un efecto predecible de la anticoagulación con una vida media significativamente más corta que aquella que se espera de los antagonistas de la vitamina K. No obstante, la tendencia actual y lo que recomiendan las guías de anticoagulación, es no interrumpir el tratamiento anticoagulante, valorando

el INR (menor de 3) para la extracción dental y utilizar medidas hemostáticas locales (11).

La heterogeneidad de los estudios evidencia la necesidad de establecer criterios que faciliten el diseño de ensayos controlados prospectivos para la evaluación de sangrado. Llama la atención la diferencia en el índice de sangrado en el estudio de Buchbender y cols. (2021) en el que el riesgo de sangrado posoperatorio en el grupo de control fue del 12,9%, frente al 0-0,7% de los demás estudios.

Otra limitación que cabe destacar es el tamaño muestral, ya que en el estudio de Schmidt y cols. (2020) sólo se incluyeron 2 pacientes tratados con heparina. Un aspecto importante de este estudio es que 4 pacientes tratados con warfarina que no fueron sometidos a terapia puente con HBPM tuvieron que ser hospitalizados.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

La evidencia sobre las extracciones dentales en pacientes tratados con heparina parece reflejar un aumento del riesgo de sangrado en comparación con la pauta de continuar con el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K. No obstante, parece que las medidas locales hemostáticas, deberían ser suficientes para conseguir contener la hemorragia posextracción en cualquier caso (**Grado de recomendación D**).

Debido a que según guías de otras especialidades quirúrgicas el riesgo de sangrado en nuestra especialidad es considerado como bajo o muy bajo, debería tenerse en cuenta esta opinión de expertos hasta tener un nivel de evidencia aceptable.

### 3. En pacientes anticoagulados con ACODs (Anticoagulantes Orales Directos) que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

#### INTRODUCCIÓN

El uso de anticoagulantes para cualquier enfermedad sistémica supone para los clínicos mantener un buen equilibrio entre la eficacia del fármaco para reducir el riesgo de tromboembolismo sin aumentar el riesgo de hemorragia (1).

Cualquier procedimiento invasivo, como las extracciones dentales, puede complicarse si los pacientes tratados con anticoagulantes no se manejan de manera eficiente en el período perioperatorio.

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca crónica más frecuente en nuestra población y cuya presencia aumenta por 5 el riesgo de padecer ictus y embolismo sistémico (2).

Los Anticoagulantes Orales Directos (ACODs) han ido desplazando en los últimos años a los antagonistas de la vitamina K (VAK), como el acenocumarol y la warfarina, en la prevención de eventos tromboembólicos y sus complicaciones. Los pacientes tratados con acenocumarol o warfarina tienen un rango terapéutico estrecho y requieren monitorización periódica del tiempo de protrombina, expresado habitualmente como cociente internacional normalizado (INR). Tradicionalmente, aquellos pacientes con alguna contraindicación para ser tratados por VAK eran tratados con antiagregantes plaquetarios. La literatura sobre la prevalencia de los pacientes anticoagulados en España con ACOD o con VAK calcula que alcanzan una proporción de 13/1000 habitantes (3).

Los ACODs pueden ser inhibidores directos de la trombina, como el **dabigatrán** etexilato (Pradaxa®), o inhibidores directos del factor X activado como el **rivaroxabán** (Xarelto®), el **apixabán** (Eliquis®) y el **edoxabán** (Lixiana®). Las principales ventajas de los ACODs son un inicio de acción más rápido, ventana terapéutica mayor, una vida media más corta (entre 9 y 17 horas dependiendo del fármaco), y menor interacción medicamentosa y con alimentos. La complicación más temida con los VAKs es el sangrado intracraneal. Los ACODs han demostrado un menor número de episodios de esta complicación, pero manteniendo su eficacia para la prevención y el tratamiento de la trombosis (4). En general, el uso de estos ACODs está especialmente limitado en pacientes con insuficiencia renal y hepática severas, y en estos pacientes su dosis debe ajustarse de manera individual (5).

Adicionalmente a las ventajas comunes de los ACODs anteriormente descritas, existen ventajas individuales como con el uso del dabigatrán, ya que el idarucizumab, un anticuerpo monoclonal, revierte su efecto (6). El dabigatrán etexilato se metaboliza en dabigatrán, su metabolito activo, e inhibe directamente la trombina. En las pruebas de coagulación se observa una prolongación del tiempo de

tromboplastina parcial activada y un efecto mínimo en el tiempo de protrombina. El pico plasmático se consigue a las 2 horas y la semivida con una dosis única es de 8 horas, pero puede alcanzar las 12-17 horas tras dosis múltiples. Las concentraciones más usadas son de 110-220 mg al día dependiendo de las condiciones médicas del paciente.

El rivaroxabán se une selectivamente al factor Xa y lo inhibe de manera reversible. La comida no interfiere en su absorción, el pico plasmático se alcanza a las 3 horas y la semivida varía entre adultos jóvenes y ancianos (entre 5 y 13 horas). En general, los inhibidores directos del factor Xa prolongan el tiempo de protrombina y reducen el tiempo de tromboplastina parcial. La concentración que se recomienda es de 15-20 mg dependiendo de las condiciones sistémicas del paciente. El apixabán tiene características farmacológicas similares al rivaroxabán, pero con una menor biodisponibilidad (50% en lugar del 80%). La concentración que se recomienda es de 2,5-5 mg/día (5).

La realidad es que la mayoría de los dentistas suelen realizar interconsulta con el médico especialista, siendo esta tendencia menor a medida que se va ganando experiencia (7). La mayoría son conscientes del efecto que los antagonistas de la vitamina K y los antiagregantes tienen en los pacientes y las consideraciones de cara a las cirugías orales, pero los ACODs son menos conocidos (8).

En el metaanálisis de Shi y cols. (2017), concluyeron que, en general, el riesgo de sangrado posoperatorio en pacientes anticoagulados era superior (RR: 2,7) comparado con individuos sanos. Este metaanálisis incluyó estudios con pacientes anticoagulados con VAK y ACODs, especificando que el riesgo relativo de sangrado en estos últimos era de 1,6 frente al 3 de los primeros; esta diferencia fue estadísticamente significativa (9).

Autores como Brennan y cols. (2020) observaron tasas de sangrado similares en los pacientes tratados con ACODs y con warfarina con un INR de 2-4 (10). Sin embargo, no podemos obviar los resultados de los estudios sobre cómo la medicación condiciona la calidad de vida de los pacientes, ya que esta se ve afectada por los controles constantes y el seguimiento de los pacientes tratados con VAK (11).

Las complicaciones de sangrado posoperatorio tras una extracción dental van desde eventos de san-

grado menor a hemorragias que pueden poner el peligro la vida del paciente. Sin embargo, las guías clínicas actuales abogan por mantener la terapia anticoagulante, tanto con ACODs como con VAKs (dentro de las consideraciones especificadas para estos últimos en preguntas PICO anteriores) (12), aunque también destacan que debido a la falta de evidencia en este asunto los clínicos deben aplicar su propia experiencia clínica para determinar los medios apropiados para controlar esta condición (13). Esta última observación refuerza la necesidad de más estudios clínicos que ayuden a determinar la tasa de sangrado en pacientes tratados con ACODs.

### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Un total de 5 artículos (1 estudio prospectivo y 4 retrospectivos) han sido seleccionados para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), anticoagulados con ACOD; *Intervention* (intervención), extracción dental; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia (Anexo 3 - Tabla PICO 3).

Todos los estudios detectaron una tasa de sangrado mayor posextracción dental en los pacientes anticoagulados con ACODs que en los individuos sanos de control (14–18). No obstante, la mayoría son estudios retrospectivos, y en los diseños prospectivos se suspende por lo menos la mañana del procedimiento el tratamiento con ACOD de manera no aleatoria y se recupera la dosis tras un mínimo de 4 horas después de la cirugía y en ausencia de sangrado.

La inclusión de los pacientes con doble tratamiento, anticoagulante y antiagregante, se especificó en el estudio de Hanken *y cols.* (2016), aunque con una representación muy baja, con solo 2 de 337 pacientes, y en el de Yagyuu *y cols.* (2017) supuso 4 pacientes de un total de 543 (14,15).

Ninguno de los artículos pudo comparar el riesgo de sangrado de los pacientes con doble terapia frente a monoterapia, ya que la representación dentro del tamaño muestral no fue suficiente; sin embargo, metaanálisis recientes parecen demostrar que el uso concomitante de tratamiento con ACODs y antiagregantes no parece tener efecto significativo en cuanto a sangrado posoperatorio, aunque sí se observa una mayor tendencia al san-

grado (19). Este metaanálisis tampoco encontró diferencias significativas entre el riesgo de sangrado posoperatorio en pacientes tratados con los diferentes ACODs o con antagonistas de la vitamina K (19). No obstante, estos autores destacaron que se trata de un tema que no está resuelto dado el bajo nivel de evidencia existente.

En general, el grado de variabilidad de diseños de los estudios seleccionados para responder a esta pregunta PICO es enorme por lo que no son representativos. En el estudio de Miller *y cols.* (2018) (17), incluyeron 11.320 pacientes, de los cuales solo 12 tomaban ACODs (0,11%). Por otra parte, la pauta de ACOD variaba mucho de unos pacientes a otros, ya que en 9 de los 12 se suspendió el tratamiento hasta 5 días antes de la cirugía.

Resulta también heterogénea la representación de los tipos de ACODs incluidos en los estudios. En el estudio de Müller *y cols.* (2019) (18) se incluyeron pacientes tratados con rivaroxabán y apixabán, en el de Miller *y cols.* (2018) (17) estaban todos representados (aunque solo se incluyó un paciente tratado con edoxabán), en el estudio de Miclotte *y cols.* (2018) (16) no se incluyó ningún paciente tratado con edoxabán, en el de Yagyuu *y cols.* (2017) solo se incluyeron pacientes tratados con edoxabán y dabigatrán, y en el de Hanken *y cols.* (2016) (14) solo se incluyeron pacientes tratados con rivaroxabán. Hemos visto en la introducción las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas que existen entre los ACODs incluidos en estos estudios, por lo que parecen necesarios estudios clínicos donde se incluya una cohorte de pacientes con mayor tamaño muestral, donde haya una representación de pacientes tratados con los diferentes ACODs significativa para poder extrapolar los resultados a la práctica clínica diaria.

Las recomendaciones de la Guía Práctica de Anticoagulantes Orales No Antagonistas de la Vitamina K recomiendan que antes de procedimientos de cirugía oral no se modifique la dosis o, en todo caso, se suprima la dosis matinal (20). No obstante, el nivel de evidencia es bajo, se basa en información farmacológica y no clasifica los tratamientos de cirugía oral.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La evidencia sobre el riesgo de sangrado posoperatorio tras las extracciones dentales en pacientes tratados con ACODs, basándonos en la literatura pu-

blicada hasta el momento, parece demostrar un aumento del riesgo de sangrado en comparación con los individuos sanos (**Grado de recomendación D**). No obstante, la evidencia para estos resultados es limitada y heterogénea. En la mayoría de los artículos incluidos no hay tamaños muestrales adecuados. La mayoría de los estudios son retrospectivos y aplican protocolos diferentes en estos pacientes, desde la continuación del tratamiento, a la suspensión de la dosis el día de la cirugía y hasta 5 días antes de la extracción. Esto hace necesarios ensayos clínicos controlados con un tamaño muestral representativo de todos los tipos de ACODs y con controles sanos.

#### **4. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren colocación de implantes dentales ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

##### **INTRODUCCIÓN**

Los anticoagulantes dicumarínicos, también conocidos como inhibidores de la vitamina K, inhiben los factores II, VII, IX y X. El acenocumarol y la warfarina son los principales anticoagulantes de este tipo que se utilizan en la población, fundamentalmente como prevención del tromboembolismo en pacientes cardíacos (1).

El manejo del paciente anticoagulado que se somete a una cirugía oral requiere un control exhaustivo de estos medicamentos debido al riesgo de que se produzcan hemorragias durante o tras la cirugía (2). Los tratamientos de cirugía oral en pacientes anticoagulados a menudo se han llevado a cabo siguiendo varios protocolos, como la terapia puente de sustitución del anticoagulante por heparina, la suspensión o disminución de la dosis del anticoagulante durante los días previos y posteriores a la cirugía, o el mantenimiento del anticoagulante utilizando posteriormente medidas de hemostasia (3). Así pues, para prevenir la hemorragia posoperatoria, habitualmente se utilizan diferentes métodos hemostáticos consistentes en la sutura de la herida, la colocación de una gasa o la utilización de medicamentos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (4,5).

De acuerdo con las principales guías de cardiología a nivel mundial, se considera que el INR deseable en pacientes bajo tratamiento anticoagulante debe encontrarse entre 2 y 3 (6). Numerosos estudios han demostrado que la realización de cirugía menor como puede ser la exodoncia o la colocación de implantes dentales no requiere la suspensión del anticoagulante siempre y cuando el INR se encuentre entre dichos valores (7,8). Sin embargo, debido a inconsistencias metodológicas en muchos de estos estudios, en la actualidad aún se debate la seguridad de estos procedimientos quirúrgicos en pacientes anticoagulados.

Dentro de la cirugía oral, la colocación de implantes no es uno de los procedimientos más propensos a producir hemorragias intra o posoperatorias. Según algunos autores esto puede deberse a que tras la colocación de un implante la sutura facilita la hemostasia, ayudando a prevenir hemorragias, mientras que en otras cirugías como las extracciones la sutura hermética no siempre es posible (9). A pesar de que numerosas revisiones han evaluado la asociación entre la anticoagulación y la aparición de hemorragias, la mayoría de ellas solo aportan datos de riesgo hemorrágico en exodoncias (10,11). Si nos ceñimos a estudios donde se evalúe la terapia con implantes, Shi y cols. (2017) (8) refirieron un riesgo relativo de hemorragias de 2,136 ( $p= 0,118$ ), mientras que Miziara y cols. (2021) (12), por su parte, encontraron un riesgo relativo de 2,19 ( $p= 0,09$ ), por lo que concluyeron que no había diferencias significativas entre pacientes anticoagulados y no anticoagulados en cuanto al riesgo de aparición de hemorragias. Sin embargo, ambas revisiones incluyeron trabajos donde se administraron anticoagulantes directos, por lo que estos resultados no son completamente concluyentes en la pregunta que nos ocupa.

Con respecto al tratamiento antiagregante, existe muy poca bibliografía donde se evalúe el efecto de la medicación antiagregante en la aparición de hemorragias. En un estudio retrospectivo se encontró un porcentaje muy pequeño de sangrado posoperatorio (2 hemorragias en 176 pacientes) tras la colocación de implantes, sin diferencias entre pacientes anticoagulados y aquellos que además estaban antiagregados (13). Otro estudio comparó entre mantener o suspender dos de los antiagregantes más utilizados, el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico, llegando a la conclusión de que continuar con la

ingesta del antiagregante no aumentaba el riesgo de hemorragia tras la colocación de implantes (14). La revisión bibliográfica llevada a cabo sobre este tema ha puesto de manifiesto la falta de una evidencia clara acerca de este asunto. La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, y el hecho de que la mayoría de los estudios publicados combinen resultados de diferentes intervenciones quirúrgicas y de diferentes opciones de tratamiento anticoagulante, dificultan de manera considerable la elaboración de unas conclusiones que permitan contestar con una evidencia adecuada a la pregunta en cuestión.

### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Un total de 4 artículos (todos prospectivos) han sido seleccionados para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), anticoagulados con dicumarínicos; *Intervention* (intervención), colocación de implantes dentales; *Comparison* (comparación), con los pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia (Anexo 3 - Tabla PICO 4).

Partiendo del análisis de los resúmenes y del texto completo de los artículos que se encontraron, además de los 4 ensayos prospectivos (3,9,15,16) se incluyeron 2 revisiones sistemáticas (8,17). Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Ninguno de los estudios prospectivos era aleatorizado, teniendo los 4 un nivel de evidencia bajo. Las revisiones sistemáticas incluían estudios primarios con nivel de evidencia bajo, por lo que el nivel de evidencia de estas revisiones también es bajo.

En el ensayo llevado a cabo por Bacci y cols. (2021) (15) se colocaron implantes en pacientes en tratamiento con warfarina y en pacientes sin tratamiento anticoagulante. Estos autores encontraron un riesgo relativo de hemorragia posoperatoria de 1,45 en los pacientes anticoagulados, sin significación estadística con respecto al grupo control.

Broekema y cols. (2014) (9) evaluaron la aparición de hemorragias comparando entre pacientes sin tratamiento anticoagulante, pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (sin especificar cuál) y pacientes antiagregados (sin especificar qué antiagregante), a los cuales realizaron diversos tipos de cirugías. En los pacientes a los que se les colocaron implantes no apareció ninguna hemorragia, por lo que no encontraron diferencias entre grupos.

El estudio de Clemm y cols. (2016) (3) comparó la aparición de hemorragias entre pacientes sin tratamiento anticoagulante y pacientes con algún tipo de tratamiento, subdivididos en tratados con antagonistas de la vitamina K, antiagregados, terapia puente con heparina o anticoagulantes directos, a los cuales se les colocaron implantes. Estos autores refirieron mayor frecuencia de hemorragias posoperatorias en el grupo de anticoagulados con antagonistas de la vitamina K respecto a los no anticoagulados ( $p= 0,038$ ), mientras que no encontraron diferencias significativas en antiagregados ni en tratados con anticoagulantes directos, si bien estos resultados no eran únicamente relativos a los pacientes a los que se les colocaron implantes unitarios o múltiples, sino que también incluyeron pacientes a los que se les realizaron técnicas de regeneración ósea o de elevación de seno, procedimientos a priori más cruentos.

Sannino y cols. (2020) (16) evaluaron la aparición de hemorragias en la colocación de implantes mediante la técnica de "all-on-four" y carga inmediata en pacientes tratados con warfarina, con anticoagulantes directos o sin tratamiento anticoagulante. En este caso, se encontró un aumento significativo de hemorragias en los pacientes tratados con warfarina respecto a los otros grupos ( $p= 0,002$ ). Sin embargo, los propios autores reconocen que, aunque en este estudio se llevaron a cabo procedimientos quirúrgicos más invasivos que la propia inserción del implante, dado que previamente se habían realizado exodoncias y procedimientos de regularización ósea, las hemorragias aparecidas fueron fácilmente controladas mediante técnicas de hemostasia local (16).

La revisión sistemática de Shi y cols. (2017) (8) incluyó 5 artículos relativos a implantes, 3 de los cuales hemos mencionado previamente (3,9,15) y los 2 restantes tratan sobre anticoagulantes directos. Estos autores estimaron un riesgo relativo de hemorragias posoperatorias de 2,136 ( $p= 0,118$ ) en pacientes anticoagulados respecto a no anticoagulados, pero este valor se calculó incluyendo ensayos sobre anticoagulantes directos, por lo que no es completamente aplicable a la pregunta que nos ocupa.

La revisión llevada a cabo por Miziara y cols. (2021) (17) incluyó los mismos artículos que la revisión previa, refiriendo un odds ratio de 2,19 ( $p= 0,09$ ), concluyendo que no había diferencias significativas entre grupos en cuanto a aparición de hemo-

rragias. Sin embargo, esta revisión también cuenta con el problema de la revisión anterior, y es que también se calculó este valor incluyendo artículos sobre anticoagulantes directos, por lo que no puede considerarse concluyente en nuestro caso.

Por lo tanto, la evidencia demuestra que aunque en algunos casos el riesgo de hemorragia es ligeramente mayor en aquellos pacientes tratados con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, también se demuestra que la interrupción de la terapia anticoagulante genera un alto riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, con mayor morbilidad que aquella resultante de la posible hemorragia sufrida cuando se continúa la terapia anticoagulante (19,20).

Todos los ensayos revisados para dar respuesta a esta pregunta cuentan con importantes inconsistencias metodológicas, como puede ser la utilización de tamaños muestrales pequeños, la ausencia de comparación entre pacientes que continúan su tratamiento anticoagulante y aquellos que lo suspenden, la inclusión de distintos tipos de cirugías en los cálculos estadísticos o la generación de hipótesis no respaldadas por los resultados obtenidos (3,18).

Analizada la literatura científica disponible sobre este tema, podemos concluir que no hay evidencia de que la continuación del tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a colocación de implantes aumente de manera significativa el riesgo de hemorragia. En caso de que esta aparezca, las medidas hemostáticas locales habitualmente utilizadas suelen ser suficientes para detenerla. Además, dado que el aumento de riesgo tromboembólico derivado de la suspensión del anticoagulante genera una morbilidad considerablemente mayor que la potencial hemorragia, la interrupción de la terapia anticoagulante no tiene justificación en pacientes a los que se les van a colocar implantes.

Con respecto al tratamiento antiagregante, no existen estudios que evalúen si el tratamiento conjunto de anticoagulantes orales y antiagregantes respecto al uso únicamente de anticoagulantes modifica el riesgo de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía de implantes.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

La continuación del tratamiento anticoagulante oral en pacientes sometidos a cirugías simples en la colocación de implantes dentales no supone un aumento significativo en el riesgo de hemorragias

con respecto a detener o reducir el tratamiento, por lo que no está justificada su suspensión (**Grado de recomendación D**).

Las futuras vías de investigación deberían estudiar el posible efecto sobre el riesgo de hemorragias de los anticoagulantes orales a través de ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño muestral adecuado y un diseño más o menos uniforme respecto a implantes unitarios o múltiples sin cirugía complementaria donde se evalúe el efecto de este tipo de medicación sobre pacientes sometidos a colocación de implantes para poder obtener conclusiones válidas. Estos ensayos deberían realizarse con pacientes sometidos únicamente a cirugía de implantes, ya que si los pacientes son sometidos a distintas técnicas quirúrgicas estos resultados no son concluyentes para ninguna de las mismas. Además, también debería evaluarse si la utilización conjunta de anticoagulantes orales y medicación antiagregante modifica el riesgo hemorrágico para así poder elaborar protocolos que guíen la práctica clínica. De la misma manera, deberían compararse pacientes que continúan el tratamiento anticoagulante y aquellos que lo suspenden, para así poder obtener resultados con suficiente evidencia científica que contribuyan a guiar la práctica clínica.

## 5. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

### INTRODUCCION

Aparte de los anticoagulantes orales, los pacientes con patología cardíaca o que precisan de prevención de tromboembolismos también pueden recibir tratamiento con heparina (1). La heparina ejerce su efecto anticoagulante actuando sobre varios factores implicados en la coagulación, fundamentalmente sobre la trombina y el factor X (2). Habitualmente se administra de manera intravenosa o más frecuentemente por vía subcutánea, utilizándose por esta última vía las heparinas denominadas de bajo peso molecular.

En pacientes tratados con anticoagulantes orales que van a ser sometidos a una cirugía a menudo se han utilizado terapias puente con heparina, ya-

sea con heparina por vía intravenosa (3) o, más recientemente, con heparinas de bajo peso molecular por vía subcutánea (4). Este tipo de terapias, aunque con ligeras variaciones entre unas y otras, por lo general se han caracterizado por suspender el anticoagulante oral en los días previos a la intervención, sustituyéndose por heparina, para volver a recuperar el anticoagulante y suspender la heparina en los días posteriores a la cirugía (5). De esta manera se ha intentado aprovechar el rápido inicio de acción de la heparina y su vida media relativamente más corta que la de los anticoagulantes orales, con el fin de prevenir hemorragias durante la cirugía a la vez que se mantiene el efecto antitrombótico (6).

Existen muy pocos estudios donde se haya analizado cuantitativamente la efectividad de esta terapia puente con heparina y en ninguno de ellos se aportan datos acerca del riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados con heparina. Al sustituir el anticoagulante oral por heparina, Clemm y cols. (2016) (7) no encontraron diferencias significativas en términos de hemorragias posoperatorias entre mantener la anticoagulación oral y pacientes no anticoagulados.

En relación con el uso de antiagregantes, ningún estudio ha evaluado si el tratamiento conjunto de heparina y medicación antiagregante conduce a una mayor probabilidad de sufrir hemorragias posoperatorias en comparación a la utilización de heparina por sí sola o a la falta de anticoagulación. Si analizamos el efecto de la medicación antiagregante respecto a controles no anticoagulados, a pacientes tratados con inhibidores de la vitamina k o a la terapia con heparina, en ninguno de estos casos se encuentran diferencias significativas (7).

A pesar de un uso generalizado de este tipo de terapia puente con heparina, la literatura científica no ha podido cuantificar el efecto y la utilidad de este tipo de terapias dada la alta variabilidad que existe entre ellas (8).

### **EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA**

Se seleccionó un artículo prospectivo para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), anticoagulados con heparina; *Intervention* (intervención), colocación de implantes dentales; *Comparison* (comparación), con los pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemo-

rragia (Anexo 3 - Tabla PICO 5). Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Partiendo del análisis de los resúmenes y del texto completo de los artículos que se encontraron, se incluyó un solo artículo acerca de la aparición de hemorragias en pacientes tratados con heparina a los que se les colocaron implantes (9). Este estudio es de tipo prospectivo, no aleatorizado, por lo que su nivel de evidencia es bajo.

Clemm y cols. (2019) (9) evaluaron el riesgo de hemorragias intra y posoperatorias en pacientes a los que se les colocaron implantes incluyendo cinco subgrupos de pacientes tratados con implantes unitarios y múltiples, por lo que el efecto que se quiere estudiar se ve reducido. Dentro de este estudio, uno de los grupos evaluados consistía en pacientes consumidores de anticoagulantes orales a los que antes de la intervención quirúrgica se les sustituyó el anticoagulante oral por una heparina de bajo peso molecular. Estos autores refirieron una mayor frecuencia de hemorragias posoperatorias en estos pacientes respecto a los pacientes no anticoagulados ( $p=0,069$ ). Sin embargo, al comparar este grupo con los pacientes consumidores de antagonistas de la vitamina K no encontraron diferencias relativas a la aparición de hemorragias ( $p=0,498$ ). Por lo tanto, tanto en los pacientes que continúan su tratamiento anticoagulante oral como en aquellos que lo sustituyen por heparina, el riesgo de hemorragias es mayor que en los pacientes no anticoagulados, por lo que la utilización de este tipo de “terapias puente con heparina” no proporciona beneficios respecto a continuar con el tratamiento oral.

Sin embargo, los resultados de este estudio hay que tomarlos con cautela, ya que presenta varias inconsistencias en su metodología. En primer lugar, existe mucha diferencia entre el tamaño de muestra de ambos grupos (447 pacientes en el grupo control y 117 en el grupo de estudio), y además no se calculó el tamaño muestral necesario previamente al inicio del estudio. Por otra parte, una de las conclusiones de los autores fue que la sustitución del anticoagulante oral por heparina de bajo peso molecular se asociaba con un mayor riesgo hemorrágico y tromboembólico, hipótesis que no está respaldada por los resultados obtenidos (10).

La literatura científica disponible acerca de esta cuestión en concreto es muy limitada, pues hay

numerosos ensayos y revisiones donde se evalúa el tratamiento con heparina, pero la gran mayoría de estos estudios tratan de exodoncias y no de implantes.

Dada esta ausencia de estudios podemos hacernos una idea de la cuestión que nos ocupa analizando los ensayos que han evaluado el uso de heparina en casos de extracciones, teniendo en cuenta que por lo general la colocación de un implante es un procedimiento menos propenso a generar hemorragias que una exodoncia. Bajkin y cols. (2009) (5) concluyeron que no había necesidad de utilizar terapias puente con heparinas de bajo peso molecular en pacientes anticoagulados sometidos a cirugías dentoalveolares menores, como podrían ser las extracciones o la colocación de implantes. Por su parte, la revisión sistemática llevada a cabo por Chahine y cols. (2019) (11) concluyó que la terapia puente con heparina se asociaba a un aumento en la incidencia de hemorragias, por lo que recomendaron mantener el tratamiento anticoagulante oral, siempre utilizando medidas hemostáticas locales.

Tras analizar la literatura científica disponible sobre este tema, podemos concluir que no hay evidencia de que el tratamiento con heparina en pacientes a los que se les colocan implantes suponga un aumento significativo del riesgo de hemorragias.

Con respecto al tratamiento antiagregante no existen estudios que analicen si el tratamiento conjunto de heparina y antiagregantes modifica el riesgo de hemorragias con respecto a pacientes tratados únicamente con heparina.

#### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

El tratamiento con heparina en pacientes sometidos a cirugías simples para la colocación de implantes no supone un aumento significativo en el riesgo de hemorragias, por lo que se recomienda su continuidad durante este tipo de cirugía (**Grado de recomendación D**).

La sustitución del anticoagulante oral por heparina en pacientes sometidos a cirugías simples para la colocación de implantes no aporta beneficios relativos al riesgo de hemorragias, por lo que no está justificada esta actuación (**Grado de recomendación D**).

Las futuras vías de investigación deberían estudiar el posible efecto sobre el riesgo de hemorragias de la heparina a través de ensayos clínicos aleato-

rizados donde se evalúe el efecto de este tipo de medicación en pacientes sometidos a colocación de implantes para poder obtener conclusiones válidas. Estos ensayos deberían incluir una amplia muestra de pacientes, que permita comparar entre la continuación del tratamiento con heparina y la suspensión de este tipo de terapia, así como un grupo control, para poder analizar si estas situaciones modifican el riesgo de hemorragias. Además, también debería evaluarse si la utilización conjunta de heparina y medicación antiagregante modifica el riesgo de hemorragias para así poder elaborar protocolos que guíen la práctica clínica.

#### 6. En pacientes anticoagulados con un anti-coagulante oral de acción directa (ACOD) que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación anti-agregante?

##### INTRODUCCIÓN

El tratamiento con implantes dentales osteointegrados se ha extendido en los últimos 60 años, de forma que se ha convertido en uno de los principales métodos de sustitución de dientes ausentes. El levantamiento de colgajos mucoperiosticos, la realización de incisiones periosticas, la osteotomía para preparar el lecho periimplantario o el uso de procedimientos de regeneración ósea (que pueden asociarse a un mayor sangrado), pueden aumentar el riesgo de hemorragia, especialmente pacientes con trastornos de la coagulación. No obstante, el propio implante actúa a modo de taponamiento, por lo cual se espera que la colocación de implantes provoque un sangrado menor que las exodoncias.

En los últimos años se ha extendido el uso de anticoagulantes orales directos (ACODs). Estos fármacos proporcionan una anticoagulación sin las variaciones que caracterizan a los tratamientos con cumarínicos, y tienen una posología menos variable. No precisan de un seguimiento tan estrecho y tienen un mejor perfil de seguridad. Existen dos grupos, los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán). No obstante, la falta efectiva de pruebas de laboratorio fiables

que permitan valorar el nivel de anticoagulación, siembra dudas sobre la necesidad de suspender o modificar el tratamiento antes de una intervención quirúrgica.

Existen relativamente pocas publicaciones sobre la colocación de implantes dentales en pacientes en tratamiento con ACODs. Es previsible que en el futuro aumente el número de pacientes que precisan tratamiento con implantes y estén administrándoles este tratamiento.

### **EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA**

Se seleccionaron 3 artículos para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), tratados con anticoagulantes orales directos; *Intervention* (intervención), colocación de implantes dentales; *Comparison* (comparación), con los pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia (Anexo 3 - Tabla PICO 6). Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Todos los estudios incluidos fueron prospectivos y con diseño de cohortes. No obstante, se trata en todos los casos de muestras muy pequeñas, del orden de unas decenas de pacientes tratados con ACODs y de un grupo control (sin medicación) mayor.

Los primeros 2 artículos son del mismo grupo de investigación y tienen la misma metodología. La diferencia está en el principio activo: en uno es el rivaroxabán (1) y en el otro, el dabigatrán (2). El primer artículo comparó 18 pacientes que tomaban rivaroxabán, con un grupo control de 39 pacientes que no tomaba dicha medicación (1). El segundo, comparó 29 pacientes en tratamiento con dabigatrán con 42 pacientes que no lo tomaban (2). En ambos casos, se empleó una gasa empapada en un anti-fibrinolítico (ácido tranexámico) después de la intervención y después 3 veces al día durante 4 días. En ambas publicaciones el sangrado posoperatorio se registró mediante una escala de 4 categorías (3). En el caso del rivaroxabán, no se modificó la pauta de tratamiento. No hubo diferencias en el sangrado posoperatorio entre el grupo anticoagulado y el grupo control. Las únicas incidencias hemorrágicas fueron un sangrado posoperatorio moderado entre un 5% y un 6% de los casos, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de rivaroxabán y el grupo control (1).

En el caso del dabigatrán, se llevó a cabo la colocación de los implantes después de 12 h de la última dosis y no se retomó hasta las 8 h. Tampoco hubo diferencias en el sangrado posoperatorio entre los grupos de pacientes anticoagulado y control. Tan solo hubo entre un 7% y un 5% de sangrado posoperatorio, que se clasificó como leve. La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa (2).

En los 2 estudios anteriores los pacientes fueron reclutados de distintos centros y existe poca información sobre cómo se efectuó la calibración. Además, teniendo en cuenta que la dificultad suele encontrarse en reclutar pacientes para el grupo de tratamiento, se incluyeron pocos controles. Una proporción de 3 a 4 controles para cada paciente en tratamiento hubiese aumentado la potencia de la investigación. Por otra parte, en ambos estudios existió un sesgo de selección ya que los pacientes del grupo control necesitaron técnicas de regeneración ósea en algunos casos, mientras que los del grupo anticoagulado no. Esto podría haber aumentado el sangrado en el grupo control, ya que se llevaron a cabo tratamientos con mayor riesgo potencial de sangrado en dicho grupo. Este sesgo actuaría reduciendo las diferencias entre los grupos, y por tanto podrían subestimar el efecto del rivaroxabán y del dabigatrán en la hemorragia posoperatoria.

Un estudio de cohortes prospectivo tuvo por objetivo determinar el riesgo de sangrado intra- y posoperatorio en pacientes en tratamiento con anticoagulantes sometidos a cirugía de implantes osteointegrados y procedimientos de aumento óseo (4). Se compararon pacientes que recibían fármacos antitrombóticos (anticoagulantes cumarínicos, heparina, anticoagulantes orales directos y antiagregantes plaquetarios) con un grupo control. Los 16 pacientes que tomaban anticoagulantes orales directos estaban en tratamiento con apixabán, dabigatrán o rivaroxabán, y no suspendieron ni modificaron el tratamiento farmacológico. Se compararon con un grupo control (447 pacientes) que no tomaba medicación anticoagulante ni antiagregante. El sangrado intraoperatorio y posoperatorio se clasificó como leve (mínimo sangrado desde la herida, controlable por compresión), moderado (presencia de coágulos de sangre en el campo quirúrgico y necesidad de medidas hemostásicas adicionales) o severo (sangra-

do arterial, necesidad de medidas hemostáticas y revisión de la herida). Se observó mayor riesgo de sangrado intraoperatorio severo en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos (28,6%) frente a los controles (2,9%). No obstante, el sangrado posoperatorio fue prácticamente nulo en ambos grupos. La conclusión fue que, en procedimientos de implantes y regeneración ósea, el tratamiento con anticoagulantes orales directos podría aumentar levemente el sangrado intraoperatorio, y no parece tener ningún efecto relevante sobre el sangrado posoperatorio. No obstante, la muestra de pacientes en tratamiento con estos fármacos era pequeña y heterogénea. Además, la metodología de este estudio de cohortes pudo haber causado un sesgo en la evaluación del sangrado, debido a la falta de cegamiento del observador, que por tanto podía conocer la medicación del paciente. Esto podría haber exagerado la diferencia entre pacientes tratados con anticoagulantes orales directos y controles.

No se dispone de otra información relevante sobre el tratamiento de implantes en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos. Otros estudios publicados corresponden a series de casos, no incluyen grupo control, incluyen tratamientos que no son de implantes o son revisiones no sistemáticas. Las recomendaciones de la Guía Práctica de Anticoagulantes Orales No Antagonistas de la Vitamina K proponen que antes de procedimientos de cirugía oral no se modifique la dosis o, en todo caso, se suprima la dosis matinal (5). No obstante, el nivel de evidencia es nulo, se basa en información farmacológica y no clasifica los tratamientos de cirugía oral.

No se dispone de información sobre el efecto que podría tener la adición de antiagregantes plaquetarios a los anticoagulantes orales directos en pacientes que se someten a tratamientos de implantes.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos pueden tratarse con implantes osteointegrados de modo seguro. El sangrado intraoperatorio podría ser ligeramente mayor, si bien el sangrado posoperatorio parece que es similar al de los pacientes que no toman anticoagulantes (**Grado de recomendación D**).

No hay información clínica para determinar el efecto que puede tener la administración adicional de un antiagregante plaquetario en estos pacientes (sin recomendación).

Sería conveniente llevar a cabo más estudios que incluyan muestras más amplias, ya que los actuales tan solo cuentan con pocas decenas de casos, así como diseños más concretos y no tan heterogéneos. También sería necesario aumentar la calidad metodológica de los estudios, puesto que existen numerosos sesgos que limitan la fuerza de las recomendaciones. Serían deseables ensayos clínicos aleatorizados, enmascarados y con una potencia estadística con un tamaño muestral aceptable.

## 7. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

### INTRODUCCIÓN

Existen múltiples trastornos de la hemostasia hereditarios que pueden tener repercusión en la cavidad oral. No obstante, las coagulopatías más comunes son la enfermedad de Von Willebrand y las hemofilias A y B. Se estima que la prevalencia de enfermedad de Von Willebrand está algo por debajo del 1%, si bien la enfermedad sintomática es 10 veces menos frecuente (1). Las hemofilias son mucho más raras, y se ha estimado que afectan a 17 varones de cada 100.000 (hemofilia A), y a cerca de 4 varones por cada 100.000 (hemofilia B) (2). Aproximadamente un tercio de los casos de hemofilia se consideran graves (2). Estas enfermedades pueden tener distinto nivel de gravedad, pero en el caso de la hemofilia y de las formas graves de enfermedad de Von Willebrand se reduce la esperanza de vida. En pacientes con coagulopatías hereditarias, especialmente las más graves, es necesario aplicar una estrategia de prevención de la pérdida de dientes, y en el caso de que las extracciones sean inevitables, consultar con la unidad de hematología correspondiente. Para hacer intervenciones de cirugía menor, en estos pacientes se suele hacer una preparación preoperatoria y se adoptan medidas de hemostasia. En los casos más leves, el tratamiento se puede llevar a cabo de forma ambulatoria, pero en otros será conveniente hacer los tratamientos en una

sola sesión, en medio hospitalario, empleando una técnica anestésica adecuada a la patología de base. Los pacientes con coagulopatías hereditarias pueden requerir intervenciones de cirugía bucal, las más comunes son las extracciones dentales. No obstante, en los últimos años también se ha planteado el reemplazo de los dientes perdidos mediante implantes dentales en este grupo de pacientes. Si bien existe algo más de información sobre el riesgo de sangrado asociado a las extracciones dentales, por ser un tratamiento más habitual, es pertinente plantear si la colocación de implantes es un procedimiento seguro en estos pacientes. Generalmente la colocación de implantes dentales supone un riesgo de sangrado menor que las extracciones dentales, debido a que el implante dental tapona mecánicamente el lecho óseo. No obstante, parecen desaconsejadas las técnicas de regeneración ósea, por el riesgo de ocasionar hematomas. Con el envejecimiento de la población, es previsible que en el futuro aumente la demanda de implantes dentales en pacientes con coagulopatías hereditarias.

#### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

No se encontraron estudios para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), con coagulopatía hereditaria; *Intervention* (intervención), extracción dental; *Comparison* (comparación), con pacientes sin coagulopatía hereditaria; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia.

El riesgo de sangrado de los pacientes con coagulopatías hereditarias depende de la gravedad del trastorno, es decir, fundamentalmente de la reducción del factor de coagulación (5). No se encontraron estudios con grupo control que evaluaran el riesgo de sangrado de la cirugía de colocación de implantes dentales en pacientes con coagulopatías hereditarias. Tan solo se encontraron casos clínicos y una serie de casos que se resumen a continuación.

En los pacientes con hemofilia, una extracción dental se considera un procedimiento de cirugía menor, al contrario que las extracciones múltiples, que se han considerado un procedimiento de cirugía mayor (**Grado de recomendación D**) (3). En pacientes con hemofilia con inhibidores, debido al mayor riesgo de sangrado, se ha sugerido considerar cualquier tratamiento de cirugía oral como cirugía mayor (**Grado de recomendación D**) (3).

En pacientes con hemofilia se ha optado por mantener el tratamiento profiláctico, habitualmente en casos graves, pero no hacer una administración adicional de factor antes de la cirugía. En un estudio con 50 pacientes con hemofilias A y B y enfermedad de Von Willebrand sin tratamiento previo farmacológico (exceptuando la profilaxis habitual), se registró un 8% de casos de sangrado posoperatorio (4 casos, 3 de ellos hemofilia A y 1 hemofilia B). Los casos de sangrado se trataron con éxito empleando factor VIII y IX posoperatorio (4). Esta estrategia (no emplear factor preoperatoriamente) permite llevar a cabo tratamientos de cirugía oral sin necesidad de ingreso, de forma ambulatoria. La cirugía oral debe programarse el mismo día del tratamiento profiláctico con factor, para minimizar el riesgo de sangrado y las visitas adicionales (5). Otra estrategia más extendida es administrar factor preoperatoriamente hasta alcanzar más del 50% de los valores normales (**Grado de recomendación 2C**) (5). En pacientes con hemofilia con inhibidores se ha recomendado el tratamiento con complejos de protrombina activada (aPCC) 50–75 IU/kg cada 12 h, con un total de 2–3 dosis, empezando justo antes de la intervención, o bien factor VII recombinante (rFVIIa) 90–120 µg/kg/2 h, con un total de 3–4 dosis, empezando minutos antes de la intervención (**Grado de recomendación D**) (3).

En un estudio anterior de Franchini *y cols.* (2005) se trató con implantes a 7 pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1, a los que se administró desmopresina 0,3 mg/kg 1h antes de la intervención, con lo que se consiguió un 30-50% de los valores normales de factor. Tan solo en un paciente se produjo sangrado posoperatorio (14%). Por lo tanto, en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1 parece seguro colocar implantes dentales después de un tratamiento con desmopresina (6).

Un caso clínico adicional mostró que dicho tratamiento hizo que no hubiera sangrado posoperatorio apreciable (7). En formas más severas de la enfermedad o en caso de contraindicación de la desmopresina, puede ser necesaria la transfusión de plaquetas (8).

Existen algunas publicaciones de casos aislados de tratamientos de implantes en pacientes con hemofilia A, previo tratamiento con factor VIII. Los pacientes recibieron tratamiento con factor VIII antes de colocar 2 implantes dentales en cada caso y al

cabo de 6-12h (9,10,13). No se observaron complicaciones hemorrágicas. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo observacional a 4 meses en el que se empleaban infusiones del factor correspondiente de manera previa y posterior a la colocación de los implantes, además de antifibrinolíticos orales y medidas hemostáticas locales; de las 15 cirugías efectuadas para colocar 21 implantes, sólo se detectaron hemorragias en 3 de ellas, no viéndose alterados los parámetros de éxito implantológico evaluados a los 4 meses (14).

Además de los casos clínicos antes citados, se identificaron 3 documentos de consenso y 1 guía de práctica clínica, si bien no son específicos para implantes, sino para cirugía oral, lo que incluye mayoritariamente extracciones dentales. Un documento de consenso insiste en la necesidad de una estrategia preventiva, con el fin de evitar extracciones dentales y la necesidad de sustituir dientes perdidos (11). Los documentos de consenso resaltan que en pacientes con hemofilia y otros trastornos hemorrágicos hereditarios/congénitos es conveniente valorar si el tratamiento debe llevarse a cabo con anestesia local únicamente o está indicada la sedación o la anestesia general (11). Se recomienda evitar los bloqueos troncales del nervio maxilar superior y del dentario inferior, por el riesgo de generar un hematoma. Se ha propuesto el bloqueo con la técnica de Gow-Gates como alternativa al bloqueo troncal del nervio dentario inferior, por el menor riesgo de producir un hematoma que comprometa la vía respiratoria (12). No obstante, se recomienda emplear preferiblemente técnicas infiltrativas (11,12). De todas formas, se ha señalado que el riesgo de sangrado a consecuencia de un bloqueo nervioso se minimiza con el uso de las agujas actuales en odontología (12). Se recomienda no emplear antiinflamatorios no esteroideos por el riesgo de sangrado, y se sugiere emplear otros analgésicos o anestésicos de larga duración (12).

Uno de los documentos de consenso no ofrece recomendaciones sobre tratamiento de implantes dentales (11). Para planificar estos procedimientos se recomienda encarecidamente el diagnóstico por imágenes tridimensionales (tomografía computarizada), con el fin de evitar el riesgo de perforar inadvertidamente corticales (especialmente la cortical lingual), lo que puede producir un sangrado severo en pacientes con coagulopatías (12).

Existe una guía de práctica clínica, que ofrece algunas recomendaciones en el tratamiento de implantes en pacientes con coagulopatías congénitas/hereditarias (5). De todos modos, se reconoce que no hay suficiente evidencia respecto a la seguridad del tratamiento de estos pacientes con implantes dentales. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento individualizado y la consulta con la unidad de hematología correspondiente (5). En todo caso, antes de procedimientos de cirugía se recomienda aumentar el factor deficitario hasta un 50%, o bien administrar vasopresina, y emplear localmente un antifibrinolítico (por ejemplo, ácido tranexámico al 5%) junto a otras medidas locales (uso de esponjas de colágeno, celulosa, fibrina o cianoacrilato, entre otras) (5,11,12). De hecho, los pacientes que reciben factor de forma profiláctica parecen tener menos riesgo de sangrado en intervenciones de cirugía oral (12). Las técnicas de aumento óseo se consideran contraindicadas en estos pacientes (12).

#### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

No existe suficiente información sobre el aumento de riesgo de sangrado intra- o posoperatorio en pacientes con coagulopatías hereditarias con respecto a individuos sanos, en tratamientos de extracciones dentales o implantes. Las extracciones dentales deben practicarse después de evaluar el porcentaje del factor deficitario (superior o inferior al 5%). En los casos más graves, es necesario garantizar un mínimo de factor antes de la extracción dental. Los casos de hemofilia con inhibidores deben considerarse graves y pueden requerir mayor preparación del paciente.

Por tanto, no existen suficientes datos para contraindicar el tratamiento con implantes dentales en pacientes con coagulopatías hereditarias/congénitas, como la hemofilia o la enfermedad de Von Willebrand. No obstante, parece factible colocar implantes dentales, ya que el riesgo de sangrado parece menor que el de las extracciones dentales (**Grado de recomendación D**). Para ello, hay que considerar evitar las técnicas anestésicas troncales, hacer un diagnóstico tridimensional con tomografía computada y aplicar medidas de prevención del sangrado antes, durante y después de la intervención (**Grado de recomendación D**). En todo caso, es precisa una evaluación individual del caso con la unidad de hematología o centro de hemofilia. Se-

ría conveniente llevar a cabo estudios de un mayor grado de evidencia, porque hasta la fecha solo se dispone de series de casos, casos clínicos aislados, documentos de expertos y una guía de práctica clínica. Estos últimos se basan en los primeros estudios, y por tanto, no hay estudios con grado 2 de evidencia.

Sería conveniente llevar a cabo estudios específicos que seleccionen muestras mayores de cada coagulopatía, especialmente de las más frecuentes, como la hemofilia A o la enfermedad de Von Willebrand, con el fin de elaborar protocolos o guías específicas para cada una. Estos estudios deberían incluir muestras más amplias, ya que los actuales tan solo cuentan con pocas decenas de casos. También sería necesario aumentar la calidad metodológica diseñando estudios adecuados y homogéneos que puedan ofrecer como mínimo un grado de evidencia 2.

## **8. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

### **INTRODUCCION**

En el paciente anticoagulado habitualmente se han seguido diferentes protocolos a la hora de someterse a un procedimiento quirúrgico con respecto al mantenimiento o no del tratamiento anticoagulante (1). Diversos estudios han demostrado la necesidad de mantener el tratamiento anticoagulante durante procedimientos de cirugía menor como pueden ser las exodoncias (2). El principal riesgo asociado a la suspensión del tratamiento anticoagulante consiste en la aparición de un fenómeno tromboembólico, con una morbimortalidad mayor que la posible hemorragia derivada de la continuación del tratamiento (3,4). Dado que los pacientes anticoagulados no parecen tener un riesgo más elevado de hemorragia posoperatoria cuando se someten a procedimientos quirúrgicos dentales, la suspensión del tratamiento anticoagulante no se recomienda en estas situaciones (2,5), donde sí cobran especial importancia las medidas hemostáticas locales (6).

La hemostasia es un mecanismo de defensa cuyo objetivo es preservar la integridad vascular para evitar pérdidas de sangre (7). Los fármacos anticoagulantes inhiben la acción de la enzima vitamina K epóxido reductasa evitando la activación de la vitamina K (8), por lo que la coagulación se bloquea, mientras que los fármacos antiagregantes inhiben la agregación plaquetaria suprimiendo la primera fase de la hemostasia (9). A nivel clínico, ambos procesos se manifiestan de la misma manera: alteración de la hemostasia que puede desencadenar una hemorragia difícil de controlar (7). En estos pacientes, por tanto, la aplicación de medidas hemostáticas se convierte en imprescindible (10).

Las medidas hemostáticas locales pueden llevarse a cabo a través de suturas, compresión con gasas (impregnadas o no en medicamentos), esponjas (de gelatina, de fibrina, de colágeno, etc.), adhesivos tisulares, así como materiales de relleno y ceras (6). Dentro de estas medidas, la compresión con gasas impregnadas en ácido tranexámico suele ser la más utilizada. El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que inhibe de manera reversible el plasminógeno, evitando que la plasmina se degrade a fibrina (6,7). Algunos autores recomiendan la utilización de tranexámico a través de irrigaciones, mientras que otros aconsejan aplicarlo mediante una gasa impregnada para así disminuir el riesgo de disolución del coágulo (7). Con respecto a las suturas, mientras que algunos autores abogan por la utilización de suturas reabsorbibles para así evitar el traumatismo que se produce en el tejido en su retirada, otros prefieren las suturas de seda porque retienen menos placa y en consecuencia se reduce el riesgo de penetración bacteriana en el torrente sanguíneo (7).

En cualquier caso, al comparar entre distintas medidas hemostáticas, no se encuentran evidencias de que ninguna sea superior a las demás, por lo que no hay una medida hemostática mejor que otra (6). En la bibliografía publicada sobre este tema queda patente la escasa incidencia de hemorragias posoperatorias que se producen en pacientes anticoagulados sometidos a exodoncias, lo que demuestra que no es necesaria la suspensión del tratamiento sino que basta con utilizar las medidas de hemostasia locales, que constituyen un elemento clave en estos pacientes (6,7,10).

## EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Ninguno de los artículos analizados fue seleccionado para responder a la pregunta PICO, ya que ninguno incluía el grupo de comparación de no anticoagulados o ni antiagregados ni anticoagulados: *Patient* (pacientes), anticoagulados con cumarínicos; *Intervention* (intervención), extracción dental con aplicación de medidas locales de hemostasia; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia. Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Finalmente, se seleccionaron 3 artículos (11–13) y 7 revisiones sistemáticas (6,10,15–19).

En el ensayo realizado por Bajkin *y cols.* (2014) (11), 90 pacientes anticoagulados con warfarina o acenocumarol e  $\text{INR} \leq 3$  fueron distribuidos en 3 grupos, para así comparar la capacidad hemostática de las suturas, las esponjas de gelatina y la compresión con gasa seca. Tras realizar las exodoncias, se registró 1 episodio de hemorragia posoperatoria en los pacientes suturados, 2 en los pacientes en los que se utilizó la esponja de gelatina y otros 2 en los pacientes que realizaron la compresión con gasa. No se encontraron diferencias significativas entre grupos ( $p=0,811$ ) y todas las hemorragias fueron fácilmente controladas con medidas hemostáticas locales. Estos resultados demuestran que los procedimientos de cirugía oral menor -como las exodoncias simples- pueden llevarse a cabo de manera segura sin alterar la dosis de anticoagulante y sin la necesidad de utilizar otras medidas hemostáticas más allá de la compresión con gasa que habitualmente se realiza, mientras que la sutura suele ser suficiente en aquellos pacientes donde no se consigue una adecuada hemostasia primaria.

Scarano *y cols.* (2014) (12) evaluaron la incidencia de hemorragia posoperatoria en 30 pacientes en tratamiento con warfarina e INR entre 2 y 3 a los que realizaron 42 exodoncias. Al comparar la eficacia hemostática de la sutura y el sulfato de calcio intraalveolar, encontraron una frecuencia de hemorragias en el primer día posoperatorio significativamente menor en los pacientes en los que se usó el sulfato de calcio ( $p < 0,001$ ).

Soares *y cols.* (2015) (13) realizaron 84 exodoncias en 38 pacientes a tratamiento con warfarina. Estos autores dividieron a los pacientes en 3 grupos, en

el primer grupo utilizaron una gasa impregnada en ácido tranexámico como medida de hemostasia, en el segundo una esponja de fibrina y en el tercero una gasa seca. Además, todos los pacientes fueron suturados. Al evaluar la aparición de hemorragias posoperatorias, constataron que la incidencia de hemorragia no se asoció al método hemostático utilizado ( $p=0,769$ ), mientras que se correlacionó positivamente con la edad del paciente ( $p=0,005$ ). Estos autores, por tanto, asocian el riesgo de hemorragia posoperatoria a la edad del paciente, independientemente del INR previo y de la medida hemostática utilizada.

Es preciso mencionar que en los estudios de Bajkin *y cols.* (2014) (11) y Scarano *y cols.* (2014) (12) solo se incluyeron pacientes con un  $\text{INR} < 3$ . En la actualidad existen pacientes cuyo objetivo de INR se eleva hasta 3,5 según las principales guías de anticoagulación oral (19), por lo que en futuros estudios debería considerarse la inclusión de pacientes con valores de hasta 3,5-4 de INR, ya que en la prevención de ciertas patologías cardíacas los pacientes deben mantener estos valores de INR. En la guía de pacientes anticoagulados sometidos a cirugía oral publicada por Perry *y cols.* (2007) (20) se indica que en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía oral el mantenimiento de la terapia anticoagulante es válido para valores de  $\text{INR} \leq 4$ , recomendando la utilización de medidas hemostáticas locales como la celulosa oxidada, las esponjas de colágeno, la sutura o el ácido tranexámico.

En la revisión sistemática de Ockerman *y cols.* (2019) (6) se comparó la eficacia de varios métodos hemostáticos en pacientes anticoagulados como la presión con gasa, la gasa impregnada en ácido tranexámico, distintos tipos de esponjas y pegamentos, sulfato cálcico, hemostáticos a base de extractos de plantas, así como la irrigación mediante ácido épsilon aminocaproico o ácido tranexámico. Tras analizar todos estos métodos locales de hemostasia concluyeron que el ácido tranexámico reduce significativamente el sangrado posoperatorio comparado con un placebo, aunque no haya una evidencia clara sobre su superioridad respecto a otros métodos hemostáticos.

Costa *y cols.* 2013 (14), por su parte, evaluaron la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados a través del análisis de 24 estudios primarios. En un total de 3891 pacientes sometidos a exodoncias bajo tratamiento anticoa-

gulante aparecieron 171 hemorragias posoperatorias, lo que supone un porcentaje considerablemente bajo. En la mayoría de los casos se utilizó como medida de hemostasia ácido tranexámico solo o junto a otras medidas como esponjas o suturas, llegando a la conclusión de que las exodoncias en pacientes anticoagulados pueden llevarse a cabo sin necesidad de suspender la terapia anticoagulante, siempre y cuando se utilicen medidas hemostáticas locales adecuadas.

Kämmerer y cols. (2015) (10) evaluaron 16 ensayos clínicos donde se utilizaron distintas medidas hemostáticas locales como esponjas de gelatina, colágeno o fibrina, suturas, pegamento histoacrílico, celulosa, antifibrinolíticos o una combinación de varios. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de hemorragias posoperatorias con relación a continuar, modificar o suspender el tratamiento anticoagulante, por lo que recomendaron no modificar la terapia anticoagulante y utilizar medidas hemostáticas locales, ya que las potenciales complicaciones hemorrágicas pueden manejarse de manera sencilla aplicando estas medidas.

Queiroz y cols. (2016) (15), en otra revisión sistemática, evaluaron 18 estudios donde se realizaron un total de 4116 exodoncias en 1821 pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Dentro de las medidas hemostáticas evaluadas, las más frecuentes fueron el ácido tranexámico, las esponjas de celulosa o gelatina, y las suturas. En los pacientes en los que se utilizó ácido tranexámico aparecieron un 6,58% de hemorragias posoperatorias, un 7,92% cuando se utilizaron esponjas de celulosa y un 9,95% cuando se utilizaron esponjas de gelatina junto con suturas. Estos autores concluyeron que las medidas hemostáticas locales, sobre todo el ácido tranexámico y los distintos tipos de esponjas, son efectivos en la prevención y el control del sangrado posoperatorio, por lo que no se recomienda la suspensión del tratamiento anticoagulante siempre y cuando estas medidas hemostáticas se lleven a cabo.

Moreno-Drada y cols. (2021) (16) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis donde se incluyeron 14 estudios en los que se analizó la aparición de eventos hemorrágicos en relación a la utilización de distintas medidas hemostáticas. De estas medidas, el cianoacrilato, el ácido tranexámico y el sulfato cálcico resultaron eficaces comparados con un placebo. Estos autores refirieron un efecto

beneficioso del ácido tranexámico en la reducción de eventos hemorrágicos en comparación con un placebo (RR= -3,72), con una evidencia moderada según GRADE, mientras que en el caso del cianoacrilato y del sulfato de calcio la evidencia fue clasificada como muy baja. Por tanto, en pacientes anticoagulados sometidos a cirugía oral, el uso de medidas hemostáticas y en particular de ácido tranexámico contribuye a disminuir la incidencia de eventos hemorrágicos, por lo que su utilización es fundamental en este tipo de pacientes.

La Biblioteca Cochrane tiene publicadas varias revisiones sistemáticas sobre esta temática. En la revisión acerca de intervenciones para tratar hemorragias posoperatorias que llevaron a cabo Kumbargere y cols. (2018) (17) no encontraron ningún ensayo clínico de calidad susceptible de ser incluido, por lo que concluyeron que era necesario realizar ensayos aleatorizados de alta calidad que aporten evidencia acerca de las intervenciones disponibles para tratar y prevenir el sangrado posoperatorio tras una exodoncia. Por otra parte, en la revisión de Engelen y cols. (2018) (18) sobre el uso de antifibrinolíticos en la prevención de hemorragias posoperatorias en pacientes anticoagulados sometidos a cirugía oral, concluyeron que parece haber un efecto beneficioso en la aplicación local de ácido tranexámico, si bien el escaso número de ensayos clínicos de calidad publicados acerca de este tema no permite determinar la eficacia específica de los agentes antifibrinolíticos en este tipo de pacientes. Para dar respuesta a esta pregunta se han excluido trabajos cuyos resultados se expresan en términos de tiempo de hemostasia y no de frecuencia de hemorragias. Sin embargo, dado que el tiempo de hemostasia tiene relación con la aparición de sangrado posterior, creemos necesario mencionarlos. En todos ellos se confirmó una reducción del tiempo necesario para conseguir la hemostasia mediante el uso de distintos hemostáticos locales, ya sea con apósitos hemostáticos como HemCon® (21) o Axiostat® (22), con esponjas de gelatina y luz LED (23) o con ácido tranexámico (24).

Con respecto a los pacientes con tratamiento antiagregante, en la búsqueda realizada no se identificó ningún estudio de calidad acerca de este tema. Sin embargo, las principales revisiones que han evaluado pacientes con terapia antiagregante sometidos a cirugía oral coinciden en que no es necesario suspender o modificar la pauta de antiagregación

siempre y cuando se utilicen las medidas hemostáticas necesarias (6,25,26).

Analizada la literatura científica disponible sobre este tema, podemos concluir que la aplicación de medidas hemostáticas locales para prevenir hemorragias posoperatorias tras la realización de una exodoncia es fundamental en pacientes con tratamiento anticoagulante. Estas medidas hemostáticas pueden variar entre suturas, esponjas de distinta composición (colágeno, fibrina, gelatina, etc.), adhesivos tisulares, materiales de relleno como el sulfato cálcico o la celulosa, compresión con gasa impregnada en agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico, ácido tranexámico), etc. Si bien la mayoría de los estudios no encuentran ventajas de ninguna de estas medidas sobre las demás, sí parece haber una mayor evidencia acerca de los efectos beneficiosos del ácido tranexámico; este antifibrinolítico, sobre todo utilizado en forma de gasa impregnada, produce una adecuada hemostasia que disminuye considerablemente la aparición de hemorragias posoperatorias.

#### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En pacientes anticoagulados sometidos a exodoncias simples no se aconseja la suspensión del tratamiento anticoagulante, recomendándose la utilización de medidas hemostáticas locales (**Grado de recomendación C**).

No se han demostrado ventajas de ninguna medida hemostática local sobre las demás, por lo que se recomienda utilizar aquellas que cuentan con mayor evidencia, como pueden ser las suturas, las esponjas de colágeno o celulosa, así como la compresión con gasa impregnada en ácido tranexámico (**Grado de recomendación C**).

La aparición de hemorragias posoperatorias aumenta con la edad del paciente, por lo que en pacientes de edad avanzada sometidos a exodoncias simples se recomienda especialmente la utilización de medidas hemostáticas locales (**Grado de recomendación C**).

Las futuras vías de investigación deberían estudiar el efecto de las distintas medidas locales de hemostasia a través de ensayos clínicos aleatorizados donde se evalúe el efecto de estas medidas en pacientes anticoagulados sometidos a exodoncias para poder obtener conclusiones válidas. Estos ensayos deberían realizarse sobre amplias muestras

de pacientes donde no se suspenda la anticoagulación y cuyo INR se encuentre en el rango terapéutico recomendado en las principales guías y protocolos. Con relación a lo anterior, se deberían incluir pacientes con un INR de entre 2 y 4, ya que es frecuente encontrar pacientes con niveles de INR por encima de 3, y así poder evaluar si estas medidas hemostáticas siguen siendo efectivas con tales valores de INR. Además, también debería estudiarse la efectividad de estas medidas hemostáticas en pacientes que combinan tratamiento anticoagulante y antiagregante, para así poder realizar protocolos que guíen la práctica clínica en este tipo de pacientes.

#### 9. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿Y si además toman medicación antiagregante?

##### INTRODUCCIÓN

El tratamiento anticoagulante con heparina, (habitualmente de bajo peso molecular y administrada por vía subcutánea) (1), interviene en varios factores implicados en el proceso de la coagulación, como el factor X y la trombina (2).

En pacientes anticoagulados sometidos a cirugía, frecuentemente se ha optado por suspender la anticoagulación oral en los días previos a la cirugía y su sustitución por heparinas, proceso conocido como terapia puente (3). La finalidad de esta sustitución radica en la rapidez de acción de la heparina, lo que unido a su corta vida media se ha utilizado con la intención de mantener el efecto antitrombótico a la vez que se busca la prevención de hemorragias intra- o posoperatorias (4). En uno de los pocos estudios que han evaluado de manera cuantitativa la efectividad de este tipo de terapias puente se llegó a la conclusión de que la sustitución de la anticoagulación oral por heparinas no disminuye la probabilidad de aparición de hemorragias (5). Sin embargo, y a pesar del uso de hoy en día de este tipo de terapias puente, la literatura científica no ha encontrado evidencias a favor de este tipo de procedimiento sobre el mantenimiento de la anticoagulación oral (6).

Dado que la heparina al igual que el resto de anticoagulantes altera la hemostasia, en pacientes tratados con este fármaco sometidos a un procedimiento quirúrgico pueden aparecer hemorragias de difícil manejo (7). En estos pacientes, las medidas locales que favorecen la hemostasia son imprescindibles (8) y comprenden las suturas, la compresión con gasa seca o impregnada en antifibrinolíticos, las esponjas de distinta composición, los adhesivos tisulares o los materiales de relleno alveolar (9). De todas estas medidas, las más utilizadas son las suturas y la compresión con gasa, generalmente impregnada en ácido tranexámico (7). En la bibliografía publicada acerca de hemorragias posoperatorias en pacientes anticoagulados queda patente el escaso número de hemorragias que se producen en pacientes anticoagulados sometidos a exodoncias, lo que demuestra que la suspensión del tratamiento anticoagulante no es necesaria, siendo imprescindible la utilización de medidas hemostáticas locales (7–9).

#### **EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA**

Ninguno de los artículos analizados pudo seleccionarse para responder a la pregunta PICO, ya que ninguno respondía al planteamiento de dicha pregunta: *Patient* (pacientes), anticoagulados con heparina; *Intervention* (intervención), extracción dental con aplicación de medidas locales de hemostasia; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia. Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Dado que no se ha incluido ningún estudio para poder responder a esta pregunta, creemos necesario un acercamiento a este tema a través de estudios relacionados.

En numerosos trabajos ha quedado claro que el tratamiento anticoagulante no supone un aumento del riesgo de hemorragias significativas en pacientes sometidos a cirugía oral (10–13), a la vez que existe un consenso acerca de la importancia de la utilización de medidas hemostáticas locales en este tipo de pacientes (7–9). Al analizar el sangrado posoperatorio en pacientes bajo tratamiento con heparina de bajo peso molecular sometidos a cirugía oral, se observó que la aparición de hemorragias posoperatorias en este tipo de pacientes era muy

poco frecuente, y que en caso de aparecer podían manejarse mediante medidas hemostáticas locales como la compresión con gasa o utilizando esponjas hemostáticas (14).

En el ensayo de Bajkin y cols. (3), no incluido en esta pregunta por ser anterior a 2010, evaluaron el riesgo de hemorragias en pacientes con anticoagulación oral comparándolo con pacientes en tratamiento con heparina. A pesar de utilizar esponjas hemostáticas en los pacientes con anticoagulación oral y no utilizar ninguna medida hemostática en los pacientes en tratamiento con heparina, el porcentaje de hemorragias posoperatorias fue menor en este último grupo.

En la revisión de la bibliografía realizada sobre esta cuestión no se encontraron ensayos de calidad donde se hayan evaluado las medidas hemostáticas locales en pacientes en tratamiento conjunto de heparina y medicación antiagregante sometidos a cirugía oral.

Dado que no se han encontrado estudios clínicos aleatorizados susceptibles de ser incluidos para responder esta pregunta, queda patente la falta de evidencia sobre esta temática. Existe una necesidad manifiesta de estudios clínicos bien diseñados acerca de esta cuestión. Por lo tanto, dada la falta de evidencia, y mientras no se publiquen estudios de calidad en los que poder basar la práctica clínica, el odontólogo deberá basar sus decisiones clínicas en las recomendaciones de expertos y en conjunción con la literatura publicada relacionada con este tema para afrontar este tipo de situaciones.

#### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA**

En pacientes anticoagulados con heparina y sometidos a exodoncias, se recomienda hacer una anamnesis exhaustiva para conocer el tiempo que lleva con este tratamiento y tener un conocimiento exacto de la vida media de la heparina que se utiliza. El procedimiento quirúrgico debería realizarse en el momento de máximo decrecimiento de las concentraciones plasmáticas del fármaco, para después continuar con el tratamiento anticoagulante en el régimen convencional, aplicando simultáneamente medidas hemostáticas locales como la compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, la sutura de la herida o la utilización de distintos tipos de esponjas o apósitos hemostáticos **(Grado de Recomendación D)**.

Ante la falta de evidencia actual, las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados donde se evalúe la efectividad de las distintas medidas hemostáticas locales en pacientes en tratamiento con heparina que se someten a exodoncias con ensayos aleatorizados, con enmascaramiento y con potencia estadística en cuanto a tamaño muestral adecuado.

## 10. En pacientes anticoagulados con ACODs que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿Y si además toman medicación antiagregante?

### INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales directos (ACODs) son un tipo de medicación antitrombótica cada vez más utilizada. (1,2). Este tipo de antitrombóticos tiene algunas ventajas sobre los tradicionalmente utilizados antagonistas de la vitamina K como puede ser su rápido inicio de acción, actividad de menor duración, menos interacciones alimenticias y farmacológicas, así como un efecto anticoagulante más predecible (1).

Con respecto a la realización de cirugía oral en pacientes anticoagulados con ACODs, no existen muchos artículos en los que se haya analizado el riesgo de sangrado en pacientes que mantienen su tratamiento anticoagulante durante la cirugía. En algunos estudios donde se colocaron implantes en pacientes anticoagulados con ACODs, se llegó a la conclusión de que el riesgo de hemorragia posoperatoria era similar al de los pacientes sin tratamiento anticoagulante, por lo que se recomienda no suspender el tratamiento y utilizar medidas hemostáticas locales (3–5).

La duración del efecto de los ACODs es altamente dependiente de la función renal. El máximo efecto anticoagulante, aunque con alguna variación dependiendo del tipo de fármaco, se consigue a las 2 horas de la ingesta y posteriormente comienza a reducirse, pero en pacientes con función renal deteriorada el medicamento puede mantener altas concentraciones séricas durante mucho más tiempo. Por tanto, en los pacientes tratados con ACODs es fundamental conocer el nivel de filtración renal, para así poder realizar la cirugía en el momento en

que se prevea que la concentración del fármaco en sangre va a ser menor (1,6). En pacientes en tratamiento con dabigatrán, se recomienda realizar el procedimiento quirúrgico al menos 10-12 horas tras la ingesta del anticoagulante, momento en que alcanza su menor concentración sanguínea (3,7). El rivaroxabán tiene una semivida más corta (2), por lo que el procedimiento quirúrgico podría realizarse a partir de las 6 horas tras la ingesta.

Existe muy poca literatura científica acerca de las consideraciones a tener en cuenta en este tipo de pacientes ante procedimientos quirúrgicos en el ámbito oral (8). En procedimientos con bajo riesgo de hemorragia como las exodoncias simples, no parece necesaria la suspensión del fármaco anticoagulante y es suficiente utilizar medidas locales de hemostasia (2,8).

### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Ninguno de los artículos analizados fue seleccionado para responder a la pregunta PICO, ya que ninguno de los identificados respondía al planteamiento de dicha pregunta: *Patient* (pacientes), anticoagulados con ACODs; *Intervention* (intervención), extracción dental con aplicación de medidas locales de hemostasia; *Comparison* (comparación); con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia. Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Sin embargo, creemos necesario mencionar varios estudios que no dan una respuesta directa a la pregunta en cuestión, pero pueden aportar luz acerca de este tema.

Al analizar la aparición de hemorragias tras realizar exodoncias en pacientes tratados con warfarina o con ACODs, Brennan y cols. (2020) (9) encontraron frecuencias de sangrado comparables entre ambos grupos, así como entre los distintos tipos de ACODs. Estos autores utilizaron las mismas medidas hemostáticas locales en todos los pacientes, consistentes en un apósito de celulosa, sutura de la herida y compresión con gasa seca, por lo que defienden que las exodoncias son seguras en pacientes en tratamiento con ACODs si se utilizan las medidas hemostáticas necesarias.

En otro estudio similar tampoco se encontraron diferencias entre los distintos ACODs con respecto a la aparición de hemorragias, concluyendo que

el tratamiento con anticoagulantes orales directos puede mantenerse en pacientes sometidos a exodoncias, siendo suficiente con utilizar medidas hemostáticas locales (10).

En el ensayo de Rocha *y cols.* (2020) (11) tampoco encontraron diferencias en la aparición de hemorragias posoperatorias en pacientes en tratamiento con ACODs comparados con pacientes sin tratamiento anticoagulante, utilizando la sutura y la compresión con gasa seca como medida hemostática local en todos los pacientes.

Pippi *y cols.* (2021) (12), por su parte, realizaron exodoncias en pacientes anticoagulados utilizando como medidas hemostáticas locales esponjas de gelatina, sutura y compresión con gasa, concluyendo que no era necesaria la suspensión previa del tratamiento anticoagulante, independientemente del tipo de anticoagulante utilizado. Estos autores, sin embargo, sugirieron que el tratamiento antibiótico previo a la exodoncia se asociaba con un mayor riesgo de hemorragia posoperatoria, independientemente del tipo de anticoagulante utilizado, por lo que en pacientes anticoagulados la terapia antibiótica debería reservarse únicamente para aquellos casos donde sea indispensable.

Otros autores, utilizando distintas medidas hemostáticas como la compresión con gasa seca o impregnada en ácido tranexámico, esponjas de distinta composición, electrocoagulación o suturas, tampoco encontraron diferencias significativas en la aparición de hemorragias entre pacientes anticoagulados y no anticoagulados, recomendando la continuación del tratamiento durante la exodoncia y la posterior utilización de medidas hemostáticas (1).

Inokoshi *y cols.* (2021) (13), al realizar exodoncias en pacientes anticoagulados utilizando como medidas hemostáticas la sutura, acompañada de otras como apósitos de celulosa, encontraron una frecuencia de hemorragias significativamente mayor en los pacientes anticoagulados con rivaroxabán. El porcentaje, que alcanzó un 32%, resultó significativamente mayor al referido en otros estudios similares, por lo que los autores lo relacionaron con las características de los pacientes de la muestra, que eran mayores de 65 años y polimedicados. Es importante hacer aún más hincapié en las medidas hemostáticas locales adecuadas en pacientes anticoagulados de avanzada edad y consumidores de otros fármacos, porque el riesgo de hemorragia aumenta considerablemente.

Ockerman *y cols.* (2021) (14) evaluaron la efectividad de los enjuagues con ácido tranexámico en pacientes en tratamiento con un ACOD sometidos a exodoncias, concluyendo que el ácido tranexámico no reduce la proporción de sangrado perioperatorio excepto en caso de múltiples exodoncias.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Ante la falta de evidencia científica de calidad en la literatura acerca de este tema, se propone recomendar la opinión de los expertos. En pacientes anticoagulados con un fármaco anticoagulante directo y sometidos a exodoncias, se recomienda tener un conocimiento exacto de la semivida del fármaco utilizado, de tal manera que la extracción dental debería realizarse en el momento de máximo decrecimiento de las concentraciones plasmáticas del anticoagulante concreto, retrasando su ingesta tras la exodoncia al menos 4 horas, aplicando simultáneamente medidas hemostáticas locales como la sutura, distintas esponjas o apósitos hemostáticos, o compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico (**Grado de Recomendación D**).

Teniendo en cuenta la evidencia limitada actual y su metodología, las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados, con un tamaño muestral adecuado, donde se evalúe la efectividad de las distintas medidas hemostáticas locales en pacientes en tratamiento con ACODs sometidos a exodoncias, comparados con individuos sanos.

**11. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?**

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de las guías clínicas actuales recomiendan que en el paciente anticoagulado mediante un anticoagulante cumarínico oral se mantenga el tratamiento anticoagulante durante cirugías menores

como puede ser la extracción dental (1). Si el tratamiento anticoagulante se suspende el principal riesgo es que aparezca un fenómeno tromboembólico, con una morbimortalidad mucho mayor que la posible hemorragia derivada de la continuación del tratamiento (2,3). En la literatura, queda claro que los pacientes anticoagulados oralmente no parecen tener un riesgo hemorrágico mayor que aquellos no anticoagulados cuando se someten a un procedimiento quirúrgico oral, por lo que no se recomienda la suspensión del anticoagulante (1,4), cobrando especial importancia las medidas hemostáticas locales (5).

Además de locales, las medidas encaminadas a favorecer la hemostasia también pueden ser por vía sistémica, administrando diferentes fármacos. Este tipo de acciones hemostáticas son especialmente importantes en pacientes con hemorragias de causa sistémica, donde la eficacia de las medidas locales puede limitarse a conseguir un cese del sangrado únicamente de manera temporal. Las medidas hemostáticas sistémicas pueden incluir la administración de plasma, concentrados plaquetarios, terapia de reemplazo de factores de la coagulación, desmopresina, vasopresina, ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico (6). Estas intervenciones sistémicas pueden funcionar a través de la inhibición de la fibrinólisis o promoviendo la coagulación (7).

Las medidas hemostáticas sistémicas llevadas a cabo a través de distintos fármacos están bien documentadas en la literatura y han sido ampliamente utilizadas en pacientes con coagulopatías hereditarias como la enfermedad de Von Willebrand, las hemofilias A y B, y otras deficiencias de factores de la coagulación (8). Sin embargo, no existe literatura científica disponible donde se utilice este tipo de terapias en pacientes con anticoagulación oral.

### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Ninguno de los artículos analizados pudo seleccionarse para responder a la pregunta PICO, ya que ninguno de los identificados cumplía con el planteamiento de dicha pregunta: *Patient* (pacientes), anticoagulados con fármaco cumarínico; *Intervention* (intervención), extracción dental con aplicación de tratamiento farmacológico; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorra-

gia. Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Sin embargo, creemos necesario mencionar varios estudios revisados que pueden orientarnos para realizar recomendaciones de práctica clínica sobre esta cuestión. Casi la totalidad de los artículos identificados para dar respuesta a esta pregunta evaluaron las diferentes medidas hemostáticas que se pueden llevar a cabo en pacientes anticoagulados para evitar y tratar las hemorragias generadas por una extracción dental, analizando todos ellos medidas locales de hemostasia y no sistémicas.

En la revisión de la biblioteca Cochrane llevada a cabo por Engelen y cols. (2018) (9) sobre la terapia antifibrinolítica para prevenir hemorragias en pacientes anticoagulados sometidos a cirugía oral menor, no se encontró ningún ensayo que analizase el uso de ácido tranexámico de manera sistémica, ya sea por vía oral o intravenosa, sino que en todos los estudios identificados se aplicó localmente, coincidiendo con otros artículos revisados (5,10–12). El nivel de riesgo de uso sistémico es muy alto mientras que su uso local o tópico ha sido demostrado en la práctica clínica, aunque harían falta ensayos bien diseñados que corroboraran su eficacia y dieran un nivel aceptable de evidencia.

En varios de estos estudios se hace referencia a que el ácido tranexámico por vía tópica o local reduce el riesgo de hemorragia posoperatoria sin tener efectos sistémicos, ya que su absorción es mínima cuando se aplica de esta manera (5,10).

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico sintético que administrado a bajas dosis es un inhibidor competitivo del paso de plasminógeno a plasmina, mientras que a altas dosis bloquea de manera no competitiva la plasmina, inhibiendo el efecto de disolución y degradación que esta ejerce sobre el coágulo sanguíneo. Los efectos sistémicos del ácido tranexámico cuando se administra por vía enteral o parenteral son importantes. Aunque no hay evidencia clínica de que el ácido tranexámico aumente la probabilidad de fenómenos tromboembólicos, existen reportes de casos donde se ha relacionado con eventos trombóticos. Su uso también se ha asociado a la aparición de convulsiones (13).

De toda la literatura revisada para dar respuesta a esta pregunta, solo en el estudio de Morimoto y cols. (2010) (14) se utilizó un tratamiento farmacológico para disminuir el riesgo hemorrágico en

pacientes con anticoagulación oral. Sin embargo, este estudio no se ha incluido en la pregunta PICO que nos ocupa dada su bajo nivel de evidencia y las características individuales de los pacientes incluidos. Estos autores describieron 2 casos clínicos de pacientes bajo tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico y anticoagulante con warfarina, en los que se administró un concentrado de complejo protrombínico para disminuir puntualmente las cifras de INR, disminuyendo el riesgo de hemorragias perioperatorias. Estos pacientes presentaban cardiopatías que les obligaban a tener instalado un sistema de asistencia ventricular, por lo que tenían que mantener valores de INR muy elevados, de alrededor de 4-5. En estos pacientes se administró el concentrado de protrombina 30' previamente de la exodoncia, consiguiendo una reducción del INR de 5 a alrededor de 1,5 en los 15' siguientes, permitiendo efectuar la exodoncia sin que apareciera ninguna hemorragia. Posteriormente, los pacientes continuaban el tratamiento anticoagulante y antiagregante según la pauta habitual, recuperando los niveles terapéuticos de INR en las 48h posteriores a la extracción. Hay que tener en cuenta que estas situaciones clínicas son muy poco habituales en la práctica diaria y que deben realizarse en un ambiente hospitalario. Estos autores refieren que con valores de INR de hasta 5, es suficiente con administrar 500U de concentrado de protrombina para disminuir estos niveles a valores cercanos a 1,5. De esta manera, en pacientes portadores de dispositivos mecánicos de apoyo cardíaco se precise una anticoagulación con valores de INR muy altos, es posible realizar la exodoncia utilizando previamente un concentrado de complejo de protrombina, disminuyendo el riesgo de hemorragia asociada a la exodoncia, y sin necesidad de suspender el tratamiento anticoagulante, lo que aumentaría de manera considerable la posibilidad de aparición de un evento tromboembólico.

Por lo tanto, se puede observar la escasa literatura científica disponible acerca del uso de medicamentos como medidas de hemostasia en pacientes sometidos a exodoncias; generalmente estos fármacos se utilizan en pacientes con coagulopatías como las hemofilias o la enfermedad de Von Willebrand, mientras que en pacientes con tratamiento anticoagulante oral es suficiente con aplicar medidas hemostáticas locales, reservando estos agentes farmacológicos para situaciones especiales, cuyo manejo debería realizarse en ambiente hospitalario.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Ante la falta de evidencia científica de calidad en la literatura acerca de este tema, se propone recomendar la opinión de los expertos. En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico que requieran exodoncias se recomienda la continuación del tratamiento anticoagulante oral, aplicando de concomitantemente medidas hemostáticas locales consistentes en suturas, compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, esponjas o apósitos hemostáticos, sin necesidad de utilizar otros fármacos por vía sistémica para disminuir el riesgo hemorrágico (**Grado de Recomendación D**).

Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados, donde se evalúe la efectividad de los distintos tratamientos farmacológicos encaminados a favorecer la hemostasia en pacientes anticoagulados con fármacos cumarínicos sometidos a exodoncias.

## 12. En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

### INTRODUCCIÓN

Las heparinas, sustancias con actividad antitrombótica y anticoagulante (1), se administran por vía subcutánea o parenteral (2). Los efectos adversos más comunes en los pacientes tratados con heparina son la hemorragia y la trombocitopenia. La administración conjunta de heparina con otros agentes que influyen en la hemostasia como antiagregantes, anticoagulantes o AINEs (Antiinflamatorios No Esteroideos), pueden potenciar su efecto (3).

La mayoría de los artículos sobre pacientes tratados con heparina sometidos a procedimientos de cirugía oral incluyen individuos anticoagulados con antagonistas de la vitamina K y que, por indicación médica, los sustituyen por HBPM unos días antes y después del proceso (4).

Los datos que respaldan el uso de terapia antifibrinolítica para la prevención de eventos de sangrado posoperatorio en pacientes con tratamiento anti-

coagulante se consideran de una calidad moderada (5). Sin embargo, no hay dudas de que la terapia anticoagulante aumenta la propensión individual a los sangrados peri- y posoperatorios (6).

El uso local de sutura, esponjas y ácido tranexámico ha demostrado su eficacia para el control del sangrado posoperatorio en las cirugías orales (7). La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el uso de medidas locales encaminadas a favorecer la hemostasia, ya que la vía sistémica mediante diferentes fármacos está menos extendida y es menos conocida por los dentistas (8,9).

### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Ningún artículo satisfizo los criterios para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), anticoagulados con heparina; *Intervention* (intervención), extracción dental con aplicación de tratamiento farmacológico; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia.

Todos los estudios incluidos hacían referencia a la aplicación de medidas locales, pero ninguno sistémicas. En general, tampoco encontramos ensayos clínicos que estudiaran específicamente el riesgo hemorrágico en una muestra de pacientes a tratamiento con heparina (10). Más bien estos se tratan habitualmente como un subgrupo entre los pacientes anticoagulados y generalmente con un porcentaje bajo de representación, por lo que el nivel de evidencia es nulo (11–15).

Entre los tratamientos hemostáticos tras la extracción dental se incluyen gasas impregnadas de ácido tranexámico, esponjas, pegamento, sulfato de calcio, ácido épsilonaminocaproico y ácido tranexámico (16).

La escasa literatura científica disponible acerca del uso de fármacos sistémicos como medidas de hemostasia en pacientes sometidos a exodoncias y tratados con heparina, potencia la idea de que dichos fármacos deben reservarse a pacientes con coagulopatías congénitas como las hemofilias o la enfermedad de Von Willebrand, mientras que en pacientes con tratamiento anticoagulante es suficiente con aplicar medidas hemostáticas locales, dejando estos métodos farmacológicos para situaciones especiales, cuyo manejo debería realizarse en ambiente hospitalario.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En pacientes anticoagulados con heparina y sometidos a exodoncias, a falta de estudios que aporten evidencia, se hacen recomendaciones como el uso de medidas hemostáticas locales consistentes en suturas, compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, esponjas o apósitos hemostáticos, sin necesidad de utilizar tratamiento farmacológico para disminuir el riesgo hemorrágico (**Grado de Recomendación D**).

Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados, donde se evalúe la efectividad de los distintos tratamientos farmacológicos encaminados a favorecer la hemostasia en pacientes tratados con heparina sometidos a exodoncias.

### 13. En pacientes anticoagulados con ACODs que requieren una extracción dental qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

#### INTRODUCCIÓN

Aunque los inhibidores de la vitamina K (VAK) han sido el tratamiento anticoagulante gold standard durante más de 60 años, estos presentan algunas limitaciones. Por ello, en las últimas décadas se han introducido progresivamente los ACODs (1), que han demostrado una menor interacción medicamentosa y una menor necesidad de monitorización (2). En general, el uso de ACODs está especialmente limitado en pacientes con insuficiente renal y hepática severa, y su dosis debe ajustarse en estos pacientes de manera individual (3).

Las guías clínicas actuales abogan por mantener la terapia anticoagulante, tanto con ACODs como con VAKs, en los pacientes anticoagulados que van a ser sometidos a una extracción dental (4). Sin embargo, revisiones relativamente recientes incluyen ensayos donde la mayoría de los clínicos suspenden el tratamiento de ACODs al menos el mismo día del procedimiento o retrasan su toma (5,6). Por ello, los datos sobre el manejo clínico de los pacientes tratados con ACODs en cirugía orales para minimizar la hemorragia posoperatoria son limitados (1,6,7).

En general, el beneficio de la aplicación de medidas locales en pacientes anticoagulados sometidos a cirugía oral es un principio aceptado por los profesionales de la odontología. Sin embargo, parece haber dificultades a la hora de concluir esto de manera rotunda teniendo en cuenta el limitado número de ensayos clínicos aleatorizados y con protocolos terapéuticos estandarizados donde se mantenga el tratamiento con ACODs, que han sido publicados hasta la fecha (8,9). Las medidas de uso local han demostrado su eficacia, aunque basándose en recomendaciones de expertos y no en la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados, para el control del sangrado posoperatorio en las cirugías orales (10). Las medidas hemostáticas sistémicas pueden funcionar a través de la inhibición de la fibrinólisis o promoviendo la coagulación, e incluyen, como se citaba anteriormente, la administración de plasma, concentrados plaquetarios, terapia de reemplazo de factores de la coagulación, desmopresina, vasopresina, ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico (11). Se recomiendan las medidas locales ya que la vía sistémica es menos utilizada por los odontólogos (12,13).

#### EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Ningún artículo fue seleccionado para responder a la pregunta PICO: *Patient* (pacientes), anticoagulados con ACODs; *Intervention* (intervención), extracción dental con aplicación de tratamiento farmacológico; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia.

Los artículos analizados versan sobre pacientes tratados con anticoagulantes, en los que se aplicaron medidas locales hemostáticas ya conocidas (suturas, esponjas hemostáticas, ácido tranexámico, etc.) (8,14–20). Aunque la literatura inicial recomendaba, en general, suspender el dabigatrán, el rivaroxabán o el apixabán 24 horas antes de la intervención quirúrgica (21), o no interrumpir el fármaco en absoluto, muchos trabajos recientes sugieren que para los procedimientos dentales más invasivos bastaría con retrasar la administración del fármaco (21).

La escasa literatura científica disponible acerca del uso de fármacos sistémicos como medidas de hemostasia en pacientes sometidos a exodoncias y tratados con ACODs, potencia la idea de que di-

chos fármacos deben reservarse para pacientes con coagulopatías congénitas como las hemofilias o la enfermedad de Von Willebrand, mientras que en pacientes con tratamiento anticoagulante es suficiente con utilizar medidas hemostáticas locales, dejando estos métodos farmacológicos para situaciones especiales, cuyo manejo debería realizarse en ambiente hospitalario.

#### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En pacientes anticoagulados con ACODs y sometidos a exodoncias se recomienda el uso de medidas hemostáticas locales consistentes en suturas, compresión con gasa seca o preferentemente impregnada en ácido tranexámico, esponjas o apósitos hemostáticos, sin necesidad de recurrir a tratamiento farmacológico por vía sistémica para disminuir el riesgo hemorrágico (**Grado de Recomendación D**). Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados, donde se evalúe la efectividad de los distintos tratamientos farmacológicos encaminados a favorecer la hemostasia en pacientes tratados con ACODs sometidos a exodoncias.

#### 14. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

#### INTRODUCCIÓN

Los trastornos congénitos de la coagulación engloban los déficits de factores plasmáticos que intervienen en la formación de fibrina y en la fibrinólisis. En general, suelen afectar a un solo factor y las más frecuentes son la hemofilia y la enfermedad de Von Willebrand (VW) (1).

La hemofilia es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X con predominio masculino. La hemofilia A se produce por una deficiencia del factor VIII y la hemofilia B (o enfermedad de Christmas) por una deficiencia del factor IX. Según la actividad del factor, la hemofilia se considera grave (<1% de lo normal), moderada (1-5% de lo normal) o leve

(5-40% de lo normal). En los pacientes con hemofilia puede desencadenarse una hemorragia que no cesa provocada por traumatismos mínimos. Según su localización puede ser interna o externa. Entre las externas (superficiales) se distinguen las cutáneas y las mucosas, siendo las más importantes las originadas en la cavidad oral y la epistaxis (2). Las internas (profundas) afectan sobre todo a tejido conectivo y articulaciones, pero entre ellas destacan hemorragia del suelo de la boca producidas por una extracción dentaria. Las manifestaciones hemorrágicas dependen de la severidad del déficit del factor hereditario. Normalmente las graves y moderadas son diagnosticadas en la primera infancia por hemorragias espontáneas y las leves tras hemorragias secundarias a traumas, cirugías o extracciones dentales (3).

La VW es un trastorno congénito que se transmite de manera autosómica y conduce a un déficit del factor de Von Willebrand (FvW), siendo la hemopatía congénita más frecuente. Se clasifica en 3 categorías: Tipos 1 y 3 representan una deficiencia parcial y completa del FvW, respectivamente; las variantes del Tipo 2 representan anomalías cualitativas del FvW. El tipo 1 es la más común, presente en el 80% de los pacientes con esta enfermedad (1). La característica más importante es la variabilidad en las manifestaciones clínicas entre los pacientes, incluso teniendo resultados similares en las pruebas de laboratorio. La manifestación clínica más característica es la hemorragia mucosa, aparentemente espontánea, como menorragia, epistaxis o hemorragia gingival.

Para un manejo dental correcto de estos pacientes debemos tener en cuenta tanto el tipo de trastorno que padece como el grado de afectación (para lo que debemos estar en contacto con el hematólogo), así como el tipo de intervención que vamos a realizar, en este caso la extracción dental y la colocación de implantes. Antes de cualquier intervención debe valorarse el estado general del paciente y descartar la existencia de comorbilidades como la infección por VIH y la hepatitis.

Los factores deficitarios deben complementarse con concentrados de factor cuando los pacientes con hemofilia se someten a procedimientos quirúrgicos. En los casos de intervención quirúrgica menor (extracción dental) y de intervención quirúrgica

mayor (extracción dental quirúrgica) los niveles de factor deseados deben ser aproximadamente >50 UI/dL y >80 UI/dL, respectivamente.

Los pacientes con un riesgo elevado de hemorragia, como el que se espera en relación con procedimientos quirúrgicos o implantológicos, necesitan la administración previa de concentrados de factores de coagulación hasta alcanzar unos niveles plasmáticos óptimos (1,4). Parece existir unanimidad en que la administración de estos concentrados se realice 1 hora antes del tratamiento.

Ciertas investigaciones proponen que en los grados leves de estas patologías las cirugías orales podrían realizarse con medidas hemostáticas locales (5). Dentro de estas medidas, la compresión con gasas impregnadas en ácido tranexámico suele ser la más utilizada (5,6). Algunos autores recomiendan la utilización de tranexámico a través de irrigaciones, mientras que otros recomiendan su utilización a través de una gasa impregnada para así disminuir el riesgo de disolución del coágulo (6). Con respecto a las suturas, mientras que algunos autores abogan por la utilización de suturas reabsorbibles para así evitar el traumatismo que se produce en el tejido en su retirada, otros prefieren las suturas de seda porque retienen menos placa y en consecuencia se reduce el riesgo de penetración bacteriana en el torrente sanguíneo (6).

Debido a la falta de protocolos de hemostasia en este grupo, en muchas ocasiones las intervenciones orales en estos pacientes se retrasan, y los dentistas son reacios a tratarlos debido al alto riesgo de hemorragia (7).

## EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Ningún artículo ha sido incluido para analizar la evidencia sobre este tema por carecer de grupos control con individuos sanos, de modo que esta pregunta PICO no puede ser respondida basándonos en la literatura disponible: *Patient* (pacientes), con coagulopatías hereditarias; *Intervention* (intervención), extracción o implante dentales; *Comparison* (comparación), con individuos sanos sin coagulopatías hereditarias ni adquiridas; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia.

En la práctica quirúrgica oral se han utilizado diversos agentes hemostáticos locales para ayudar a desarrollar un coágulo a través de la adhesión plaque-

taria, la activación de las plaquetas y la coagulación. Los agentes hemostáticos varían en eficacia, coste y facilidad de uso. Entre los procedimientos simples para el control de la hemorragia se encuentran las esponjas de gelatina, la celulosa-oxidada, compresión con la gasa embebida en ácido tranexámico y los apósitos de colágeno, entre otros. Para reducir el riesgo de hemorragias en las coagulopatías hereditarias se han descrito varias medidas farmacológicas sistémicas que pueden ser de utilidad (8–10).

Además de las enfermedades congénitas citadas anteriormente, existen deficiencias menos frecuentes como la del factor V, cuyo manejo en la clínica odontológica parece beneficiarse de las medidas hemostáticas locales como el uso de esponjas hemostáticas, suturas y enjuagues de ácido tranexámico (7).

El grupo de Kazancioglu *y cols.* (2013) utilizaron únicamente medidas locales, concretamente un extracto de una planta medicinal comercializado (Ankaferd Blood Stopper; ABS), en pacientes con hemofilia A sometidos a extracciones dentales. Los resultados mostraron un tiempo de sangrado posoperatorio menor en los pacientes a los que se les había aplicado el ABS en comparación con los pacientes cuya coagulación se había controlado con una gasa. En el estudio se incluyeron pacientes con hemofilia A leve y moderada, y no se describió ninguna complicación posoperatoria (11).

Algunos autores afirman que en las hemopatías congénitas leves podrían realizarse cirugías orales con medidas locales hemostáticas estándar y un seguimiento domiciliario estricto, aunque la evidencia es limitada (4,12,13).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

A la hora de dar una recomendación en este tema, no hay ningún artículo en el que se haya estudiado íntegramente la pregunta PICO planteada, por lo tanto, el nivel de recomendación de este apartado se fundamenta en la opinión de los expertos que firman la guía.

En cuanto a las medidas locales de hemostasia, no hemos encontrado bibliografía donde las utilicen como único recurso para el control hemorrágico, ya que suelen aplicarse tras una obligada interconsul-

ta con el hematólogo y combinadas con medidas farmacológicas. Apenas hay estudios en este grupo de pacientes a los que se le coloquen implantes dentales, por lo que la evidencia disponible es insuficiente (**Grado de Recomendación D**).

Entre las consideraciones más importantes se encuentran: la elaboración de un plan de tratamiento tras una minuciosa historia clínica e interconsulta con el hematólogo, y que el tratamiento se realice a primera hora de la mañana y a comienzos de la semana.

Las futuras vías de investigación deberían centrarse en poder dar respuesta a esta pregunta PICO a través de ensayos clínicos bien diseñados, donde se evalúe la efectividad de las distintas medidas locales de hemostasia encaminadas a favorecer la hemostasia en pacientes con coagulopatías congénitas sometidos a exodoncias.

## 15. En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos congénitos de la coagulación incluyen déficits hereditarios de factores de la coagulación. Para un manejo correcto de estos pacientes en el ámbito odontológico, debemos tener en cuenta tanto el tipo y grado de trastorno que padecen, el tipo de intervención que vamos a realizar (1) y estar en contacto con el hematólogo (2).

Las manifestaciones hemorrágicas dependen de los niveles de déficit del factor; las hemofilias graves tienen una tasa de factor inferior al 1%, las moderadas 1-5% y las leves 5-40%. Normalmente las graves y moderadas se diagnostican en la primera infancia por hemorragias espontáneas y las leves tras hemorragias secundarias a traumas, cirugías o extracciones dentales. En la hemofilia leve los procedimientos no quirúrgicos pueden realizarse administrando antifibrinolíticos sintéticos como el ácido épsilon aminocaproico y el ácido tranexámico (3).

En la hemofilia A leve y en la mayoría de los pacientes con VW se pueden realizar algunas cirugías bajo la administración de desmopresina (que libera factor VIII), aunque esta no sería de utilidad en la hemofilia B (4). Algunos pacientes pueden presentar hipersensibilidad a la desmopresina, por lo que se recomienda 1 o 2 semanas antes de la intervención realizar pruebas de sensibilidad. Esta puede ser administrada por vía intravenosa, subcutánea o intranasal y debe aplicarse 1 hora antes de la cirugía y si hay problemas hemorrágicos otra dosis a las 12 horas. El uso de desmopresina está contraindicado en casos de insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal moderada y severa, polidipsia debida al abuso de alcohol, e hipertensión no controlada. Los pacientes con hemopatías congénitas leves y moderadas pueden ser atendidos en la consulta odontológica una vez que el hematólogo confirme su estado de salud general, mientras que las graves deberán tratarse en un hospital. En cualquier caso, si existe algún tipo de duda, es altamente recomendable realizar las cirugías orales en ambiente hospitalario (5).

Si la hemofilia es severa, será necesaria la administración del factor deficitario previamente a procedimientos de cirugía oral, infiltración anestésica o tartrectomía. La terapia sustitutiva se basa en la administración del factor deficitario. Cabe destacar que, para tener una hemostasia normal, el valor del factor alterado debe de llegar al 30-40% y estas cifras deben mantenerse en el período posoperatorio (6).

Los fármacos como el ácido tranexámico y la épsilon aminocaproico son inhibidores del plasminógeno que bloquean la proteólisis del coágulo de fibrina, cuyo uso está indicado como medida local o sistémica para prevenir hemorragias posoperatorias (7–10). El paciente debe estar varios días bajo observación, por eso es deseable realizar las intervenciones quirúrgicas los primeros días de la semana. Se debe insistir en las pautas de cuidados posoperatorios y proporcionarlas también por escrito, como evitar alimentos duros y calientes, evitar succionar la zona, mantener una buena higiene oral y no fumar. Se debe limitar la actividad física las primeras 48h. En ocasiones el sangrado posquirúrgico puede deberse a un pobre seguimiento de estas pautas, por lo que debe hacerse un especial hincapié en ellas.

## EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Ninguno de los artículos analizados pudo seleccionarse para responder a la pregunta PICO, ya que ninguno satisfizo el planteamiento de dicha pregunta: *Patient* (pacientes), pacientes con coagulopatía hereditaria; *Intervention* (intervención), extracción dental con aplicación de tratamiento farmacológico; *Comparison* (comparación), con pacientes antiagregados o ni anticoagulados ni antiagregados; *Outcome* (resultado), modificación del riesgo relativo de hemorragia. Para la evaluación de la evidencia científica los artículos fueron revisados empleando el sistema GRADE.

Todos los artículos localizados en la búsqueda bibliográfica fueron descartados por no cumplir los criterios de inclusión, siendo la razón más común la falta de un grupo control. La evidencia disponible se fundamenta en ensayos clínicos, series de casos y revisiones sistemáticas (6–8,10–18). En la revisión de Galen y cols. (2019) se constató la eficacia del ácido tranexámico y del ácido épsilon aminocaproico para prevenir el sangrado posexodoncias en pacientes con hemofilia y enfermedad de VW, pero estos resultados no se compararon con individuos sanos, ni en los artículos incluidos en esa revisión se contempló la colocación de implantes. Otras revisiones sistemáticas que estudiaron la asistencia odontológica en pacientes con hemopatías congénitas como Watterson y cols. (2017) y Coppola y cols. (2015) concordaron en que eran necesarios más estudios sobre el tema (especialmente ensayos clínicos aleatorizados), ya que la evidencia disponible era de baja calidad para apoyar la eficacia de la terapia antifibrinolítica en los procedimientos orales quirúrgicos en este grupo de pacientes (13,14).

Ninguno de los estudios publicados sobre esta materia incorporó grupos control formados por individuos sanos, de modo que esta pregunta PICO no puede responderse basándose en la literatura actual. Aunque existen ensayos clínicos interesantes, todos comparan diferentes intervenciones entre grupos de pacientes con coagulopatías.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

A la hora de dar una recomendación sobre este tema, no hemos encontrado ningún artículo que haya estudiado íntegramente la pregunta PICO

planteada. No existe evidencia concluyente y a través de la bibliografía disponible no puede responderse a esta pregunta. El nivel de recomendación de este apartado se basa en la opinión de los expertos que firman la guía.

Basándonos en recomendaciones clínicas anteriores y nuestra experiencia clínica, el tratamiento farmacológico debe realizarse siempre mediante interconsulta con el hematólogo y en caso de duda, deberá realizarse la cirugía en un ambiente hospitalario **(Grado de Recomendación D)**.

Es necesaria más investigación para mejorar la base de evidencia en el tratamiento de personas con hemofilia y enfermedad de VW así como en otros trastornos congénitos de la coagulación menos frecuentes.

## **ANEXOS**

### **INDICE DE ANEXOS**

**ANEXO 1:** PREGUNTAS CLÍNICAS

**ANEXO 2:** BIBLIOGRAFIA

**ANEXO 3:** TABLAS DE EVIDENCIAS

**ANEXO 4:** GLOSARIO

**ANEXO 5:** CONFLICTO DE INTERESES

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1 PREGUNTAS CLÍNICAS

#### P1

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) (y con antiagregantes)

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/ Frente a pacientes no anticoagulados

**Resultado:** Aumento del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

#### P2

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con heparina (y con antiagregantes)

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/ Frente a pacientes no anticoagulados

**Resultado:** Aumento del riesgo hemorrágico  
Tipo de pregunta: Pronóstico

#### P3

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con ACODs (Anticoagulantes Orales Directos) que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con ACODs (anticoagulantes orales directos); (y con antiagregantes)

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/ Frente a pacientes no anticoagulados

**Resultado:** Aumento del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

#### P4

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren colocación de implantes dentales ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) (y con antiagregantes)

**Intervención/Comparación:** Colocación de implantes dentales/ Frente a pacientes no anticoagulados

**Resultado:** Aumento del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

#### P5

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con heparina que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con heparina (y con antiagregantes)

**Intervención/Comparación:** Colocación de implantes dentales/ Frente a pacientes no anticoagulados

**Resultado:** Aumento del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P6**

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) que requieren colocación de implantes dentales, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) (y con antiagregantes)

**Intervención/Comparación:** Colocación de implantes dentales/Frente a pacientes no anticoagulados

**Resultado:** Aumento del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P7**

**Problema clínico:** En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿existe un aumento del riesgo hemorrágico en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

**Paciente:** Pacientes con coagulopatías hereditarias

**Intervención/Comparación:** Extracción dental o Colocación de implantes dentales/Frente a individuo sano

**Resultado:** Aumento del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P8**

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) (y con antiagregantes) frente a pacientes no anticoagulados

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/Tratamiento mecánico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P9**

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿Y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con heparina (y con antiagregantes) frente a pacientes no anticoagulados

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/Tratamiento mecánico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P10:**

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con ACODs que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿Y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con ACODs (y con antiagregantes) frente a pacientes no anticoagulados

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/Tratamiento mecánico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P11**

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con un fármaco cumarínico (acenocumarol o warfarina) (y con antiagregantes) frente a pacientes no anticoagulados

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/Tratamiento farmacológico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P12**

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con heparina que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con heparina (y con antiagregantes) frente a pacientes no anticoagulados

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/Tratamiento farmacológico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P13**

**Problema clínico:** En pacientes anticoagulados con ACODs que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con pacientes no anticoagulados?, ¿y si además toman medicación antiagregante?

**Paciente:** Pacientes anticoagulados con ACODs (y con antiagregantes) frente a pacientes no anticoagulados

**Intervención/Comparación:** Extracción dental/Tratamiento farmacológico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P14**

**Problema clínico:** En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico producen las MEDIDAS LOCALES DE HEMOSTASIA en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

**Paciente:** Pacientes con coagulopatías hereditarias frente a individuos sanos

**Intervención/Comparación:** Extracción dental o Colocación de implantes dentales/Tratamiento mecánico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

**P15**

**Problema clínico:** En pacientes con coagulopatías hereditarias que requieren una extracción dental, ¿qué reducción del riesgo hemorrágico produce el TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en comparación con individuos sanos?, ¿y en pacientes que requieren implantes dentales?

**Paciente:** Pacientes con coagulopatías hereditarias frente a individuos sanos

**Intervención/Comparación:** Extracción dental o Colocación de implantes dentales/Tratamiento farmacológico

**Resultado:** Reducción del riesgo hemorrágico

**Tipo de pregunta:** Pronóstico

## **ANEXO 2 BIBLIOGRAFÍA**

## ANEXO 2 BIBLIOGRAFÍA

### Bibliografía del capítulo “Metodología”:

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS. 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS. No. 2006/OI.
2. Del Río S, Terol P, Martínez LM, *et al.* “Gestión del cambio” en Gestión Hospitalaria. 5ª edición. Barcelona: Ed. McGraw- Hill. 2011.
3. Del Río S, Terol J, Martínez L, *et al.* Rediseño de procesos y gestión del cambio para implantar un modelo corporativo de sistemas de información. Revista Fundación Signo -Gestión y evaluación de costes sanitarios 2008; 9:99-117.
4. Harvey G, Loftus-Hills A, Rycroft-Malone J, *et al.* Getting evidence into practice: The role and function of facilitation. J Adv Nurs 2002;37:577-88.
5. Stetler CB, Legro MW, Rycroft-Malone J, *y cols.* Role of “External facilitation” in implementation of research findings: A qualitative evaluation of facilitation experiences in the Veterans Health Administration. Implement Sci 2006;1:23.

### Bibliografía de las preguntas clínicas:

#### PICO 1

#### ESTRATEGIA PUBMED

((‘coumarin derivative’/exp OR ‘coumarin derivative’ OR ‘coumarin’/exp OR ‘coumarin’ OR ‘coumarin anticoagulant’/exp OR ‘coumarin anticoagulant’ OR ‘antivitamin k’/exp OR ‘antivitamin k’ OR ‘dicoumarol’/exp OR ‘dicoumarol’ OR ‘warfarin’/exp OR ‘warfarin’ OR ‘acenocoumarol’/exp OR ‘acenocoumarol’ OR ‘phenprocoumon’/exp OR ‘phenprocoumon’ OR ‘fluindione’/exp OR ‘fluindione’ OR ‘ethyl biscoumacetate’/exp OR ‘ethyl biscoumacetate’) AND (“last 10 years”[PDat])) AND (((“Tooth Extraction”[Mesh]) OR “Tooth, Impacted”[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract])) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) AND (“last 10 years”[PDat]))

#### ESTRATEGIA EMBASE

(‘coumarin derivative’/exp OR ‘coumarin derivative’ OR ‘coumarin’/exp OR ‘coumarin’ OR ‘coumarin anticoagulant’/exp OR ‘coumarin anticoagulant’ OR ‘antivitamin k’/exp OR ‘antivitamin k’ OR ‘dicoumarol’/exp OR ‘dicoumarol’ OR ‘warfarin’/exp OR ‘warfarin’ OR ‘acenocoumarol’/exp OR ‘acenocoumarol’ OR ‘phenprocoumon’/exp OR ‘phenprocoumon’ OR ‘fluindione’/exp OR ‘fluindione’ OR ‘ethyl biscoumacetate’/exp OR ‘ethyl biscoumacetate’) AND (‘tooth extraction’/exp OR ‘tooth extraction’ OR ‘oral surgery’/exp OR ‘oral surgery’ OR ‘dentoalveolar surgery’/exp OR ‘dentoalveolar surgery’ OR ‘orthognathic surgery’/exp OR ‘orthognathic surgery’ OR ‘periodontal surgery’/exp OR ‘periodontal surgery’ OR ‘operative dentistry’/exp OR ‘operative dentistry’) AND ‘bleeding’ AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

1. Chahine J, Khoudary MN, Nasr S. Anticoagulation Use prior to Common Dental Procedures: A Systematic Review. Cardiol Res Pract 2019; 2019:9308631.
2. Balevi B. Should warfarin be discontinued before a dental extraction? A decision-tree analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;110:691–7.
3. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. Clin Pharmacokinet 2005;44:1227–46.
4. Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, Carrasco-Querol N, *y cols.* Anticoagulation Control with Acenocoumarol or Warfarin in Non-Valvular Atrial Fibrillation in Primary Care (Fantas-TIC Study). Int J Environ Res Public Health 2021;18(11):5700.
5. Hong CHL, Napeñas JJ, Brennan MT, *et al.* Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:975-979.
6. Lee JS, Kim MK, Kang SH. Effect of warfarin discontinuation on the incidence of postoperative bleeding in tooth extraction. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2020;46:228–34.
7. Lu SY, Lin LH, Hsue SS. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. J Formos Med Assoc 2018;117:979–86.

8. Shi Q, Xu J, Zhang T, *et al.* Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol* 2017;8:58.
9. Yamada SSI, Hasegawa T, Soutome S, *et al.* Prevalence of and risk factors for postoperative hemorrhage after lower third molar extraction on warfarin therapy: a multicenter retrospective study in Japan. *Odontology* 2020;108:462-469.
10. Febbo A, Cheng A, Stein B, *et al.* Postoperative Bleeding Following Dental Extractions in Patients Anticoagulated With Warfarin. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:1518–23.
11. Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, *et al.* Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open* 2014;4:e005777.7
12. Yagyu T, Kawakami M, Ueyama Y, *et al.* Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7:e015952.
13. Bajkin BV, Vujkov SB, Milekic BR, *et al.* Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2015;146:375-381.
14. Karsli ED, Erdogan Ö, Esen E, *et al.* Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(10):2500–7.
15. Caliskan M, Tukul H, Benlidayi E, *et al.* Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22:e767–73.
16. Kataoka T, Hoshi K, Ando T. Is the HAS-BLED score useful in predicting post-extraction bleeding in patients taking warfarin? A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e010471.
17. Yanamoto S, Hasegawa T, Rokutanda S, *et al.* Multicenter Retrospective Study of the Risk Factors of Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:1338–43.
18. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. *Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative S. Stroke* 2000;31:817–21.

## PICO 2

## ESTRATEGIA PUBMED

((“Tooth Extraction”[Mesh]) OR “Tooth, Impacted”[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth [Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$ [Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract]) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) AND (“Heparin, Low-Molecular-Weight”[Mesh] OR Heparin OR LMWH OR Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin)

## ESTRATEGIA EMBASE

(‘bm 2123’/exp OR ‘bm 2123’ OR ‘bm2123’/exp OR ‘bm2123’ OR ‘choay’/exp OR ‘choay’ OR ‘depolymerized heparin’/exp OR ‘depolymerized heparin’ OR ‘ebpm 1’/exp OR ‘ebpm 1’ OR ‘ebpm 2’/exp OR ‘ebpm 2’ OR ‘ebpm 3’/exp OR ‘ebpm 3’ OR ‘ebpm1’/exp OR ‘ebpm1’ OR ‘ebpm2’/exp OR ‘ebpm2’ OR ‘ebpm3’/exp OR ‘ebpm3’ OR ‘ff 1034’/exp OR ‘ff 1034’ OR ‘ff1034’/exp OR ‘ff1034’ OR ‘fr 860’/exp OR ‘fr 860’ OR ‘fr860’/exp OR ‘fr860’ OR ‘gag 869’/exp OR ‘gag 869’ OR ‘heparin lmw 2133’/exp OR ‘heparin lmw 2133’ OR ‘heparin, low molecular weight’/exp OR ‘heparin, low molecular weight’ OR ‘heparin, low molecular weight fraction’/exp OR ‘heparin, low molecular weight fraction’ OR ‘heparin, low-molecular-weight’/exp OR ‘heparin, low-molecular-weight’ OR ‘low molecular heparin’/exp OR ‘low molecular heparin’ OR ‘nm heparin’/exp OR ‘nm heparin’ OR ‘pk 007’/exp OR ‘pk 007’ OR ‘sandoz 5100’/exp OR ‘sandoz 5100’ OR ‘sandoz 6700’/exp OR ‘sandoz 6700’ OR ‘traxyparine’/exp OR ‘traxyparine’ OR ‘adomiparin’/exp OR ‘adomiparin’ OR ‘adomiparin sodium’/exp OR ‘adomiparin sodium’ OR ‘m 118’/exp OR ‘m 118’ OR ‘m 118 compound’/exp OR ‘m 118 compound’ OR ‘m118’/exp OR ‘m118’ OR ‘m118 compound’/exp OR ‘m118 compound’ OR ‘low molecular weight heparin’/exp OR ‘low molecular weight heparin’ OR ‘antixarin’/exp OR ‘antixarin’ OR ‘ardeparin’/exp OR ‘ardeparin’ OR ‘ardeparin sodium’/exp OR ‘ardeparin sodium’ OR ‘normifio’/exp OR ‘normifio’ OR ‘normiflo’/exp OR ‘normiflo’ OR ‘normiflobemiparin sodium’/exp OR ‘normiflobemiparin sodium’ OR ‘rd heparin’/exp OR ‘rd heparin’ OR ‘wy 90493’/exp OR ‘wy 90493’ OR ‘wy90493’/exp OR ‘wy90493’ OR ‘bemiparin’/exp OR ‘bemiparin’ OR ‘bemiparin sodium’/exp OR ‘bemiparin sodium’)

OR 'entervit'/exp OR 'entervit' OR 'hepadren'/exp OR 'hepadren' OR 'hibor'/exp OR 'hibor' OR 'ivor (drug)'/exp OR 'ivor (drug)' OR 'ivorat'/exp OR 'ivorat' OR 'ivormax'/exp OR 'ivormax' OR 'phivor'/exp OR 'phivor' OR 'zibor'/exp OR 'zibor' OR 'alpha-heparin'/exp OR 'alpha-heparin' OR 'arteven'/exp OR 'arteven' OR 'badyket'/exp OR 'badyket' OR 'certoparin'/exp OR 'certoparin' OR 'certoparin sodium'/exp OR 'certoparin sodium' OR 'depo-heparin'/exp OR 'depo-heparin' OR 'einecs 232-681-7'/exp OR 'einecs 232-681-7' OR 'eparina'/exp OR 'eparina' OR 'mono embolex'/exp OR 'mono embolex' OR 'monoembolex'/exp OR 'monoembolex' OR 'monoembolex nm'/exp OR 'monoembolex nm' OR 'novoheparin'/exp OR 'novoheparin' OR 'op 386'/exp OR 'op 386' OR 'op 622'/exp OR 'op 622' OR 'pabyrin'/exp OR 'pabyrin' OR 'pulari'/exp OR 'pulari' OR 'sandoparin'/exp OR 'sandoparin' OR 'sublingula'/exp OR 'sublingula' OR 'troparin'/exp OR 'troparin' OR 'vitrum a'/exp OR 'vitrum a' OR 'cy 222'/exp OR 'cy 222' OR 'cy222'/exp OR 'cy222' OR 'dalteparin'/exp OR 'dalteparin' OR 'dalteparin sodium'/exp OR 'dalteparin sodium' OR 'fragmin'/exp OR 'fragmin' OR 'fragmin p forte'/exp OR 'fragmin p forte' OR 'fragmine'/exp OR 'fragmine' OR 'k 2165'/exp OR 'k 2165' OR 'k2165'/exp OR 'k2165' OR 'kabi 2165'/exp OR 'kabi 2165' OR 'low lique-min'/exp OR 'low liquemin' OR 'danaparoid'/exp OR 'danaparoid' OR 'danaparoid sodium'/exp OR 'danaparoid sodium' OR 'danaproid'/exp OR 'danaproid' OR 'kb 101'/exp OR 'kb 101' OR 'kb101'/exp OR 'kb101' OR 'lomoparan'/exp OR 'lomoparan' OR 'lomoparin'/exp OR 'lomoparin' OR 'mucoglucuronan'/exp OR 'mucoglucuronan' OR 'org 10172'/exp OR 'org 10172' OR 'org10172'/exp OR 'org10172' OR 'orgaran'/exp OR 'orgaran' OR 'deligoparin'/exp OR 'deligoparin' OR 'deligoparin sodium'/exp OR 'deligoparin sodium' OR 'op 2000'/exp OR 'op 2000' OR 'op2000'/exp OR 'op2000' OR 'dihydroergotamine plus low molecular weight heparin'/exp OR 'dihydroergotamine plus low molecular weight heparin' OR 'embolex'/exp OR 'embolex' OR 'low molecular weight heparin plus dihydroergotamine'/exp OR 'low molecular weight heparin plus dihydroergotamine' OR 'enoxaparin'/exp OR 'enoxaparin' OR 'arixtra'/exp OR 'arixtra' OR 'fondaparin'/exp OR 'fondaparin' OR 'fondaparin sodium'/exp OR 'fondaparin sodium' OR 'fondaparinux'/exp OR 'fondaparinux' OR 'fondaparinux sodium'/exp OR 'fondaparinux sodium' OR 'ic 851589'/exp OR

'ic 851589' OR 'ic851589'/exp OR 'ic851589' OR 'org 31540'/exp OR 'org 31540' OR 'org31540'/exp OR 'org31540' OR 'quixidar'/exp OR 'quixidar' OR 'sr 90107'/exp OR 'sr 90107' OR 'sr 90107a'/exp OR 'sr 90107a' OR 'sr90107'/exp OR 'sr90107' OR 'sr90107a'/exp OR 'sr90107a' OR 'idrabioparinux'/exp OR 'idrabioparinux' OR 'idrabioparinux sodium'/exp OR 'idrabioparinux sodium' OR 'ssr 126517'/exp OR 'ssr 126517' OR 'ssr 126517 e'/exp OR 'ssr 126517 e' OR 'ssr 126517e'/exp OR 'ssr 126517e' OR 'ssr126517'/exp OR 'ssr126517' OR 'ssr126517e'/exp OR 'ssr126517e' OR 'ssr126517e' OR 'idraparinux'/exp OR 'idraparinux' OR 'idraparinux sodium'/exp OR 'idraparinux sodium' OR 'org 34006'/exp OR 'org 34006' OR 'org34006'/exp OR 'org34006' OR 'sanorg 34006'/exp OR 'sanorg 34006' OR 'sanorg34006'/exp OR 'sanorg34006' OR 'sr 34006'/exp OR 'sr 34006' OR 'sr34006'/exp OR 'sr34006' OR 'livaraparin calcium'/exp OR 'livaraparin calcium' OR 'minolteparin'/exp OR 'minolteparin' OR 'minolteparin sodium'/exp OR 'minolteparin sodium' OR 'cy 216'/exp OR 'cy 216' OR 'cy 216d'/exp OR 'cy 216d' OR 'cy216'/exp OR 'cy216' OR 'cy216d'/exp OR 'cy216d' OR 'fraxiparin'/exp OR 'fraxiparin' OR 'fraxiparinmulti'/exp OR 'fraxiparin multi' OR 'fraxiparina'/exp OR 'fraxiparina' OR 'fraxiparina forte'/exp OR 'fraxiparina forte' OR 'fraxiparine'/exp OR 'fraxiparine' OR 'fraxiparine forte'/exp OR 'fraxiparine forte' OR 'fraxiparine multi'/exp OR 'fraxiparine multi' OR 'fraxodi'/exp OR 'fraxodi' OR 'nadroparin'/exp OR 'nadroparin' OR 'nadroparin calcium'/exp OR 'nadroparin calcium' OR 'nadroparin sodium'/exp OR 'nadroparin sodium' OR 'seledie'/exp OR 'seledie' OR 'seleparina'/exp OR 'seleparina' OR 'seleparine'/exp OR 'seleparine' OR 'tedegliparin'/exp OR 'tedegliparin' OR 'df 01'/exp OR 'df 01' OR 'df01'/exp OR 'df01' OR 'm 402'/exp OR 'm 402' OR 'm402'/exp OR 'm402' OR 'necuparanib'/exp OR 'necuparanib' OR 'necuparanib sodium'/exp OR 'necuparanib sodium' OR 'tafoxiparin'/exp OR 'tafoxiparin' OR 'tafoxiparin sodium'/exp OR 'tafoxiparin sodium' OR 'fluxum'/exp OR 'fluxum' OR 'lohepa'/exp OR 'lohepa' OR 'lowhepa'/exp OR 'lowhepa' OR 'minidaltan'/exp OR 'minidaltan' OR 'op 2123'/exp OR 'op 2123' OR 'parnaparin'/exp OR 'parnaparin' OR 'parnaparin sodium'/exp OR 'parnaparin sodium' OR 'parvoparin'/exp OR 'parvoparin' OR 'rd 11885'/exp OR 'rd 11885' OR 'rd11885'/exp OR 'rd11885' OR 'clivarin'/exp OR 'clivarin' OR 'clivarina'/exp OR 'clivarina' OR 'cliva-

rine'/exp OR 'clivarine' OR 'clivarodi'/exp OR 'clivarodi' OR 'lomorin'/exp OR 'lomorin' OR 'lu 47311'/exp OR 'lu 47311' OR 'lu47311'/exp OR 'lu47311' OR 'reviparin'/exp OR 'reviparin' OR 'reviparin sodium'/exp OR 'reviparin sodium' OR 'ave 5026'/exp OR 'ave 5026' OR 'ave5026'/exp OR 'ave5026' OR 'mulsevo'/exp OR 'mulsevo' OR 'semuloparin'/exp OR 'semuloparin' OR 'semuloparin sodium'/exp OR 'semuloparin sodium' OR 'visamerin'/exp OR 'visamerin' OR 'sevuparin'/exp OR 'sevuparin' OR 'sevuparin sodium'/exp OR 'sevuparin sodium' OR 'tedelparin'/exp OR 'tedelparin' OR 'tedelparin 4-6 sodium'/exp OR 'tedelparin 4-6 sodium' OR 'tedelparin sodium'/exp OR 'tedelparin sodium' OR 'innohep'/exp OR 'innohep' OR 'lhn1'/exp OR 'lhn1' OR 'logiparin'/exp OR 'logiparin' OR 'tinzaparin'/exp OR 'tinzaparin' OR 'tinzaparin sodium'/exp OR 'tinzaparin sodium') AND ('tooth extraction'/exp OR 'tooth extraction' OR 'oral surgery'/exp OR 'oral surgery' OR 'dentoalveolar surgery'/exp OR 'dentoalveolar surgery' OR 'orthognathic surgery'/exp OR 'orthognathic surgery' OR 'periodontal surgery'/exp OR 'periodontal surgery' OR 'operative dentistry'/exp OR 'operative dentistry')

1. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;207:43-61.
2. Liu Z, Ji S, Sheng J, Wang F. Pharmacological effects and clinical applications of ultra low molecular weight heparins. *Drug Discov Ther* 2014;8:1-10.
3. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:579-583.
4. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, et al. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016;21:1372-1392.
5. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:990-995.
6. Karslı ED, Erdogan Ö, Esen E, et al. Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2500-2507.
7. Lu SY, Lin LH, Hsue SS. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. *J Formos Med Assoc* 2018;117:979-986.
8. Buchbender M, Rößler F, Kesting MR, et al. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar

surgery: a retrospective study comparing bridging with heparin versus unpaused vitamin K antagonist medication. *BMC Oral Health* 2021;21:1-8.

9. Schmitt CM, Rusche B, Clemm R, et al. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clin Oral Investig* 2020;24:2653-62.

10. Erdenl, ÇakcakErden E, Aksu T, et al. Comparison of uninterrupted warfarin and bridging therapy using low-molecular weight heparin with respect to the severity of bleeding after dental extractions in patients with prosthetic valves. *Anatolian JCard* 2016;16:467-73.

11. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Sys Rev* 2018;7:CD012293.

### PICO 3

#### ESTRATEGIA PUBMED

((DABIGATRAN OR RIVAROXABAN OR APIXABAN OR EDOXABAN OR PRADAXA OR XARELTO OR ELIQUIS OR LIXIANA OR NOAC OR "NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS" OR "DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS" OR "TARGET-SPECIFIC ORAL ANTICOAGULANTS") OR ("Antithrombins"[Pharmacological Action] OR NOAC\* OR DOAC\* OR TSOA\*) OR (((("apixaban"[Supplementary Concept]) OR "Dabigatran"[Mesh]) OR "Rivaroxaban"[Mesh])) AND (((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Tooth, Impacted"[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract])) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]))

#### ESTRATEGIA EMBASE

('non vitamin k antagonist oral anticoagulant'/exp OR tsoac OR doac OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp OR 'blood clotting factor 10a inhibitor' OR 'blood clotting factor xa inhibitor' OR 'direct factor xa inhibitor' OR 'direct factor xa inhibitors' OR 'factor xa inhibitor' OR 'factor xa inhibitors' OR 'thrombin inhibitor'/exp OR 'direct thrombin inhibitor' OR 'thrombin inhibitor' OR 'thrombin inhibitors') AND ('tooth extraction'/exp OR 'dental extraction' OR 'dental extractions' OR 'exodontia' OR 'exodon-

- tics' OR 'extraction, tooth' OR 'molar amputation' OR 'molar extraction' OR 'odontectomy' OR 'tooth extraction' OR 'tooth removal' OR 'tooth resection') AND ('apixaban'/exp OR '1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxopiperidin 1 yl) phenyl] 4, 5, 6, 7 tetrahydro 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide' OR '4, 5, 6, 7 tetrahydro 1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxo 1 piperidinyl) phenyl] 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide' OR 'apixaban' OR 'bms 562247' OR 'bms 562247 01' OR 'bms 562247-01' OR 'bms562247' OR 'bms562247 01' OR 'bms562247-01' OR 'eliques' OR 'eliquis' OR 'dabigatran etexilate'/exp OR '3 [ [2 [ [4 [ [(hexyloxy) carbonyl] amino] iminomethyl] phenyl] amino] methyl] 1 methyl 5 benzimidazolyl] carbonyl] (2 pyridinyl) amino] propanoic acid ethyl ester' OR 'bibr 1048' OR 'bibr1048' OR 'dabigatran etexilate' OR 'dabigatran etexilatemesilate' OR 'dabigatran etexilate mesylate' OR 'pradax' OR 'pradaxa' OR 'prazaxa' OR 'rendix' OR 'rivaroxaban'/exp OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] 1, 3 oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide' OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide' OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholino) phenyl] 5 oxazolidinyl] methyl] 2 thiophenecarboxamide' OR 'bay 59 7939' OR 'bay 59-7939' OR 'bay 597939' OR 'bay59 7939' OR 'bay59-7939' OR 'bay597939' OR 'rivaroxaban' OR 'xarelto' OR (('non vitamin k antagonist oral anticoagulant'/exp OR tsoac OR doac OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp OR 'blood clotting factor 10a inhibitor' OR 'blood clotting factor xa inhibitor' OR 'direct factor xa inhibitor' OR 'direct factor xa inhibitors' OR 'factor xa inhibitor' OR 'factor xa inhibitors' OR 'thrombin inhibitor'/exp OR 'direct thrombin inhibitor' OR 'thrombin inhibitor' OR 'thrombin inhibitors') AND ('tooth extraction'/exp OR 'dental extraction' OR 'dental extractions' OR 'exodontia' OR 'exodontics' OR 'extraction, tooth' OR 'molar amputation' OR 'molar extraction' OR 'odontectomy' OR 'tooth extraction' OR 'tooth removal' OR 'tooth resection')))) AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)
1. Hua W, Huang Z, Huang Z. Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*2021;12:702057
  2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-e76.
  3. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, et al. Morbidity and mortality in patientstreatedwith oral anticoagulants. *RevEspCardiol* 2007;60:1226–32.
  4. Molina Castaño D, Campos Quesada M, Núñez Guerrero A. Historia de los anticoagulantes y su uso clínico en el presente. *RevMed Sinergia* 2020;5:e365.
  5. Agencia Española del Medicamento. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. 2016.
  6. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England J Med* 2017;377:431–41.
  7. Tokarek T, Homaj M, Zabojszcz M, et al. Knowledge on the guideline-recommended use of antiplatelet and anticoagulant therapy during dental extractions: a contemporary survey among Polish dentists. *Kardiol Pol* 2020;78:1122–8.
  8. Chinnaswami R, Bagadia RK, Mohan A, et al. Dentists' Knowledge, Attitude and Practice in Treating Patients Taking Oral Antithrombotic Medications - A Survey. *J Clin Diagn Res* 2017;11:ZC88–91.
  9. Shi Q, Xu J, Zhang T, et al. Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol*2017;08.
  10. Brennan Y, Gu Y, Schifter M, et al. Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study. *Res PractThrombHaemost.* 2020;4:278-284.
  11. Cabbar F, Cabbar AT, Coşansu K, et al. Effects of Direct Oral Anticoagulants on Quality of Life During Periprocedural Management for Dental Extractions. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77:904-911.
  12. Kumbargere Nagraj S, Prashanti E, Aggarwal H, et al. Interventions for treating post-extraction bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD011930

13. Müller M, Schlittler F, Schaller B, et al. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients—a retrospective study of emergency department consultations. *Clin Oral Investig* 2019;23:2273–8.
14. Hanken H, Gröbe A, Heiland M, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clinical Oral Investig* 2016;20:1279–82.
15. Yagyu T, Kawakami M, Ueyama Y, et al. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:1–7.
16. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JOJO, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig* 2017;21:2183–8.
17. Miller S, Miller C. Direct oral anticoagulants: A retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Dis* 2018;24:243–8.
18. Müller M, Schlittler F, Schaller B, et al. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients—a retrospective study of emergency department consultations. *Clin Oral Investig* 2019;23:2273–8.
19. Hua W, Huang Z, Huang Z. Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:702057.
20. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2018;39:1330–93.

#### PICO 4

##### ESTRATEGIA PUBMED

((((coumarin derivative/exp OR coumarin derivative OR coumarin/exp OR coumarin OR coumarin anticoagulant/exp OR coumarin anticoagulant OR antivitamin k/exp OR antivitamin k OR dicoumarol/exp OR dicoumarol OR warfarin/exp OR warfarin OR acenocoumarol/exp OR acenocou-

marol OR phenprocoumon/exp OR phenprocoumon OR fluindione/exp OR fluindione OR ethyl biscoumacetate/exp OR ethyl biscoumacetate) AND (“bleeding”))) AND (“last 10 years”[PDat])) AND (((“tooth implantation”[Title/Abstract] OR “dental implant”[Title/Abstract] OR “tooth implant”[Title/Abstract] OR implant[Title/Abstract])) OR “Dental Implantation”[Mesh] AND (“last 10 years”[PDat]))

##### ESTRATEGIA EMBASE

(‘coumarin derivative’/exp OR ‘coumarin derivative’ OR ‘coumarin’/exp OR ‘coumarin’ OR ‘coumarin anticoagulant’/exp OR ‘coumarin anticoagulant’ OR ‘antivitamin k’/exp OR ‘antivitamin k’ OR ‘dicoumarol’/exp OR ‘dicoumarol’ OR ‘warfarin’/exp OR ‘warfarin’ OR ‘acenocoumarol’/exp OR ‘acenocoumarol’ OR ‘phenprocoumon’/exp OR ‘phenprocoumon’ OR ‘fluindione’/exp OR ‘fluindione’ OR ‘ethyl biscoumacetate’/exp OR ‘ethyl biscoumacetate’) AND (‘tooth implantation’/exp OR ‘tooth implantation’ OR ‘tooth implant’/exp OR ‘tooth implant’) AND ‘bleeding’

1. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 2001;119:8S-21S.
2. Eichhorn W, Burkert J, Vorwig O, et al. Bleeding incidence after oral surgery with continued oral anticoagulation. *Clin Oral Investig* 2012;16:1371–6.
3. Clemm R, Neukam FWW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1274–82.
4. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD012293.
5. Flanagan D. Tranexamic Acid Tamponade to Control Postoperative Surgical Hemorrhage. *J Oral Implantol* 2015;41:e82–9.
6. Holbrook A, Schulman S, Witt PharmD DM, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. *Chest* 2012;141:e152S-e184S.
7. Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered?. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:131-136.

8. Shi Q, Xu J, Zhang T, et al. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anti-coagulant therapy: A meta-analysis of observational studies. *Front Pharmacol* 2017;8:1–11.
9. Broekema FI, Van Minnen B, Jansma J, et al. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:e15–9.
10. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:96–106.
11. Andrade NK de, Motta RHL, Bergamaschi C de C, et al. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants undergoing surgical procedures in dentistry: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:1–10.
12. Miziara L, Sendyk W, Ortega K, et al. Risk of Bleeding during Implant Surgery in Patients Taking Antithrombotics: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:702–8.
13. Rubino RT, Dawson DR, Kryscio RJ, et al. Postoperative bleeding associated with antiplatelet and anticoagulant drugs: A retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;128:243–9.
14. Tabrizi R, Khareshi I, Hoseinzadeh A, et al. Do Antiplatelet Drugs Increase the Risk of Bleeding After Dental Implant Surgery? A Case-and-Crossover Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:2092–6.
15. Bacci C, Berengo M, Favero L, et al. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: A prospective case-control study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:151–6.
16. Sannino G, Capparé P, Montemezzi P, et al. Postoperative bleeding in patients taking oral anticoagulation therapy after “All-on-four” rehabilitation: A case-control study. *Int J Oral Implant* 2020;13:77–87.
17. Miziara L, Sendyk W, Ortega K, et al. Risk of Bleeding during Implant Surgery in Patients Taking Antithrombotics: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:702–8.
18. Eber RM. Stopping Anticoagulation Therapy Before Implant and Bone Grafting Surgery May Not Be Necessary to Prevent Bleeding Events. *J Evid Based Dent Pract* 2017;17:122–4.
19. Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, et al. Dental surgery in anticoagulated patients—stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:136–57.
20. Yang S, Shi Q, Liu J, et al. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016;16:81.

## PICO 5

## ESTRATEGIA PUBMED

((heparin, low molecular weight[MeSH Terms]) OR bemiparin OR Enoxaparin) AND ((dental implant[MeSH Terms]) OR (tooth ADJ implant\*) OR (dental ADJ implant\*))

## ESTRATEGIA EMBASE

('bm 2123' OR 'bm2123' OR 'choay' OR 'depolymerized heparin' OR 'ebpm 1' OR 'ebpm 2' OR 'ebpm 3' OR 'ebpm1' OR 'ebpm2' OR 'ebpm3' OR 'ff 1034' OR 'ff1034' OR 'fr 860' OR 'fr860' OR 'gag 869' OR 'heparin lmw 2133' OR 'heparin, low molecular weight' OR 'heparin, low molecular weight fraction' OR 'heparin, low-molecular-weight' OR 'low molecular heparin' OR 'low molecular weight heparin' OR 'nm heparin' OR 'pk 007' OR 'sandoz 5100' OR 'sandoz 6700' OR 'traxyparine' OR 'adomiparin'/exp OR 'adomiparin' OR 'adomiparin sodium' OR 'm 118' OR 'm 118 compound' OR 'm118' OR 'm118 compound' OR 'low molecular weight heparin'/exp OR 'antixarin'/exp OR 'antixarin' OR 'ardeparin'/exp OR 'ardeparin' OR 'ardeparin sodium' OR 'normifio' OR 'normiflo' OR 'normiflobemiparin sodium' OR 'rd heparin' OR 'wy 90493' OR 'wy90493' OR 'bemiparin'/exp OR 'bemiparin' OR 'bemiparin sodium' OR 'entervit' OR 'hepadren' OR 'hibor' OR 'ivor (drug)' OR 'ivorat' OR 'ivormax' OR 'phivor' OR 'zibor' OR 'certoparin'/exp OR 'alpha-heparin' OR 'arteven' OR 'badyket' OR 'certoparin' OR 'certoparin sodium' OR 'depo-heparin' OR 'eines 232-681-7' OR 'eparina' OR 'mono embolex' OR 'monoembolex' OR 'monoembolex nm' OR 'novoheparin' OR 'op 386' OR 'op 622' OR 'pabryn' OR 'pulari' OR 'sandoparin' OR 'sublingula' OR 'troparin' OR 'vitrum a' OR 'cy 222'/exp OR 'cy 222' OR 'cy222' OR 'dalteparin'/exp OR 'dalteparin' OR 'dalteparin sodium' OR 'fragmin' OR 'fragmin p forte' OR 'fragmine' OR 'k 2165' OR 'k2165' OR 'kabi 2165' OR 'low liquemin' OR 'danaparoid'/exp OR 'danaparoid' OR 'danaparoid sodium' OR 'danaproid' OR 'kb 101' OR 'kb101' OR 'lomoparan' OR 'lomoparin' OR 'mucoglucuronan' OR 'org 10172' OR 'org10172' OR 'organan' OR 'deligoparin'/exp OR 'deligoparin' OR 'deligoparin sodium' OR 'op 2000' OR 'op2000' OR 'embolex'/exp OR 'dihydroergotamine plus low molecular weight heparin' OR 'embolex' OR 'low molecular weight heparin plus dihydroergotamine' OR 'enoxaparin'/exp OR

'fondaparinux'/exp OR 'arixtra' OR 'fondaparinux' OR 'fondaparinux sodium' OR 'fondaparinux' OR 'fondaparinux sodium' OR 'ic 851589' OR 'ic851589' OR 'org 31540' OR 'org31540' OR 'quixidar' OR 'sr 90107' OR 'sr 90107a' OR 'sr90107' OR 'sr90107a' OR 'idrabioparin' OR 'idrabioparin sodium' OR 'ssr 126517' OR 'ssr 126517 e' OR 'ssr 126517e' OR 'ssr126517' OR 'ssr126517e' OR 'idraparin' OR 'idraparin sodium' OR 'org 34006' OR 'org34006' OR 'sanorg 34006' OR 'sanorg34006' OR 'sr 34006' OR 'sr34006' OR 'livaraparin calcium'/exp OR 'livaraparin calcium' OR 'minolteparin'/exp OR 'minolteparin' OR 'minolteparin sodium' OR 'nadroparin'/exp OR 'cy 216' OR 'cy 216d' OR 'cy216' OR 'cy216d' OR 'fraxiparin' OR 'fraxiparin multi' OR 'fraxiparina' OR 'fraxiparina forte' OR 'fraxiparine' OR 'fraxiparine forte' OR 'fraxiparine multi' OR 'fraxodi' OR 'nadroparin' OR 'nadroparin calcium' OR 'nadroparin sodium' OR 'seledie' OR 'seleparina' OR 'seleparine' OR 'tedegliparin' OR 'necuparanib'/exp OR 'df 01' OR 'df01' OR 'm 402' OR 'm402' OR 'necuparanib' OR 'necuparanib sodium' OR 'tafoxiparin' OR 'tafoxiparin sodium' OR 'parnaparin'/exp OR 'fluxum' OR 'lohepa' OR 'lowhepa' OR 'minidaltin' OR 'op 2123' OR 'parnaparin' OR 'parnaparin sodium' OR 'parvoparin' OR 'rd 11885'/exp OR 'rd 11885' OR 'rd11885' OR 'reviparin'/exp OR 'clivarin' OR 'clivarina' OR 'clivarine' OR 'clivarodi' OR 'lomorin' OR 'lu 47311' OR 'lu47311' OR 'reviparin' OR 'reviparin sodium' OR 'semuloparin'/exp OR 'ave 5026' OR 'ave5026' OR 'mulsevo' OR 'semuloparin' OR 'semuloparin sodium' OR 'visamerin' OR 'sevuparin'/exp OR 'sevuparin' OR 'sevuparin sodium' OR 'tedelparin'/exp OR 'tedelparin' OR 'tedelparin 4-6 sodium' OR 'tedelparin sodium' OR 'tinzaparin'/exp OR 'innohep' OR 'lhn1' OR 'logiparin' OR 'tinzaparin' OR 'tinzaparin sodium') AND ('tooth implantation'/exp OR 'apertognathia' OR 'blade implantation' OR 'dental implantation' OR 'dental implantation, endosseous' OR 'dental implantation, endosseous, endodontic' OR 'dental implantation, subperiosteal' OR 'immediate dental implant loading' OR 'tooth implantation' OR 'tooth implant'/exp OR 'bicon' OR 'grafton' OR 'swish active' OR 'swish tapered' OR 'dental implant' OR 'dental implants' OR 'implant, teeth' OR 'implant, tooth' OR 'implants, teeth' OR 'implants, tooth' OR 'teeth implant' OR 'teeth implants' OR 'tooth implant' OR 'tooth implants') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

1. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, et al. Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin in Thrombosis Prophylaxis: Meta-Analysis Based on Original Patient Data. *Thromb Res* 2001;102:295–309.
2. Hirsh J, Levine MN. Low Molecular Weight Heparin. *Blood* 1992;79:1–17.
3. Mehra P, Cottrell DA, Bestgen SC, et al. Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: A review and a proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:198–202.
4. Miranda M, Bollero P, D'Ovidio N, et al. Implant surgery and oral anticoagulant therapy: Case report. *Oral Implantol* 2014;7:51–6.
5. Bajkin B V, Popovic SL, Selakovic SDJ. Randomized, Prospective Trial Comparing Bridging Therapy Using Low-Molecular-Weight Heparin With Maintenance of Oral Anticoagulation During Extraction of Teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:990–5.
6. Johnson-Leong C, Rada RE. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1083–7.
7. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1274–82.
8. Santamaría A, Ugarriza A, Muñoz C, et al. Bemiparin Versus Unfractionated Heparin as Bridging Therapy in the Perioperative Management of Patients on Vitamin K Antagonists: The BERTA Study. *Clin Drug Investig* 2013;33:921–8.
9. Clemm R, Neukam FWW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1274–82.
10. Eber RM. Stopping Anticoagulation Therapy Before Implant and Bone Grafting Surgery May Not Be Necessary to Prevent Bleeding Events. *J Evid Based Dent Pract* 2017;17:122–4.
11. Chahine J, Khoudary MNMN, Nasr S. Anticoagulation use prior to common dental procedures: A systematic review. *Cardiol Res Pract* 2019;2019:1–13.

## PICO 6

## ESTRATEGIA PUBMED

(((((“Factor Xa Inhibitors”[Mesh]) OR NOAC[All fields] OR `Direct Oral Anticoagulant`[All fields] OR DOAC[All fields] OR `Target-specific oral anticoagulant`[All field] OR TSOAC[All fields] OR “apixaban”[Supplementary Concept]) OR apixaban[All fields] OR Eliquis[All fields] OR (“Dabigatran”[Mesh] OR “dabigatran ethyl ester”[Supplementary Concept])) OR dabigatran[All fields] OR Pradaxa[All fields] OR “edoxaban”[Supplementary Concept]) OR Lixiana[All fields] OR “Rivaroxaban”[Mesh] OR rivaroxaban[all fields] OR Xarelto[All fields]) AND (apertognathia/exp OR apertognathia OR blade implantation/exp OR blade implantation OR dental implantation/exp OR dental implantation OR dental implantation, endosseous/exp OR dental implantation, endosseous OR dental implantation, endosseous, endodontic/exp OR dental implantation, endosseous, endodontic OR dental implantation, subperiosteal/exp OR dental implantation, subperiosteal OR immediate dental implant loading/exp OR immediate dental implant loading OR tooth implantation/exp OR tooth implantation OR tooth implant/exp OR tooth implant)

## ESTRATEGIA EMBASE

(`direct oral anticoagulant`/exp OR `direct oral anticoagulant agent`/exp OR `apixaban`/exp OR `1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxopiperidin 1 yl) phenyl] 4, 5, 6, 7 tetrahydro 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide` OR `4, 5, 6, 7 tetrahydro 1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxo 1 piperidinyl) phenyl] 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide` OR `apixaban` OR `bms 562247` OR `bms 562247 01` OR `bms 562247-01` OR `bms562247` OR `bms562247 01` OR `bms562247-01` OR `eliques` OR `eliquis` OR `dabigatran`/exp OR `bibr 953` OR `bibr953` OR `dabigatran` OR `n [ [2 [ (4 amidinoanilino) methyl] 1 methyl 5 benzimidazolyl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine` OR `n [ [2 [ [4 (aminomethyl) phenyl] amino] methyl] 1 methyl 1h benzimidazol 5 yl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine` OR `edoxaban`/exp OR `du 176` OR `du 176b` OR `du176` OR `du176b` OR `edoxaban` OR `edoxabantosilate` OR `edoxabantosilate hydrate` OR `edoxabantosylate` OR `edoxabantosylate hydrate` OR `edoxaban` OR `lixiana` OR `n (5 chloro 2 pyridinyl) n`

[4 (n, n dimethylcarbamoyl) 2 (5 methyl 4, 5, 6, 7 tetrahydrothiazolo [5, 4 c] pyridine 2 carboxamido cyclohexyl) oxamide` OR `roteas` OR `savaysa` OR `rivaroxaban`/exp OR `5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] 1, 3 oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide` OR `5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide` OR `5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholino) phenyl] 5 oxazolidinyl] methyl] 2 thiophenecarboxamide` OR `bay 59 7939` OR `bay 59-7939` OR `bay 597939` OR `bay59 7939` OR `bay59-7939` OR `bay597939` OR `rivaroxaban` OR `xarelto`) AND (`tooth implantation`/exp OR `apertognathia` OR `blade implantation` OR `dental implantation` OR `dental implantation, endosseous` OR `dental implantation, endosseous, endodontic` OR `dental implantation, subperiosteal` OR `immediate dental implant loading` OR `tooth implantation` OR `tooth implant`/exp

1. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, et al. Dental implantsurgery in patients in treatmentwiththeanticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:730-733
2. Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, et al. Dental implantsurgery in patients in treatmentbydabigatran. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:644-648
3. Bacci C, Berengo M, FaveroL,et al. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: A prospective case-control study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:151-6.
4. Clemm R, Neukam FWW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res*2016;27:1274-82.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2018;39:1330-93.

## PICO 7

## ESTRATEGIA PUBMED

(((((“Tooth Extraction”[Mesh]) OR “Tooth, Impacted”[Mesh]) OR (tooth [Title/Abstract] OR teeth [Title/Abstract] OR molar\$ [Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract]

Abstract]) AND (ex-tract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract])) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh])) OR (((dental implant[MeSH Terms]) OR (toothADJ implant\*) OR (dentalADJ implant\*))) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (“Activated Protein C Resistance” OR “Afibrinogenemia” OR “Antithrombin III Deficiency” OR “Bernard-Soulier Syndrome” OR “Factor V Deficiency” OR “Factor VII Deficiency” OR “Factor X Deficiency” OR “Factor XI Deficiency” OR “Factor XII Deficiency” OR “Factor XIII Deficiency” OR “Hemophilia A” OR “Hemophilia B” OR “Hermanski-Pudlak Syndrome” OR “Hypoprothrombinemias” OR “Protein C Deficiency” OR “Thrombasthenia” OR “von Willebrand Disease” OR vWD OR “Wiskott-Aldrich Syndrome” AND (“Blood Coagulation Disorders, Inherited”[Mesh]) OR “Activated Protein C Resistance”[Mesh]) OR “Afibrinogenemia”[Mesh] OR “Antithrombin III Deficiency”[Mesh] OR “Bernard-Soulier Syndrome”[Mesh] OR “Factor V Deficiency”[Mesh] OR “Factor VII Deficiency”[Mesh] OR “Factor X Deficiency”[Mesh] OR “Factor XI Deficiency”[Mesh] OR “Factor XII Deficiency”[Mesh] OR “Factor XIII Deficiency”[Mesh] OR “Hemophilia A”[Mesh] OR “Hemophilia B”[Mesh] OR “Hermanski-Pudlak Syndrome”[Mesh] OR “Hypoprothrombinemias”[Mesh] OR (((“Protein C Deficiency”[Mesh]) OR “Thrombasthenia”[Mesh]) OR “von Willebrand Disease, Type 1”[Mesh] OR “von Willebrand Disease, Type 2”[Mesh] OR “von Willebrand Disease, Type 3”[Mesh] OR “von Willebrand Diseases”[Mesh] OR “Wiskott-Aldrich Syndrome”[Mesh]) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh]))

#### ESTRATEGIA EMBASE

(‘hemophilia’/exp OR ‘haemophilia’ OR ‘hemophilia’ OR ‘subhemophilia’ OR ‘congenital blood clotting disorder’/exp OR ‘blood clotting disorder, congenital’ OR ‘congenital blood clotting disorder’ OR ‘von willebrand disease’/exp OR ‘willebrand disease’ OR ‘aland bleeder’ OR ‘alland bleeder’ OR ‘angiohaemophilia’ OR ‘angiohemophilia’ OR ‘disease, von willebrand’ OR ‘hemophilia, vascular’ OR ‘minot von willebrand syndrome’ OR ‘pseudohaemophilia’ OR ‘pseudohemophilia’ OR ‘vascular hemophilia’ OR ‘von willebrand disea-

se’ OR ‘von willebrand disease type 1’ OR ‘von willebrand disease type 2’ OR ‘von willebrand disease type 3’ OR ‘von willebrand disease, type 1’ OR ‘von willebrand disease, type 2’ OR ‘von willebrand disease, type 3’ OR ‘von willebrand diseases’ OR ‘von willebrandjurgan syndrome’ OR ‘von willebrand’sdisease’ OR ‘willebrand disease type 1’ OR ‘willebrand disease type 2’ OR ‘willebrand disease type 2a’ OR ‘willebrand disease type 2b’ OR ‘willebrandjurgan disease’) AND (‘tooth extraction’/exp OR ‘dental extraction’ OR ‘dental extractions’ OR ‘exodontia’ OR ‘exodontics’ OR ‘extraction, tooth’ OR ‘molar amputation’ OR ‘molar extraction’ OR ‘odontectomy’ OR ‘tooth extraction’ OR ‘tooth removal’ OR ‘tooth resection’ OR ‘tooth implantation’/exp OR ‘apertognathia’ OR ‘blade implantation’ OR ‘dental implantation’ OR ‘dental implantation, endosseous’ OR ‘dental implantation, endosseous, endodontic’ OR ‘dental implantation, subperiosteal’ OR ‘immediate dental implant loading’ OR ‘tooth implantation’) AND (‘bleeding’/exp OR ‘abnormal bleeding’ OR ‘bleeding’ OR ‘bleeding complication’ OR ‘blood effusion’ OR ‘blood loss’ OR ‘capillary bleeding’ OR ‘haemorrhage’ OR ‘haemorrhage model’ OR ‘haemorrhagic activity’ OR ‘hemorrhage’ OR ‘hemorrhage model’ OR ‘hemorrhagia’ OR ‘hemorrhagic activity’ OR ‘spontaneous haemorrhage’ OR ‘spontaneous hemorrhage’) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand’s disease. *Blood* 1987;69:454–9.
2. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019;171:540–6.
3. Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Europ J Haematol* 2016;96:461–74.
4. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17:e185-8.

5. Anderson JA, Brewer A, Creagh D, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J* 2013;215:497-504.
6. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 year experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
7. Kang M, Kang P. Dental Implant Therapy on a Patient With von Willebrand Disease: A Case Study. *Implant Dent* 2018;27:599-601.
8. Valera M, Kemoun P, Cousty S, et al. Inherited platelet disorders and oral health. *J Oral Pathol Med* 2013;42:115-24.
9. Jazayeri V. Last development in dental surgery in patients with hemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2012;18:48.
10. 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.
11. Machuca-Portillo G, Cabrerizo-Merino C, Cutando-Soriano A, et al. 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-e499.
12. Hewson ID, Daly J, Hallett KB, et al. Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. *Aust Dent J* 2011;56:221-226.
13. Castellanos-Cosano L, Núñez-Vázquez RJ, Segura-Egea JJ, et al. Protocol for oral implant rehabilitation in a hemophilic HIV-positive patient with type C hepatitis. *Implant Dent*. 2014;23:622-5.
14. Gatti PC, Parreira M, Gutierrez Fillol A, et al. Prospective observational study on the clinical behaviour of dental implants in patients with haemophilia. Preliminary results. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022;60:157-161.

## PICO 8

### ESTRATEGIA PUBMED

((coumarin derivative/exp OR coumarin derivative OR coumarin/exp OR coumarin OR coumarin anticoagulant/exp OR coumarin anticoagulant OR antivitamin k/exp OR antivitamin k OR dicoumarol/exp OR dicoumarol OR warfarin/exp OR warfarin OR acenocoumarol/exp OR acenocoumarol

OR phenprocoumon/exp OR phenprocoumon OR fluindione/exp OR fluindione OR ethyl biscoumacetate/exp OR ethyl biscoumacetate)) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (((“Tooth Extraction”[Mesh]) OR “Tooth, Impacted”[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract])) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$ [Title/Abstract] OR surge-ry[Title/Abstract])) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans [Mesh])) AND ((“Tooth Extraction” [Mesh]) OR “Tooth, Impacted”[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract])) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract])) AND (“Heparin, Low-Molecular-Weight”[Mesh] OR Heparin OR LMWH OR Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin) AND (cyanoacrylate derivative OR hemostatic agent OR suture material OR gel-foam OR oxidized regenerated cellulose OR gauze dressing OR “fibrin tissue adhesive”[mesh] OR enbucrilate[mesh] OR chlorhexidine[mesh] OR “chlorhexidine gluconate”[supplementary concept]) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang])) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh]))

### ESTRATEGIA EMBASE

(‘coumarin derivative’/exp OR ‘coumarin derivative’ OR ‘coumarin’/exp OR ‘coumarin’ OR ‘coumarin anticoagulant’/exp OR ‘coumarin anticoagulant’ OR ‘antivitamin k’/exp OR ‘antivitamin k’ OR ‘dicoumarol’/exp OR ‘dicoumarol’ OR ‘warfarin’/exp OR ‘warfarin’ OR ‘acenocoumarol’/exp OR ‘acenocoumarol’ OR ‘phenprocoumon’/exp OR ‘phenprocoumon’ OR ‘fluindione’/exp OR ‘fluindione’ OR ‘ethyl biscoumacetate’/exp OR ‘ethyl biscoumacetate’) AND (‘tooth extraction’/exp OR ‘tooth extraction’ OR ‘oral surgery’/exp OR ‘oral surgery’ OR ‘dentoalveolar surgery’/exp OR ‘dentoalveolar surgery’ OR ‘orthognathic surgery’/exp OR ‘orthognathic surgery’ OR ‘periodontal surgery’/exp OR ‘periodontal surgery’ OR ‘operative dentistry’/exp OR ‘operative dentistry’) AND (‘hemostatic agent’/exp OR ‘haemostat’ OR ‘haemostatic agent’ OR ‘haemostatics’ OR ‘hemostasis agent’ OR ‘hemostat’ OR ‘hemos-

tatic agent' OR 'hemostatics' OR 'vitagel' OR 'fibrin glue'/exp OR 'artiss' OR 'beriplast' OR 'beriplast p' OR 'bolheal' OR 'crosseal' OR 'crosseel' OR 'evarest' OR 'evicel' OR 'fibrin adhesive' OR 'fibrin adhesive agent' OR 'fibrin glue' OR 'fibrin sealant' OR 'fibrin tissue adhesive' OR 'glue, fibrin' OR 'greenplast' OR 'hemaseelapr' OR 'kolfib' OR 'quixil' OR 'silketal' OR 'tisseal' OR 'tisseel' OR 'tisseellyo' OR 'tisseel s/d' OR 'tisseelvh' OR 'tisseellyo' OR 'tissucol' OR 'tissucol duo s immuno' OR 'tricos' OR 'vivostat' OR 'vivostat fibrin sealant' OR 'vivostat system' OR 'enbucrilate'/exp OR '2 cyanoacrylic acid butyl ester' OR 'alpha cyanoacrylic acid butyl ester' OR 'blue histoacryl' OR 'butyl 1, 2 cyano acrylate' OR 'butyl 1, 2 cyanoacrylate' OR 'butyl 2 cyano acrylate' OR 'butyl 2 cyanoacrylate' OR 'butyl cyanoacrylate' OR 'butylcyanoacrylate' OR 'enbucrilate' OR 'fimomed' OR 'histacryl' OR 'histoacryl' OR 'histoacryl blue' OR 'histoacryl n' OR 'histoacryl n blau' OR 'histoacryl n blue' OR 'n butyl 2 cyanoacrylate' OR 'n butyl alpha cyano acrylate' OR 'n butyl alpha cyanoacrylate' OR 'n butyl cyanoacrylate' OR 'n butyl cyanoacrylate monomer' OR 'n butylcyano acrylate' OR 'n butylcyanoacrylate' OR 'n butylcyanoacrylate monomer' OR 'sicomet' OR 'chlorhexidine'/exp OR '1, 1 hexamethylenebis [5 (para chlorophenylbiguanide)]' OR '1, 1' hexamethylenebis [5 (4 chlorophenyl) biguanide]' OR '1, 1' hexamethylenebis [5 (para chlorophenylbiguanide)]' OR '1, 6 bis (n5 para chlorophenyl n1 diguanido) hexane' OR '1, 6 bis [n1 (para chlorophenyl) n5 biguanido] hexane' OR '1, 6 di (4' chlorophenyldiguanido) hexane' OR 'ay 5312' OR 'ay5312' OR 'bidex' OR 'boston conditioning lotion' OR 'chlorhex' OR 'chlorhexidin' OR 'chlorhexidine' OR 'chlorhexidine chlorhydrate' OR 'chlorhexidine dihydrochloride' OR 'chlorhexidine glutamate' OR 'chlorhexidine hydrochloride' OR 'chlorohex' OR 'chlorohexidine' OR 'chlorohexidine acetate' OR 'chlorohexydine' OR 'clohexidine' OR 'compound 10040' OR 'hexamethylene 1, 6 bis [1 (5 para chlorophenyl) biguanide]' OR 'lisium' OR 'nibitane' OR 'nolvasan' OR 'nolvascin' OR 'rotersept' OR 'sterilon' OR 'tubilidad' OR 'tubulicidad' OR 'umbipro') AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

1. Clemm R, Neukam FWW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant

therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1274–82.

2. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:96–106.

3. Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, et al. Dental surgery in anticoagulated patients—stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:136–57.

4. Yang S, Shi Q, Liu J, et al. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016;16.

5. Andrade NK de, Motta RHL, Bergamaschi C de C, et al. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants undergoing surgical procedures in dentistry: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:1–10.

6. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2019;23:1695–708.

7. Mingarro-de-León A, Chaveli-López B, Gavaldá-Esteve C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *J Clin Exp Dent* 2014;6:e155.

8. Jiménez Y, Poveda R, Gavaldá C, et al. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E176-9.

9. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The Effect of Platelet-Altering Medications on Bleeding From Minor Oral Surgery Procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:93–7.

10. Kämmerer PWPW, Frerich B, Liese J, et al. Oral surgery during therapy with anticoagulants—a systematic review. *Clin Oral Investig* 2015;19:171–80.

11. Bajkin B V, Selakovic S, Mirkovic S, et al. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanit Pregl* 2014;71:1097–101.

12. Scarano A, Sinjari B, Murmura G, et al. Hemostasis control in dental extractions in patients receiving oral anticoagulant therapy: An approach with calcium sulfate. *J Craniofac Surg* 2014;25:843–6.

13. Soares ECS, Costa FWG, Bezerra TP, et al. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a pros-

pective, randomized study. *Oral Maxillofac Surg* 2015;19:209–16.

14. Costa FWG, Rodrigues RR, Sousa LHT de, et al. Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery. A systematized literature review. *Acta Cir Bras* 2013;28:78–83.

15. Queiroz S, Alves H, Assis G, et al. An Evaluation of the Efficacy of Local Hemostatic Measures in Dental Patients Taking Oral Anticoagulants: A Critical Review of the Literature Over the Past Two Decades. *Curr Clin Pharmacol* 2016;11:230–40.

16. Moreno-Drada JA, Abreu LG, Lino PA, et al. Effectiveness of local hemostatic to prevent bleeding in dental patients on anticoagulation: A systematic review and network meta-analysis. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2021;49:570–83.

17. Kumbargere Nagraj S, Prashanti E, Aggarwal H, et al. Interventions for treating post-extraction bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD011930.

18. Engelen ET, Schutgens REGE, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD01229.

19. Keeling DM, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311–24.

20. Perry DJ, Noakes TJC, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007;203:389–93.

21. Kumar J. Hemostasis and Post-operative Care of Oral Surgical Wounds by Hemcon Dental Dressing in Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Split Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Diagnostic Res* 2016;10:ZC37–40.

22. Sharma S, Kale TP, Balihallimath LJ, et al. Evaluating Effectiveness of Axiostat Hemostatic Material in achieving Hemostasis and Healing of Extraction Wounds in Patients on Oral Antiplatelet Drugs. *J Contemp Dent Pract* 2017;18:802–6.

23. Okamoto T, Ishikawa I, Kumasaka A, et al. Blue-violet light-emitting diode irradiation in combination with hemostatic gelatin sponge (Spongel) application ameliorates immediate socket bleeding in patients taking warfarin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:170–7.

24. Queiroz SIML, Silvestre VD, Soares RM, et al. Tranexamic acid as a local hemostasis method after dental extraction in patients on warfarin: A ran-

domized controlled clinical study. *Clin Oral Investig* 2018;22:2281–9.

25. Sáez-Alcaide LM, Sola-Martín C, Molinero-Mourelle P, et al. Dental management in patients with antiplatelet therapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent* 2017;9:e1044.

26. Calcia TBB, Oballe HJR, de Oliveira Silva AM, et al. Is alteration in single drug anticoagulant/antiplatelet regimen necessary in patients who need minor oral surgery? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2021;25:3369–81.

#### PICO 9

##### ESTRATEGIA PUBMED

((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Tooth, Impacted"[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract])) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) AND ("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR Heparin OR LMWH OR Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin) AND (cyanoacrylate derivative OR hemostatic agent OR suture material OR gel-foam OR oxidized regenerated cellulose OR gauze dressing OR "fibrin tissue adhesive"[mesh] OR enbucrilate[mesh] OR chlorhexidine[mesh] OR "chlorhexidine gluconate"[supplementary concept]) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang]))))

##### ESTRATEGIA EMBASE

('bm 2123'/exp OR 'bm 2123' OR 'bm2123'/exp OR 'bm2123' OR 'choay'/exp OR 'choay' OR 'depolymerized heparin'/exp OR 'depolymerized heparin' OR 'ebpm 1'/exp OR 'ebpm 1' OR 'ebpm 2'/exp OR 'ebpm 2' OR 'ebpm 3'/exp OR 'ebpm 3' OR 'ebpm1'/exp OR 'ebpm1' OR 'ebpm2'/exp OR 'ebpm2' OR 'ebpm3'/exp OR 'ebpm3' OR 'ff 1034'/exp OR 'ff 1034' OR 'ff1034'/exp OR 'ff1034' OR 'fr 860'/exp OR 'fr 860' OR 'fr860'/exp OR 'fr860' OR 'gag 869'/exp OR 'gag 869' OR 'heparin lmw 2133'/exp OR 'heparin lmw 2133' OR 'heparin, low molecular weight'/exp OR 'heparin, low molecular weight' OR 'heparin, low molecular weight fraction'/exp OR 'heparin, low molecular weight fraction' OR 'heparin, low-molecular-weight'/exp OR 'heparin, low-

molecular-weight' OR 'low molecular heparin'/exp OR 'low molecular heparin' OR 'nm heparin'/exp OR 'nm heparin' OR 'pk 007'/exp OR 'pk 007' OR 'sandoz 5100'/exp OR 'sandoz 5100' OR 'sandoz 6700'/exp OR 'sandoz 6700' OR 'traxyparine'/exp OR 'traxyparine' OR 'adomiparin'/exp OR 'adomiparin' OR 'adomiparin sodium'/exp OR 'adomiparin sodium' OR 'm 118'/exp OR 'm 118' OR 'm 118 compound'/exp OR 'm 118 compound' OR 'm118'/exp OR 'm118' OR 'm118 compound'/exp OR 'm118 compound' OR 'low molecular weight heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin' OR 'antixarin'/exp OR 'antixarin' OR 'ardeparin'/exp OR 'ardeparin' OR 'ardeparin sodium'/exp OR 'ardeparin sodium' OR 'normifio'/exp OR 'normifio' OR 'normiflo'/exp OR 'normiflo' OR 'normiflobemiparin sodium'/exp OR 'normiflobemiparin sodium' OR 'rd heparin'/exp OR 'rd heparin' OR 'wy 90493'/exp OR 'wy 90493' OR 'wy90493'/exp OR 'wy90493' OR 'bemiparin'/exp OR 'bemiparin' OR 'bemiparin sodium'/exp OR 'bemiparin sodium' OR 'entervit'/exp OR 'entervit' OR 'hepadren'/exp OR 'hepadren' OR 'hibor'/exp OR 'hibor' OR 'ivor (drug)'/exp OR 'ivor (drug)' OR 'ivorat'/exp OR 'ivorat' OR 'ivormax'/exp OR 'ivormax' OR 'phivor'/exp OR 'phivor' OR 'zibor'/exp OR 'zibor' OR 'alpha-heparin'/exp OR 'alpha-heparin' OR 'arteven'/exp OR 'arteven' OR 'badyket'/exp OR 'badyket' OR 'certoparin'/exp OR 'certoparin' OR 'certoparin sodium'/exp OR 'certoparin sodium' OR 'depo-heparin'/exp OR 'depo-heparin' OR 'einecs 232-681-7'/exp OR 'einecs 232-681-7' OR 'eparina'/exp OR 'eparina' OR 'mono embolex'/exp OR 'mono embolex' OR 'monoembolex'/exp OR 'monoembolex' OR 'monoembolex nm'/exp OR 'monoembolex nm' OR 'novoheparin'/exp OR 'novoheparin' OR 'op 386'/exp OR 'op 386' OR 'op 622'/exp OR 'op 622' OR 'pabyrin'/exp OR 'pabyrin' OR 'pulari'/exp OR 'pulari' OR 'sandoparin'/exp OR 'sandoparin' OR 'sublingula'/exp OR 'sublingula' OR 'troparin'/exp OR 'troparin' OR 'vitrum a'/exp OR 'vitrum a' OR 'cy 222'/exp OR 'cy 222' OR 'cy222'/exp OR 'cy222' OR 'dalteparin'/exp OR 'dalteparin' OR 'dalteparin sodium'/exp OR 'dalteparin sodium' OR 'fragmin'/exp OR 'fragmin' OR 'fragmin p forte'/exp OR 'fragmin p forte' OR 'fragmine'/exp OR 'fragmine' OR 'k 2165'/exp OR 'k 2165' OR 'k2165'/exp OR 'k2165' OR 'kabi 2165'/exp OR 'kabi 2165' OR 'low liquemin'/exp OR 'low liquemin' OR 'danaparoid'/exp OR 'danaparoid' OR 'danaparoid sodium'/exp OR 'danaparoid sodium'

OR 'danaproid'/exp OR 'danaproid' OR 'kb 101'/exp OR 'kb 101' OR 'kb101'/exp OR 'kb101' OR 'lomoparan'/exp OR 'lomoparan' OR 'lomoparin'/exp OR 'lomoparin' OR 'mucoglucuronan'/exp OR 'mucoglucuronan' OR 'org 10172'/exp OR 'org 10172' OR 'org10172'/exp OR 'org10172' OR 'organan'/exp OR 'organan' OR 'deligoparin'/exp OR 'deligoparin' OR 'deligoparin sodium'/exp OR 'deligoparin sodium' OR 'op 2000'/exp OR 'op 2000' OR 'op2000'/exp OR 'op2000' OR 'dihydroergotamine plus low molecular weight heparin'/exp OR 'dihydroergotamine plus low molecular weight heparin' OR 'embolex'/exp OR 'embolex' OR 'low molecular weight heparin plus dihydroergotamine'/exp OR 'low molecular weight heparin plus dihydroergotamine' OR 'enoxaparin'/exp OR 'enoxaparin' OR 'arixtra'/exp OR 'arixtra' OR 'fondaparin'/exp OR 'fondaparin' OR 'fondaparin sodium'/exp OR 'fondaparin sodium' OR 'fondaparinux'/exp OR 'fondaparinux' OR 'fondaparinux sodium'/exp OR 'fondaparinux sodium' OR 'ic 851589'/exp OR 'ic 851589' OR 'ic851589'/exp OR 'ic851589' OR 'org 31540'/exp OR 'org 31540' OR 'org31540'/exp OR 'org31540' OR 'quixidar'/exp OR 'quixidar' OR 'sr 90107'/exp OR 'sr 90107' OR 'sr 90107a'/exp OR 'sr 90107a' OR 'sr90107'/exp OR 'sr90107' OR 'sr90107a'/exp OR 'sr90107a' OR 'idrabioparinux'/exp OR 'idrabioparinux' OR 'idrabioparinux sodium'/exp OR 'idrabioparinux sodium' OR 'ssr 126517'/exp OR 'ssr 126517' OR 'ssr 126517 e'/exp OR 'ssr 126517 e' OR 'ssr 126517e'/exp OR 'ssr 126517e' OR 'ssr126517'/exp OR 'ssr126517' OR 'ssr126517e'/exp OR 'ssr126517e' OR 'idrapiarinux'/exp OR 'idrapiarinux' OR 'idrapiarinux sodium'/exp OR 'idrapiarinux sodium' OR 'org 34006'/exp OR 'org 34006' OR 'org34006'/exp OR 'org34006' OR 'sanorg 34006'/exp OR 'sanorg 34006' OR 'sanorg34006'/exp OR 'sanorg34006' OR 'sr 34006'/exp OR 'sr 34006' OR 'sr34006'/exp OR 'sr34006' OR 'livaraparin calcium'/exp OR 'livaraparin calcium' OR 'minolteparin'/exp OR 'minolteparin' OR 'minolteparin sodium'/exp OR 'minolteparin sodium' OR 'cy 216'/exp OR 'cy 216' OR 'cy 216d'/exp OR 'cy 216d' OR 'cy216'/exp OR 'cy216' OR 'cy216d'/exp OR 'cy216d' OR 'fraxiparin'/exp OR 'fraxiparin' OR 'fraxiparin multi'/exp OR 'fraxiparin multi' OR 'fraxiparina'/exp OR 'fraxiparina' OR 'fraxiparina forte'/exp OR 'fraxiparina forte' OR 'fraxiparine'/exp OR 'fraxiparine' OR 'fraxiparine forte'/exp OR 'fraxiparine forte' OR 'fraxiparine multi'/exp OR 'fraxiparine multi'

OR 'fraxodi'/exp OR 'fraxodi' OR 'nadroparin'/exp OR 'nadroparin' OR 'nadroparin calcium'/exp OR 'nadroparin calcium' OR 'nadroparin sodium'/exp OR 'nadroparin sodium' OR 'seledie'/exp OR 'seledie' OR 'seleparina'/exp OR 'seleparina' OR 'seleparine'/exp OR 'seleparine' OR 'tedegliparin'/exp OR 'tedegliparin' OR 'df 01'/exp OR 'df 01' OR 'df01'/exp OR 'df01' OR 'm 402'/exp OR 'm 402' OR 'm402'/exp OR 'm402' OR 'necuparanib'/exp OR 'necuparanib' OR 'necuparanib sodium'/exp OR 'necuparanib sodium' OR 'tafoxiparin'/exp OR 'tafoxiparin' OR 'tafoxiparin sodium'/exp OR 'tafoxiparin sodium' OR 'fluxum'/exp OR 'fluxum' OR 'lohepa'/exp OR 'lohepa' OR 'lowhepa'/exp OR 'lowhepa' OR 'minidaltón'/exp OR 'minidaltón' OR 'op 2123'/exp OR 'op 2123' OR 'parnaparin'/exp OR 'parnaparin' OR 'parnaparin sodium'/exp OR 'parnaparin sodium' OR 'parvoparin'/exp OR 'parvoparin' OR 'rd 11885'/exp OR 'rd 11885' OR 'rd11885'/exp OR 'rd11885' OR 'clivarin'/exp OR 'clivarin' OR 'clivarina'/exp OR 'clivarina' OR 'clivarine'/exp OR 'clivarine' OR 'clivarodi'/exp OR 'clivarodi' OR 'lomorin'/exp OR 'lomorin' OR 'lu 47311'/exp OR 'lu 47311' OR 'lu47311'/exp OR 'lu47311' OR 'reviparin'/exp OR 'reviparin' OR 'reviparin sodium'/exp OR 'reviparin sodium' OR 'ave 5026'/exp OR 'ave 5026' OR 'ave5026'/exp OR 'ave5026' OR 'mulsevo'/exp OR 'mulsevo' OR 'semuloparin'/exp OR 'semuloparin' OR 'semuloparin sodium'/exp OR 'semuloparin sodium' OR 'visamerin'/exp OR 'visamerin' OR 'sevuparin'/exp OR 'sevuparin' OR 'sevuparin sodium'/exp OR 'sevuparin sodium' OR 'tedelparin'/exp OR 'tedelparin' OR 'tedelparin 4-6 sodium'/exp OR 'tedelparin 4-6 sodium' OR 'tedelparin sodium'/exp OR 'tedelparin sodium' OR 'innohep'/exp OR 'innohep' OR 'lhn1'/exp OR 'lhn1' OR 'logiparin'/exp OR 'logiparin' OR 'tinzaparin'/exp OR 'tinzaparin' OR 'tinzaparin sodium'/exp OR 'tinzaparin sodium') AND ('cyanoacrylate derivative'/exp OR 'cyanoacrylate derivative' OR 'hemostatic agent'/exp OR 'hemostatic agent' OR 'suture material'/exp OR 'suture material' OR 'gelfoam'/exp OR 'gelfoam' OR 'oxidized regenerated cellulose'/exp OR 'oxidized regenerated cellulose' OR 'gauze dressing'/exp OR 'gauze dressing') AND ('tooth extraction'/exp OR 'tooth extraction' OR 'oral surgery'/exp OR 'oral surgery' OR 'dentoalveolar surgery'/exp OR 'dentoalveolar surgery' OR 'orthognathic surgery'/exp OR 'orthognathic surgery' OR 'periodontal surgery'/exp OR 'periodontal sur-

gery' OR 'operative dentistry'/exp OR 'operative dentistry') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)

1. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, et al. Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin in Thrombosis Prophylaxis: Meta-Analysis Based on Original Patient Data. *Thromb Res* 2001;102:295–309.
2. Hirsh J, Levine MN. Low Molecular Weight Heparin. *Blood* 1992;79:1–17.
3. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SDJ. Randomized, Prospective Trial Comparing Bridging Therapy Using Low-Molecular-Weight Heparin With Maintenance of Oral Anticoagulation During Extraction of Teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:990–5.
4. Johnson-Leong C, Rada RE. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1083–7.
5. Clemm R, Neukam FWW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1274–82.
6. Santamaría A, Ugarriza A, Muñoz C, et al. Bemiparin Versus Unfractionated Heparin as Bridging Therapy in the Perioperative Management of Patients on Vitamin K Antagonists: The BERTA Study. *Clin Drug Investig*. 2013;33:921–8.
7. Mingarro-de-León A, Chaveli-López B, Gavaldá-Esteve C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *J Clin Exp Dent* 2014;6:e155.
8. Kämmerer PWPW, Frerich B, Liese J, et al. Oral surgery during therapy with anticoagulants—a systematic review. *Clin Oral Investig* 2015;19:171–80.
9. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019;23:1695–708.
10. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:96–106.
11. Andrade NK de, Motta RHL, Bergamaschi C de C, et al. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants undergoing surgical procedures in dentistry: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:1–10.
12. Shi Q, Xu J, Zhang T, et al. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anti-



anticoagulant drugs. *J IMAB – Annu Proceeding Sci Pap* 2020;26:3144–54.

3. Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, et al. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:644–8.

4. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, et al. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:730–3.

5. Clemm R, Neukam FWW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1274–82.

6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–507.

7. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation* 2012;126:2428–32.

8. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:618–30.

9. Brennan Y, Gu Y, Schifter M, et al. Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:278–84.

10. Mauprivez C, Khonsari RHRH, Razouk O, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:e146–55.

11. Rocha AL, Oliveira SR, Souza AF, et al. Direct oral anticoagulants in oral surgery: a prospective cohort. *Minerva Stomatol* 2020;69:384–93.

12. Pippi R, Scorsolini MG, Luigetti L, et al. Tooth extraction without discontinuation of oral antithrombotic treatment: A prospective study. *Oral Dis* 2021;27:1300–12.

13. Inokoshi M, Kubota K, Yamaga E, et al. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig* 2021;25:2363–71.

14. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Tranexamic acid and bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants undergoing dental extraction: The EXTRACT-NOAC randomized clinical trial. *PLoS Med* 2021;18:e1003601.

PICO 11

ESTRATEGIA PUBMED

((coumarin derivative/exp OR coumarin derivative OR coumarin/exp OR coumarin OR coumarin anticoagulant/exp OR coumarin anticoagulant OR anti-vitamin k/exp OR antivitamin k OR dicoumarol/exp OR dicoumarol OR warfarin/exp OR warfarin OR acenocoumarol/exp OR acenocoumarol OR phenprocoumon/exp OR phenprocoumon OR fluindione/exp OR fluindione OR ethyl biscoumacetate/exp OR ethyl biscoumacetate OR VKA) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (((“Tooth Extraction”[Mesh]) OR “Tooth, Impacted”[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract]) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract])) AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (“aminocaproic acid’ OR “ AND 6-aminocaproic acid[mesh] AND “OR “ AND tranexamic acid’ AND “OR “ AND tranexamic acid AND “[mesh] OR “ AND antifibrinolytic agent AND “OR “ AND blood clotting factor AND “OR “ AND desmopressin AND “OR “protamine sulfate” OR “menadione” OR “andexanet alfa” OR “platelet rich fibrin” OR feracrylum AND (“last 10 years”[PDat] AND Humans[Mesh]))

ESTRATEGIA EMBASE

(‘coumarin derivative’/exp OR ‘coumarin derivative’ OR ‘coumarin’/exp OR ‘coumarin’ OR ‘coumarin anticoagulant’/exp OR ‘coumarin anticoagulant’ OR ‘antivitamin k’/exp OR ‘antivitamin k’ OR ‘dicoumarol’/exp OR ‘dicoumarol’ OR ‘warfarin’/exp OR ‘warfarin’ OR ‘acenocoumarol’/exp OR ‘acenocoumarol’ OR ‘phenprocoumon’/exp OR ‘phenprocoumon’ OR ‘fluindione’/exp OR ‘fluindione’ OR ‘ethyl biscoumacetate’/exp OR ‘ethyl biscoumacetate’) AND (‘tooth extraction’/exp OR ‘tooth extraction’ OR ‘oral surgery’/exp OR ‘oral surgery’ OR ‘dentoalveolar surgery’/exp OR ‘dentoalveolar surgery’ OR ‘orthognathic surgery’/exp OR ‘orthognathic surgery’ OR ‘periodontal surgery’/exp OR ‘periodontal surgery’ OR ‘operative dentistry’/exp OR ‘operative dentistry’) AND ‘bleeding’ AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

AND ('aminocaproic acid'/exp OR 'aminocaproic acid' OR 'tranexamic acid'/exp OR 'tranexamic acid' OR 'antifibrinolytic agent'/exp OR 'antifibrinolytic agent' OR 'blood clotting factor'/exp OR 'blood clotting factor' OR 'desmopressin'/exp OR 'desmopressin' OR 'protamine sulfate'/exp OR 'protamine sulfate' OR 'menadione'/exp OR 'menadione' OR 'andexanet alfa'/exp OR 'andexanet alfa')

1. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:96–106.
2. Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, et al. Dental surgery in anticoagulated patients—stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:136–57.
3. Yang S, Shi Q, Liu J, et al. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016;16-:1.
4. Andrade NK de, Motta RHL, Bergamaschi C de C, et al. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants undergoing surgical procedures in dentistry: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:1–10.
5. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2019;23:1695–708.
6. Kumbargere Nagraj S, Prashanti E, Aggarwal H, et al. Interventions for treating post-extraction bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3.
7. van Galen KPM, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, et al. 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* 2015;2015:12.
8. Anderson JAM, Brewer A, Creagh D, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J* 2013;215:497–504.
9. Engelen E, Schutgens R, Mauser-Bunschoten E, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane database Syst Rev* 2018;7:CD012293.
10. Costa FWG, Rodrigues RR, Sousa LHT de, et al. Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery. A systematized literature review. *Acta Cir Bras* 2013;28:78–83.

11. Moreno-Drada JA, Abreu LG, Lino PA, et al. Effectiveness of local hemostatic to prevent bleeding in dental patients on anticoagulation: A systematic review and network meta-analysis. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2021;49:570–83.

12. Queiroz S, Alves H, Assis G, et al. An Evaluation of the Efficacy of Local Hemostatic Measures in Dental Patients Taking Oral Anticoagulants: A Critical Review of the Literature Over the Past Two Decades. *Curr Clin Pharmacol* 2016;11:230–40.

13. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47:339–50.

14. Morimoto Y, Niwa H, Nakatani T. On the use of prothrombin complex concentrate in patients with coagulopathy requiring tooth extraction. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2010;110:e7–10.

#### PICO 12

##### ESTRATEGIA PUBMED

(((((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Tooth, Impacted"[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract]) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang]))) AND ((aminocaproic acid/exp OR aminocaproic acid OR epsilon-aminocaproic acid OR 6-aminocaproic acid[mesh] OR tranexamic acid/exp OR tranexamic acid[mesh] OR antifibrinolytic agent/exp OR antifibrinolytic agent OR blood clotting factor/exp OR blood clotting factor OR desmopressin/exp OR desmopressin OR protamine sulfate/exp OR protamine sulfate OR menadione/exp OR menadione OR andexanet alfa/exp OR andexanet alfa OR Platelet rich fibrin OR Feracrylum) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang]))) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang]))) AND (((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR Heparin OR LMWH OR Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang]))))

## ESTRATEGIA EMBASE

(‘tooth extraction’/exp OR ‘tooth extraction’ OR ‘oral surgery’/exp OR ‘oral surgery’ OR ‘dentoalveolar surgery’/exp OR ‘dentoalveolar surgery’ OR ‘orthognathic surgery’/exp OR ‘orthognathic surgery’ OR ‘periodontal surgery’/exp OR ‘periodontal surgery’ OR ‘operative dentistry’/exp OR ‘operative dentistry’) AND (‘aminocaproic acid’/exp OR ‘aminocaproic acid’ OR ‘tranexamic acid’/exp OR ‘tranexamic acid’ OR ‘antifibrinolytic agent’/exp OR ‘antifibrinolytic agent’ OR ‘blood clotting factor’/exp OR ‘blood clotting factor’ OR ‘desmopressin’/exp OR ‘desmopressin’ OR ‘protamine sulfate’/exp OR ‘protamine sulfate’ OR ‘menadione’/exp OR ‘menadione’ OR ‘andexanet alfa’/exp OR ‘andexanet alfa’ OR ‘feracrylum’) AND (‘bm 2123’/exp OR ‘bm 2123’ OR ‘bm2123’/exp OR ‘bm2123’ OR ‘choay’/exp OR ‘choay’ OR ‘depolymerized heparin’/exp OR ‘depolymerized heparin’ OR ‘ebpm 1’/exp OR ‘ebpm 1’ OR ‘ebpm 2’/exp OR ‘ebpm 2’ OR ‘ebpm 3’/exp OR ‘ebpm 3’ OR ‘ebpm1’/exp OR ‘ebpm1’ OR ‘ebpm2’/exp OR ‘ebpm2’ OR ‘ebpm3’/exp OR ‘ebpm3’ OR ‘ff 1034’/exp OR ‘ff 1034’ OR ‘ff1034’/exp OR ‘ff1034’ OR ‘fr 860’/exp OR ‘fr 860’ OR ‘fr860’/exp OR ‘fr860’ OR ‘gag 869’/exp OR ‘gag 869’ OR ‘heparin lmw 2133’/exp OR ‘heparin lmw 2133’ OR ‘heparin, low molecular weight’/exp OR ‘heparin, low molecular weight’ OR ‘heparin, low molecular weight fraction’/exp OR ‘heparin, low molecular weight fraction’ OR ‘heparin, low-molecular-weight’/exp OR ‘heparin, low-molecular-weight’ OR ‘low molecular heparin’/exp OR ‘low molecular heparin’ OR ‘nm heparin’/exp OR ‘nm heparin’ OR ‘pk 007’/exp OR ‘pk 007’ OR ‘sandoz 5100’/exp OR ‘sandoz 5100’ OR ‘sandoz 6700’/exp OR ‘sandoz 6700’ OR ‘traxyparine’/exp OR ‘traxyparine’ OR ‘adomiparin’/exp OR ‘adomiparin’ OR ‘adomiparin sodium’/exp OR ‘adomiparin sodium’ OR ‘m 118’/exp OR ‘m 118’ OR ‘m 118 compound’/exp OR ‘m 118 compound’ OR ‘m118’/exp OR ‘m118’ OR ‘m118 compound’/exp OR ‘m118 compound’ OR ‘low molecular weight heparin’/exp OR ‘low molecular weight heparin’ OR ‘antixarin’/exp OR ‘antixarin’ OR ‘ardeparin’/exp OR ‘ardeparin’ OR ‘ardeparin sodium’/exp OR ‘ardeparin sodium’ OR ‘normiflo’/exp OR ‘normiflo’ OR ‘normiflobemiparin sodium’/exp OR ‘normiflobemiparin sodium’ OR ‘rd heparin’/exp OR ‘rd heparin’ OR ‘wy 90493’/exp OR ‘wy 90493’ OR ‘wy90493’/exp OR ‘wy90493’ OR ‘bemiparin’/exp OR ‘bemiparin’ OR ‘bemiparin

sodium’/exp OR ‘bemiparin sodium’ OR ‘entervit’/exp OR ‘entervit’ OR ‘hepadren’/exp OR ‘hepadren’ OR ‘hibor’/exp OR ‘hibor’ OR ‘ivor (drug)’/exp OR ‘ivor (drug)’ OR ‘ivorat’/exp OR ‘ivorat’ OR ‘ivormax’/exp OR ‘ivormax’ OR ‘phivor’/exp OR ‘phivor’ OR ‘zibor’/exp OR ‘zibor’ OR ‘alpha-heparin’/exp OR ‘alpha-heparin’ OR ‘arteven’/exp OR ‘arteven’ OR ‘badyket’/exp OR ‘badyket’ OR ‘certoparin’/exp OR ‘certoparin’ OR ‘certoparin sodium’/exp OR ‘certoparin sodium’ OR ‘depo-heparin’/exp OR ‘depo-heparin’ OR ‘einecs 232-681-7’/exp OR ‘einecs 232-681-7’ OR ‘eparina’/exp OR ‘eparina’ OR ‘mono embolex’/exp OR ‘mono embolex’ OR ‘monoembolex’/exp OR ‘monoembolex’ OR ‘monoembolex nm’/exp OR ‘monoembolex nm’ OR ‘novoheparin’/exp OR ‘novoheparin’ OR ‘op 386’/exp OR ‘op 386’ OR ‘op 622’/exp OR ‘op 622’ OR ‘pabyrin’/exp OR ‘pabyrin’ OR ‘pulari’/exp OR ‘pulari’ OR ‘sandoparin’/exp OR ‘sandoparin’ OR ‘sublingula’/exp OR ‘sublingula’ OR ‘troparin’/exp OR ‘troparin’ OR ‘vitruma’/exp OR ‘vitrum a’ OR ‘cy 222’/exp OR ‘cy 222’ OR ‘cy222’/exp OR ‘cy222’ OR ‘dalteparin’/exp OR ‘dalteparin’ OR ‘dalteparin sodium’/exp OR ‘dalteparin sodium’ OR ‘fragmin’/exp OR ‘fragmin’ OR ‘fragmin p forte’/exp OR ‘fragmin p forte’ OR ‘fragmine’/exp OR ‘fragmine’ OR ‘k 2165’/exp OR ‘k 2165’ OR ‘k2165’/exp OR ‘k2165’ OR ‘kabi 2165’/exp OR ‘kabi 2165’ OR ‘low liquemin’/exp OR ‘low liquemin’ OR ‘danaparoid’/exp OR ‘danaparoid’ OR ‘danaparoid sodium’/exp OR ‘danaparoid sodium’ OR ‘danaproid’/exp OR ‘danaproid’ OR ‘kb 101’/exp OR ‘kb 101’ OR ‘kb101’/exp OR ‘kb101’ OR ‘lomoparan’/exp OR ‘lomoparan’ OR ‘lomoparin’/exp OR ‘lomoparin’ OR ‘mucoglucuronan’/exp OR ‘mucoglucuronan’ OR ‘org 10172’/exp OR ‘org 10172’ OR ‘org10172’/exp OR ‘org10172’ OR ‘organan’/exp OR ‘organan’ OR ‘deligoparin’/exp OR ‘deligoparin’ OR ‘deligoparin sodium’/exp OR ‘deligoparin sodium’ OR ‘op 2000’/exp OR ‘op 2000’ OR ‘op2000’/exp OR ‘op2000’ OR ‘dihydroergotamine plus low molecular weight heparin’/exp OR ‘dihydroergotamine plus low molecular weight heparin’ OR ‘embolex’/exp OR ‘embolex’ OR ‘low molecular weight heparin plus dihydroergotamine’/exp OR ‘low molecular weight heparin plus dihydroergotamine’ OR ‘enoxaparin’/exp OR ‘enoxaparin’ OR ‘arixtra’/exp OR ‘arixtra’ OR ‘fondaparin’/exp OR ‘fondaparin’ OR ‘fondaparin sodium’/exp OR ‘fondaparin sodium’ OR ‘fondaparinux’/exp OR ‘fondaparinux’ OR ‘fondaparinux sodium’/exp OR ‘fondaparinux sodium’

OR 'ic 851589'/exp OR 'ic 851589' OR 'ic851589'/exp OR 'ic851589' OR 'org 31540'/exp OR 'org 31540' OR 'org31540'/exp OR 'org31540' OR 'quixidar'/exp OR 'quixidar' OR 'sr 90107'/exp OR 'sr 90107' OR 'sr 90107a'/exp OR 'sr 90107a' OR 'sr90107'/exp OR 'sr90107' OR 'sr90107a'/exp OR 'sr90107a' OR 'idrabioparinix'/exp OR 'idrabioparinix' OR 'idrabioparinix sodium'/exp OR 'idrabioparinix sodium' OR 'ssr 126517'/exp OR 'ssr 126517' OR 'ssr 126517 e'/exp OR 'ssr 126517 e' OR 'ssr 126517e'/exp OR 'ssr 126517e' OR 'ssr126517'/exp OR 'ssr126517' OR 'ssr126517e'/exp OR 'ssr126517e' OR 'idraparinix'/exp OR 'idraparinix' OR 'idraparinix sodium'/exp OR 'idraparinix sodium' OR 'org 34006'/exp OR 'org 34006' OR 'org34006'/exp OR 'org34006' OR 'sanorg 34006'/exp OR 'sanorg 34006' OR 'sanorg34006'/exp OR 'sanorg34006' OR 'sr 34006'/exp OR 'sr 34006' OR 'sr34006'/exp OR 'sr34006' OR 'livaraparin calcium'/exp OR 'livaraparin calcium' OR 'minolteparin'/exp OR 'minolteparin' OR 'minolteparin sodium'/exp OR 'minolteparin sodium' OR 'cy 216'/exp OR 'cy 216' OR 'cy 216d'/exp OR 'cy 216d' OR 'cy216'/exp OR 'cy216' OR 'cy216d'/exp OR 'cy216d' OR 'fraxiparin'/exp OR 'fraxiparin' OR 'fraxiparin multi'/exp OR 'fraxiparin multi' OR 'fraxiparina'/exp OR 'fraxiparina' OR 'fraxiparina forte'/exp OR 'fraxiparina forte' OR 'fraxiparine'/exp OR 'fraxiparine' OR 'fraxiparine forte'/exp OR 'fraxiparine forte' OR 'fraxiparine multi'/exp OR 'fraxiparine multi' OR 'fraxodi'/exp OR 'fraxodi' OR 'nadroparin'/exp OR 'nadroparin' OR 'nadroparin calcium'/exp OR 'nadroparin calcium' OR 'nadroparin sodium'/exp OR 'nadroparin sodium' OR 'seledie'/exp OR 'seledie' OR 'seleparina'/exp OR 'seleparina' OR 'seleparine'/exp OR 'seleparine' OR 'tedegliparin'/exp OR 'tedegliparin' OR 'df 01'/exp OR 'df 01' OR 'df01'/exp OR 'df01' OR 'm 402'/exp OR 'm 402' OR 'm402'/exp OR 'm402' OR 'necuparanib'/exp OR 'necuparanib' OR 'necuparanib sodium'/exp OR 'necuparanib sodium' OR 'tafoxiparin'/exp OR 'tafoxiparin' OR 'tafoxiparin sodium'/exp OR 'tafoxiparin sodium' OR 'fluxum'/exp OR 'fluxum' OR 'lohepa'/exp OR 'lohepa' OR 'lowhepa'/exp OR 'lowhepa' OR 'minidaltón'/exp OR 'minidaltón' OR 'op 2123'/exp OR 'op 2123' OR 'parnaparin'/exp OR 'parnaparin' OR 'parnaparin sodium'/exp OR 'parnaparin sodium' OR 'parvoparin'/exp OR 'parvoparin' OR 'rd 11885'/exp OR 'rd 11885' OR 'rd11885'/exp OR 'rd11885' OR 'clivarin'/exp OR 'clivarin' OR 'clivarina'/exp OR 'clivarina' OR 'clivarine'/exp OR 'clivari-

ne' OR 'clivarodi'/exp OR 'clivarodi' OR 'lomorin'/exp OR 'lomorin' OR 'lu 47311'/exp OR 'lu 47311' OR 'lu47311'/exp OR 'lu47311' OR 'reviparin'/exp OR 'reviparin' OR 'reviparin sodium'/exp OR 'reviparin sodium' OR 'ave 5026'/exp OR 'ave 5026' OR 'ave5026'/exp OR 'ave5026' OR 'mulsevo'/exp OR 'mulsevo' OR 'semuloparin'/exp OR 'semuloparin' OR 'semuloparin sodium'/exp OR 'semuloparin sodium' OR 'visamerin'/exp OR 'visamerin' OR 'sevuparin'/exp OR 'sevuparin' OR 'sevuparin sodium'/exp OR 'sevuparin sodium' OR 'tedelparin'/exp OR 'tedelparin' OR 'tedelparin 4-6 sodium'/exp OR 'tedelparin 4-6 sodium' OR 'tedelparin sodium'/exp OR 'tedelparin sodium' OR 'innohep'/exp OR 'innohep' OR 'lhn1'/exp OR 'lhn1' OR 'logiparin'/exp OR 'logiparin' OR 'tinzaparin'/exp OR 'tinzaparin' OR 'tinzaparin sodium'/exp OR 'tinzaparin sodium') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

1. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol*2012;;43–61.
2. Liu Z, Ji S, Sheng J, et al. Pharmacological effects and clinical applications of ultra low molecular weight heparins. *Drug Discov Ther*2014;8:1-10.
3. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol*2014;52:579–83.
4. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, et al. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016;21:1372–92.
5. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, et al. 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.
6. Sammartino G, Marenzi G, Miro A, et al. Local Delivery of the Hemostatic Agent Tranexamic Acid in Chronically Anticoagulated Patients. *J Craniofacial Surg* 2012;23:e648–52.
7. de Vasconcellos SJ de A, de Santana Santos T, Reinheimer DM, et al. Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J CranioMaxillofacial Surg*2017;45:20–6.

8. SDCEP. Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme 2015. <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>
9. Tokarek T, Homaj M, Zabojszcz M, et al. Knowledge on the guideline-recommended use of antiplatelet and anticoagulant therapy during dental extractions: a contemporary survey among Polish dentists. *Kardiol Pol* 2020;78:1122–8.
10. Schmitt CM, Rusche B, Clemm R, et al. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clin Oral Investig* 2020;24:2653–62.
11. Flanagan D. Tranexamic Acid Tamponade to Control Postoperative Surgical Hemorrhage. *J Oral Implantol* 2015;41:e82–9.
12. Queiroz S, Alves H, Assis G, et al. An Evaluation of the Efficacy of Local Hemostatic Measures in Dental Patients Taking Oral Anticoagulants: A Critical Review of the Literature Over the Past Two Decades. *Curr Clin Pharmacol* 2016;11:230–40.
13. Costa FWG, Rodrigues RR, Sousa LHT de, et al. Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery. A systematized literature review. *Acta Cir Bras* 2013;28:78–83.
14. Sammartino G, Ehrenfest DMD, Carile F, et al. Prevention of Hemorrhagic Complications After Dental Extractions Into Open Heart Surgery Patients Under Anticoagulant Therapy: The Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin. *J Oral Implantol* 2011;37:681–90.
15. da Silva RV v, Gadelha TBB, Luiz RRR, et al. Intra-alveolar epsilon-aminocaproic acid for the control of post-extraction bleeding in anticoagulated patients: randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:1138–44.
16. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2019;23:1695–708.

#### PICO 13

##### ESTRATEGIA PUBMED

((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Tooth, Impacted"[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract])) AND (extract\$[Title/Ab-

stract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang])) AND ((aminocaproic acid/exp OR aminocaproic acid OR epsilon-aminocaproic acid OR 6-aminocaproic acid[mesh] OR tranexamic acid/exp OR tranexamic acid[mesh] OR antifibrinolytic agent/exp OR antifibrinolytic agent OR blood clotting factor/exp OR blood clotting factor OR desmopressin/exp OR desmopressin OR protamine sulfate/exp OR protamine sulfate OR menadione/exp OR menadione OR andexanet alfa/exp OR andexanet alfa OR Platelet rich fibrin OR Feracrylum) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang])) AND (((DABIGATRAN OR RIVAROXABAN OR APIXABAN OR EDOXABAN OR PRADAXA OR XARELTO OR ELIQUIS OR LIXIANA OR NOAC OR "NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS" OR "DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS" OR "TARGET-SPECIFIC ORAL ANTICOAGULANTS") OR ("Antithrombins"[Pharmacological Action] OR NOAC\* OR DOAC\* OR TSOA\*)) OR (((("apixaban"[Supplementary Concept]) OR "Dabigatran"[Mesh]) OR "Rivaroxaban"[Mesh])) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang]))))

##### ESTRATEGIA EMBASE

('Tooth extraction'/exp OR 'tooth extraction' OR 'oral surgery'/exp OR 'oral surgery' OR 'dentoalveolar surgery'/exp OR 'dentoalveolar surgery' OR 'orthognathic surgery'/exp OR 'orthognathic surgery' OR 'periodontal surgery'/exp OR 'periodontal surgery' OR 'operative dentistry'/exp OR 'operative dentistry') AND ('aminocaproic acid'/exp OR 'aminocaproic acid' OR 'tranexamic acid'/exp OR 'tranexamic acid' OR 'antifibrinolytic agent'/exp OR 'antifibrinolytic agent' OR 'blood clotting factor'/exp OR 'blood clotting factor' OR 'desmopressin'/exp OR 'desmopressin' OR 'protamine sulfate'/exp OR 'protamine sulfate' OR 'menadione'/exp OR 'menadione' OR 'andexanet alfa'/exp OR 'andexanet alfa' OR 'feracrylum') AND ('apixaban'/exp OR '1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxopiperidin 1 yl) phenyl] 4, 5, 6, 7 tetrahydro 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide' OR '4, 5, 6, 7 tetrahydro 1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxo 1 piperidinyl) phenyl] 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 car-

boxamide' OR 'apixaban' OR 'bms 562247' OR 'bms 562247 01' OR 'bms 562247-01' OR 'bms562247' OR 'bms562247 01' OR 'bms562247-01' OR 'eliques' OR 'eliquis' OR 'rivaroxaban'/exp OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] 1, 3 oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide' OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholino) phenyl] 5 oxazolidinyl] methyl] 2 thiophenecarboxamide' OR 'bay 59 7939' OR 'bay 59-7939' OR 'bay 597939' OR 'bay59 7939' OR 'bay59-7939' OR 'bay597939' OR 'rivaroxaban' OR 'xarelto' OR 'edoxaban'/exp OR 'du 176' OR 'du 176b' OR 'du176' OR 'du176b' OR 'edoxaban' OR 'edoxabantosilate' OR 'edoxabantosilate hydrate' OR 'edoxabantosylate' OR 'edoxabantosylate hydrate' OR 'endoxaban' OR 'lixiana' OR 'n (5 chloro 2 pyridinyl) n' [4 (n, n dimethylcarbamo- yl) 2 (5 methyl 4, 5, 6, 7 tetrahydrothiazolo [5, 4 c] pyridine 2 carboxamido) cyclohexyl] oxamide' OR 'roteas' OR 'savaysa' OR 'betrixaban'/exp OR 'betrixaban' OR 'bevyyxa' OR 'dexxience' OR 'n (5 chloro 2 pyridinyl) 2 [4 (n, n dimethylcarbami- doyl) benzamido] 5 methoxybenzamide' OR 'n (5 chloropyridin 2 yl) 2 [ [4 (n, n dimethylcarbami- doyl) benzoyl] amino] 5 methoxybenzamide' OR 'prt 054021' OR 'prt054021' OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp OR 'blood clotting factor 10a inhibitor' OR 'blood clotting factor xa inhibi- tor' OR 'direct factor xa inhibitor' OR 'direct factor xa inhibitors' OR 'factor xa inhibitor' OR 'factor xa inhibitors' OR 'thrombin inhibitor'/exp OR 'direct thrombin inhibitor' OR 'thrombin inhibitor' OR 'thrombin inhibitors' OR 'non vitamin k antago- nist oral anticoagulant'/exp OR noac OR 'doac or tsoac') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

1. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagu- lants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;47:618–30.
2. Molina Castaño D, Campos Quesada M, Núñez Guerrero A. Historia de los anticoagulantes y su uso clínico en el presente. *RevMed Sinergia* 2020;5:e365.
3. Agencia Española del Medicamento. Criterios y

recomendaciones generales para el uso de los an- ticoagulantes orales directos (ACOD) en la preven- ción del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. [https://www. aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/infor- mesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-ora- les.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/infor- mesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-ora- les.pdf). 2016.

4. Kumbargere Nagraj S, Prashanti E, Aggarwal H, et al. Interventions for treating post-extraction bleed- ing. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD011930
5. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD012293.
6. Johnston S. A Study of the Management of Patients Taking Novel Oral Antiplatelet or Direct Oral Anticoagulant Medication Undergoing Den- tal Surgery in a Rural Setting. *Dent J* 2015;3:102– 10.
7. Johnston S. A Study of the Management of Pa- tients Taking Novel Oral Antiplatelet or Direct Oral Anticoagulant Medication Undergoing Dental Sur- gery in a Rural Setting. *Dent J* 2015;3:102–10.
8. Ockerman A, Vanhaverbeke M, Miclotte I, et al. Tranexamic acid to reduce bleeding after den- tal extraction in patients treated with non-vita- min K oral anticoagulants: design and rationale of the EXTRACT-NOAC trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019;57:1107–12.
9. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2019;23:1695–708.
10. de Vasconcellos SJ de A, de Santana Santos T, Reinheimer DM, et al. Topical application of tran- examic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta- analysis of randomized clinical trials. *JCraniomaxi- llofacSurg* 2017;45:20–6.
11. van Galen KPM, Engelen ET, Mauser-Bunscho- ten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surger- y or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD011385.
12. SDCEP. Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs. *Scottish Den- tal Clinical Effectiveness Programme* 2015. Avail- able from: <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/>

uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf

13. Tokarek T, Homaj M, Zabojszcz M, et al. Knowledge on the guideline-recommended use of antiplatelet and anticoagulant therapy during dental extractions: a contemporary survey among Polish dentists. *Kardiol Pol* 2020;78:1122–8.

14. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD012293.

15. Sammartino G, Marenzi G, Miro A, Ungaro F, Nappi A, Sammartino JC, et al. Local Delivery of the Hemostatic Agent Tranexamic Acid in Chronically Anticoagulated Patients. *Journal of Craniofacial Surgery* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Jan 31];23(6):e648–52. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001665-201211000-00162>

16. Zirk M, Zinser M, Buller J, et al. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events - Retrospective cohort study of 542 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46:932-936.

17. da Silva RV, Gadelha TB, Luiz RR, et al. Intra-alveolar epsilon-aminocaproic acid for the control of post-extraction bleeding in anticoagulated patients: randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:1138-1144.

18. Sammartino G, Ehrenfest DMD, Carile F, et al. Prevention of Hemorrhagic Complications After Dental Extractions Into Open Heart Surgery Patients Under Anticoagulant Therapy: The Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin. *J Oral Implantol* 2011;37:681–90.

19. Ripollés-De Ramón J, Muñoz-Corcuera M, Bravo-Llatas C, et al. Tranexamic acid gel in patients treated with oral anticoagulants. *Med Clin* 2014;143:484–8.

20. da Silva RV, Gadelha TB, Luiz RR, et al. Intra-alveolar epsilon-aminocaproic acid for the control of post-extraction bleeding in anticoagulated patients: randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:1138-1144.

21. Costa FW, Rodrigues RR, Sousa LH, et al. Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery: a systematized literature review. *Acta Cir Bras.* 2013;28:78-83.

PICO 14

ESTRATEGIA PUBMED

(Blood Coagulation Disorders, Inherited"[Mesh]) OR "Activated Protein C Resistance"[Mesh]) OR "Afibrinogenemia"[Mesh] OR "Antithrombin III Deficiency"[Mesh]) OR "Bernard-Soulier Syndrome"[Mesh]) OR "Factor V Deficiency"[Mesh]) OR "Factor VII Deficiency"[Mesh] OR "Factor X Deficiency"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh]) OR "Factor XII Deficiency"[Mesh] OR "Factor XIII Deficiency"[Mesh] OR "Hemophilia A"[Mesh]) OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Hermanski-Pudlak Syndrome"[Mesh] OR "Hypoprothrombinemias"[Mesh]) OR "Protein C Deficiency"[Mesh] OR "Thrombasthenia"[Mesh] OR "von Willebrand Disease, Type 1"[Mesh] OR "von Willebrand Disease, Type 2"[Mesh] OR "von Willebrand Disease, Type 3"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases"[Mesh] OR "Wiskott-Aldrich Syndrome"[Mesh]) AND ((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Tooth, Impacted"[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract]) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) OR ((dental implant[MeSH Terms]) OR (tooth ADJ implant\*) OR (dental ADJ implant\*))) AND ("cyanoacrylate derivative" OR "hemostatic agent" OR "suture material" OR gelfoam OR "oxidized regenerated cellulose" OR "gauze dressing" OR "fibrin tissue adhesive"[mesh] OR enbucrilate[mesh] OR chlorhexidine[mesh] OR "chlorhexidine gluconate"[supplementary concept] AND (Humans[Mesh])) AND ("last 10 years"[Pdat] AND Humans[Mesh]))

ESTRATEGIA EMBASE

((('Blood clotting disorder'/exp OR 'blood clotting abnormality' OR 'blood clotting anomaly' OR 'blood clotting defect' OR 'blood clotting disease' OR 'blood clotting disorder' OR 'blood coagulation defect' OR 'blood coagulation disease' OR 'blood coagulation disorder' OR 'blood coagulation disorders' OR 'blood coagulation disorders, inherited' OR 'blood coagulation disturbance' OR 'blood coagulopathy' OR 'clotting defect' OR 'clotting disorder' OR 'coagulation defect' OR 'coagulation disease' OR 'coagulation disorder' OR 'coagulation protein disorders' OR 'coa-

gulopathy' OR 'haemostatic disorders' OR 'hemostatic disorders' OR 'vascular haemostatic disorders' OR 'vascular hemostatic disorders' OR 'activated protein c resistance'/exp OR 'activated protein c resistance' OR 'protein c resistance' OR 'resistance, activated protein c' OR 'afibrinogenemia'/exp OR 'acquired afibrinogenaemia' OR 'acquired afibrinogenemia' OR 'afibrinogenaemia' OR 'afibrinogenemia' OR 'congenital afibrinogenaemia' OR 'congenital afibrinogenemia' OR 'mckusick 20240' OR 'antithrombin deficiency'/exp OR 'antithrombin 3 deficiency' OR 'antithrombin iii deficiency' OR 'antithrombin deficiency' OR 'deficiency, antithrombin' OR 'bernardsoulier disease'/exp OR 'bernardsoulier disease' OR 'bernardsoulier syndrome' OR 'bernardsoulier's disease' OR 'bernard-soulier syndrome' OR 'jean bernardsoulier disease' OR 'jean bernardsoulier's disease' OR 'blood clotting factor 5 deficiency'/exp OR 'blood clotting factor 5 deficiency' OR 'blood clotting factor v deficiency' OR 'clotting factor 5 deficiency' OR 'clotting factor v deficiency' OR 'factor v deficiency' OR 'parahaemophilia' OR 'parahemophilia' OR 'blood clotting factor 7 deficiency'/exp OR 'blood clotting factor 7 deficiency' OR 'blood clotting factor vii deficiency' OR 'clotting factor 7 deficiency' OR 'clotting factor vii deficiency' OR 'factor 7 deficiency' OR 'factor vii deficiency' OR 'hereditary factor vii deficiency' OR 'proconvertin deficiency' OR 'stable factor deficiency' OR 'blood clotting factor 10 deficiency'/exp OR 'blood clotting factor 10 deficiency' OR 'blood clotting factor x deficiency' OR 'factor x deficiency' OR 'prower deficiency' OR 'stuart deficiency' OR 'stuartprower deficiency' OR 'blood clotting factor 11 deficiency'/exp OR 'blood clotting factor 11 deficiency' OR 'blood clotting factor xi deficiency' OR 'clotting factor 11 deficiency' OR 'factor xi deficiency' OR 'hemophilia c' OR 'hemophiloid state c' OR 'plasma thromboplastin antecedent deficiency' OR 'rosenthal disease' OR 'rosenthal factor deficiency' OR 'blood clotting factor 12 deficiency'/exp OR 'blood clotting xii deficiency' OR 'blood clotting factor 12 deficiency' OR 'blood clotting factor xii deficiency' OR 'congenital blood clotting factor 12 deficiency trait' OR 'factor xii deficiency' OR 'factor twelve deficiency' OR 'hageman trait' OR 'hereditary clotting factor xii deficiency' OR 'blood clotting factor 13 deficiency'/exp OR 'blood clotting factor 13 deficiency' OR 'blood clotting factor xiii deficiency' OR 'deficiency, fibrin stabilising factor' OR 'deficiency, fibrin stabilizing factor' OR 'factor xiii deficiency'

OR 'fibrin stabilising factor deficiency' OR 'fibrin stabilizing factor deficiency' OR 'hemophilia a'/exp OR 'ahf deficiency' OR 'ahg deficiency' OR 'antihaemophilic factor deficiency, congenital' OR 'antihemophilic factor deficiency, congenital' OR 'blood clotting factor 8 deficiency' OR 'blood clotting factor viii deficiency' OR 'classic haemophilia' OR 'classic hemophilia' OR 'clotting factor 8 deficiency, congenital' OR 'congenital antihaemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihaemophilic globulin deficiency' OR 'congenital antihemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihemophilic globulin deficiency' OR 'congenital blood clotting factor 8 deficiency' OR 'congenital blood clotting factor viii deficiency' OR 'congenital clotting factor 8 deficiency' OR 'factor viii deficiency' OR 'haemophilia a' OR 'haemophilia vera' OR 'hemophilia a' OR 'hemophilia plasma' OR 'hemophilia vera' OR 'hemophylia type a' OR 'mckusick 30670' OR 'true haemophilia' OR 'true hemophilia' OR 'hemophilia b'/exp OR 'blood clotting factor 9 deficiency' OR 'blood clotting factor ix deficiency' OR 'christmas disease' OR 'congenital blood clotting factor 9 deficiency' OR 'congenital blood clotting factor ix deficiency' OR 'congenital clotting factor 9 deficiency' OR 'haemophilia b' OR 'hemophilia b' OR 'mckusick 30690' OR 'hypoprothrombinemia'/exp OR 'congenital hypoprothrombinaemia' OR 'congenital hypoprothrombinemia' OR 'hereditary hypoprothrombinaemia' OR 'hypoprothrombinaemia' OR 'hypoprothrombinemias' OR 'hypoprothrombinemia' OR 'hypoprothrombinemias' OR 'mckusick 17693' OR 'protein c deficiency'/exp OR 'deficiency, protein c' OR 'protein c deficiency' OR 'glanzmann disease'/exp OR 'glanzmann disease' OR 'glanzmann thrombasthenia' OR 'glanzmann's thrombasthenia' OR 'constitutional thrombocytopathy' OR 'glanzmannriniker syndrome' OR 'haemorrhagic thrombasthenia, hereditary' OR 'hemorrhagic thrombasthenia, hereditary' OR 'hereditary haemorrhagic thrombasthenia' OR 'hereditary hemorrhagic thrombasthenia' OR 'thrombasthenia' OR 'von willebrand disease'/exp OR 'willebrand disease' OR 'aland bleeder' OR 'alland bleeder' OR 'angiohaemophilia' OR 'angiohemophilia' OR 'disease, von willebrand' OR 'hemophilia, vascular' OR 'minot von willebrand syndrome' OR 'pseudohaemophilia' OR 'pseudohemophilia' OR 'vascular hemophilia' OR 'von willebrand disease' OR 'von willebrand disease type 1' OR 'von willebrand disease type 2' OR 'von willebrand disease

type 3' OR 'von willebrand disease, type 1' OR 'von willebrand disease, type 2' OR 'von willebrand disease, type 3' OR 'von willebrand diseases' OR 'von willebrandjurgen syndrome' OR 'von willebrand's disease' OR 'willebrand disease type 1' OR 'willebrand disease type 2' OR 'willebrand disease type 2a' OR 'willebrand disease type 2b' OR 'willebrandjurgen disease' OR 'wiskottaldrich syndrome'/exp OR 'wiskottaldrich syndrome' OR 'aldrich syndrome' OR 'mckusick 30100' OR 'syndrome, wiskottaldrich' OR 'wiskott-aldrich syndrome')) AND (((((cyanoacrylate AND derivative OR hemostatic) AND agent OR suture) AND material OR gelfoam OR oxidized) AND regenerated AND cellulose OR gauze) AND dressing OR 'fibrin tissue adhesive' OR enbucrilate OR chlorhexidine OR 'chlorhexidinen gluconate') AND (('tooth implant'/exp OR 'bicon' OR 'grafton' OR 'swish active' OR 'swish tapered' OR 'dental implant' OR 'dental implants' OR 'implant, teeth' OR 'implant, tooth' OR 'implants, teeth' OR 'implants, tooth' OR 'intra-mucosal dental implant' OR 'teeth implant' OR 'teeth implants' OR 'tooth implant' OR 'tooth implants' OR 'tooth implantation'/exp OR 'apertognathia' OR 'blade implantation' OR 'dental implantation' OR 'dental implantation, endosseous' OR 'dental implantation, endosseous, endodontic' OR 'dental implantation, subperiosteal' OR 'immediate dental implant loading' OR 'tooth implantation') OR ('tooth extraction'/exp OR 'dental extraction' OR 'dental extractions' OR 'exodontia' OR 'exodontics' OR 'extraction, tooth' OR 'molar amputation' OR 'molar extraction' OR 'odontectomy' OR 'tooth extraction' OR 'tooth removal' OR 'tooth resection' OR 'oral surgery'/exp OR 'apex excision' OR 'buccal surgery' OR 'jaw fixation techniques' OR 'mouth surgery' OR 'oral surgery' OR 'oral surgical procedures' OR 'surgery, mouth' OR 'surgery, oral' OR 'tooth apex excision' OR 'dental procedure'/exp OR 'care, dental' OR 'care, tooth' OR 'community dentistry' OR 'comprehensive dental care' OR 'dental care' OR 'dental care for aged' OR 'dental care for children' OR 'dental care for chronically ill' OR 'dental care for disabled' OR 'dental care for handicapped' OR 'dental care program' OR 'dental care programme' OR 'dental carries activity tests' OR 'dental health care' OR 'dental health services' OR 'dental models' OR 'dental procedure' OR 'dental service' OR 'dental service, hospital' OR 'dental stress analysis' OR 'dental technique' OR 'dental treatment' OR 'denture identification marking' OR 'electrogalvanism, intraoral' OR 'ena-

mel microabrasion' OR 'esthetics, dental' OR 'tooth bleaching' OR 'tooth care' OR 'tooth remineralization' OR 'minor surgery'/exp OR 'minor surgery' OR 'minor surgical procedure' OR 'minor surgical procedures' OR 'surgery, minor' OR 'surgical procedures, minor') OR ('tooth extraction'/exp OR 'tooth extraction' OR 'oral surgery'/exp OR 'oral surgery' OR 'dentoalveolar surgery'/exp OR 'dentoalveolar surgery' OR 'orthognathic surgery'/exp OR 'orthognathic surgery' OR 'periodontal surgery'/exp OR 'periodontal surgery' OR 'operative dentistry'/exp OR 'operative dentistry') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

1. De Padua V, Romeo U, Santoro C, et al. Dental invasive procedures in von Willebrand disease outpatients treated with high purity FVIII/VWF complex concentrate (Fanhdi®): experience of a single center. *Heliyon*. 2020;6(2):e03426
2. Hsieh JT, Klein K, Batstone M, et al. Ten-year study of postoperative complications following dental extractions in patients with inherited bleeding disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg*2017;46:1147–50.
3. Santhosh Kumar MP. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian JPharmacClin Res*2016;9:3.
4. 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-e60
5. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clin Oral Investig*2019;23:1695–708.
6. Mingarro-de-León A, Chaveli-López B, Gavaldá-Esteve C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *J Clin Exp Dent* 2014;6:e155.
7. Passarelli PC, de Angelis P, Pasquantonio G, et al. Management of Single Uncomplicated Dental Extractions and Postoperative Bleeding Evaluation in Patients With Factor V Deficiency: A Local Antihemorrhagic Approach. *JOral MaxillofacSurgery* 2018;76:2280–3.
8. Cocero N, Pucci F, Messina M, et al. 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*2015;13:287–94.
9. Ak G, AlpkılıçBaşkirt E, Kürklü E, et al. The evaluation of fibrin sealants and tissue adhesives in oral surgery among patients with bleeding disorders. *Turk J Haematol*2012;29:40-47.
  10. Bajkin B v, Selaković SD, Mirković SM, et al. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanit Pregl* 2014;71:1097–101.
  11. Kazancioğlu HO, Çakir O, Ak G, et al. Hemofiliilerde yeni bir hemostatik ajanın (Ankaferd blood stopper) diş çekimi sonrasındaki kontrolü net kisi: Kontrollü klinik çalışma. *Turk J Hematol*2013;30:19–24.
  12. Dougall A, McLister K, O'Connell N, et al. Audit of the use of oral anti-fibrinolytics with local haemostatic measures for patients with mild bleeding disorders undergoing dental extractions. *Haemophilia*, 2018 World Congress (Glasgow);24:70.
  13. De Padua V, Gaglioti D, Santoro C, et al. Management of dental invasive procedures in hemophilia A/B and von willebrand disease outpatients. *Haematologica*2013;98:744.

## PICO 15

### ESTRATEGIA PUBMED

(((((“Tooth Extraction”[Mesh]) OR “Tooth, Impacted”[Mesh]) OR (tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR molar\$[Title/Abstract] OR bicuspid\$[Title/Abstract] OR cuspid\$[Title/Abstract] OR incisor\$[Title/Abstract]) AND (extract\$[Title/Abstract] OR remov\$[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]))) AND (“last 10 years”[Pdat] AND Humans[Mesh])) OR (((dental implant[MeSH Terms]) OR (tooth ADJ implant\*) OR (dental ADJ implant\*))) AND (“last 10 years”[Pdat] AND Humans[Mesh])) AND (“last 10 years”[Pdat] AND Humans[Mesh])) AND (aminocaproic OR “tranexamic acid” OR TXA OR desmopressin OR “ferrous sulphate” OR “ANTIFIBRINOLYTIC THERAPY” OR feiba OR “Anti-fibrinolytics” OR eaca OR amcha OR protamine sulphate AND (“last 10 years”[Pdat] AND Humans[Mesh])) AND (“Activated Protein C Resistance” OR “Afibrinogenemia” OR “Antithrombin III Deficiency” OR “Bernard-Soulier Syndrome” OR “Factor V Deficiency” OR “Factor VII Deficiency” OR “Factor X Deficiency” OR “Factor XI Deficiency” OR “Factor XII Deficiency” OR “Factor XIII Deficiency” OR “Hemophilia A” OR “Hemophi-

lia B” OR “Hermanski-Pudlak Syndrome” OR “Hypoprothrombinemias” OR “Protein C Deficiency” OR “Thrombasthenia” OR “von Willebrand Disease” OR vWD OR “Wiskott-Aldrich Syndrome” AND (“Blood Coagulation Disorders, Inherited”[Mesh]) OR “Activated Protein C Resistance”[Mesh]) OR “Afibrinogenemia”[Mesh] OR “Antithrombin III Deficiency”[Mesh] OR “Bernard-Soulier Syndrome”[Mesh] OR “Factor V Deficiency”[Mesh] OR “Factor VII Deficiency”[Mesh] OR “Factor X Deficiency”[Mesh] OR “Factor XI Deficiency”[Mesh] OR “Factor XII Deficiency”[Mesh] OR “Factor XIII Deficiency”[Mesh] OR “Hemophilia A”[Mesh] OR “Hemophilia B”[Mesh] OR “Hermanski-Pudlak Syndrome”[Mesh] OR “Hypoprothrombinemias”[Mesh] OR (((“Protein C Deficiency”[Mesh]) OR “Thrombasthenia”[Mesh]) OR “von Willebrand Disease, Type 1”[Mesh] OR “von Willebrand Disease, Type 2”[Mesh] OR “von Willebrand Disease, Type 3”[Mesh] OR “von Willebrand Diseases”[Mesh] OR “Wiskott-Aldrich Syndrome”[Mesh]) AND (“last 10 years”[Pdat] AND Humans[Mesh]))

### ESTRATEGIA EMBASE

(‘H1234emophilia’/exp OR ‘haemophilia’ OR ‘hemophilia’ OR ‘subhemophilia’ OR ‘congenital blood clotting disorder’/exp OR ‘blood clotting disorder, congenital’ OR ‘congenital blood clotting disorder’ OR ‘von willebrand disease’/exp OR ‘willebrand disease’ OR ‘aland bleeder’ OR ‘alland bleeder’ OR ‘angiohaemophilia’ OR ‘angiohemophilia’ OR ‘disease, von willebrand’ OR ‘hemophilia, vascular’ OR ‘minot von willebrand syndrome’ OR ‘pseudo-haemophilia’ OR ‘pseudohemophilia’ OR ‘vascular hemophilia’ OR ‘von willebrand disease’ OR ‘von willebrand disease type 1’ OR ‘von willebrand disease type 2’ OR ‘von willebrand disease type 3’ OR ‘von willebrand disease, type 1’ OR ‘von willebrand disease, type 2’ OR ‘von willebrand disease, type 3’ OR ‘von willebrand diseases’ OR ‘von willebrand-jurgen syndrome’ OR ‘von willebrand’s disease’ OR ‘willebrand disease type 1’ OR ‘willebrand disease type 2’ OR ‘willebrand disease type 2a’ OR ‘willebrand disease type 2b’ OR ‘willebrandjurgen disease’) AND (‘aminocaproic acid’/exp OR ‘3 aminocaproic acid’ OR ‘4 aminocaproic acid’ OR ‘4 aminohexanoic acid’ OR ‘6 amino caproic acid’ OR ‘6 amino n hexanoic acid’ OR ‘6 aminocaproic acid’ OR ‘6 aminohexanoic acid’ OR ‘6-aminocaproic

acid' OR 'eaca' OR 'acikaprin' OR 'afibrin' OR 'amicar' OR 'amino caproic acid' OR 'aminocaproic' OR 'aminocaproic acid' OR 'aminohexanoic acid' OR 'beta aminocaproic acid' OR 'capracid' OR 'capramol' OR 'caproamin' OR 'caprocid' OR 'caprogel' OR 'caprolest' OR 'caprolisin' OR 'caprolisine' OR 'caprolysin' OR 'capromol' OR 'cl 10304' OR 'cl10304' OR 'cy 116' OR 'cy116' OR 'e aminocaproic acid' OR 'eacaroché' OR 'ecapron' OR 'ekaprol' OR 'epsamon' OR 'epsicaprom' OR 'epsicapron' OR 'epsikapron' OR 'epsilcapramin' OR 'epsilon amino caproate' OR 'epsilon amino caproic acid' OR 'epsilon aminocaproate' OR 'epsilon aminocaproic acid' OR 'epsilonaminocaproic acid' OR 'epsilonaminocapronsav' OR 'etha aminocaproic acid' OR 'ethaminocaproic acid' OR 'gamma aminocaproic acid' OR 'gamma aminohexanoic acid' OR 'hemocaprol' OR 'hepin' OR 'ipsilon' OR 'jd 177' OR 'jd177' OR 'neocaprol' OR 'nsc 26154' OR 'nsc26154' OR 'resplamin' OR 'tachostyptan' OR txa OR eaca OR 'tranexamic acid'/exp OR '4 amino methylcyclohexane carboxylate' OR '4 aminomethylcyclohexanecarbonic acid' OR '4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'amcha' OR 'amca' OR 'amchafibrin' OR 'amikapron' OR 'aminomethyl cyclohexane carboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexane carbonic acid' OR 'aminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexanecarbonic acid' OR 'aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexanocarboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexanoic acid' OR 'amstat' OR 'anexan' OR 'antivoff' OR 'anvitoff' OR 'caprilon' OR 'cis 4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'cis aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'cl 65336' OR 'cl65336' OR 'cyclocapron' OR 'cyclokapron' OR 'cyklokapron' OR 'exacyl' OR 'fibrinon' OR 'frenolyse' OR 'hemostan' OR 'hexacapron' OR 'hexakapron' OR 'kalnex' OR 'lysteda' OR 'micranex' OR 'para aminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'rikaparin' OR 'ronex' OR 'theranex' OR 'tramic' OR 'tranex' OR 'tranexam' OR 'tranexamic acid' OR 'tranexanic acid' OR 'tranexic' OR 'trans 1 aminomethylcyclohexane 4 carboxylic acid' OR 'trans 4 (aminomethyl) cyclohexane 1 carboxylic acid' OR 'trans 4 (aminomethyl) cyclohexane carbonic acid' OR 'trans 4 (aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid' OR 'trans 4 aminomethylcyclohexane 1 carboxylic acid' OR 'trans 4 aminomethylcyclohexane car-

boxylic acid' OR 'trans 4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'trans achma' OR 'trans amcha' OR 'trans aminomethyl cyclohexane carboxylic acid' OR 'trans aminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'trans aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'transamin' OR 'transaminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'transexamic acid' OR 'traxamic' OR 'trenaxin' OR 'uguro' OR amcha OR 'desmopressin'/exp OR '(1 deamino 8 dextro arginine) vasopressin' OR '1 deamine 8 d arginine vasopressin' OR '1 deamino 8 d arginine vasopressin' OR '1 deamino 8 dextro arginine vasopressin' OR '1 desamino 8 d arginine vasopressin' OR '8 (1 desamino arginine) vasopressin' OR 'ddavp' OR 'ddavp (needs no refrigeration)' OR 'ddavp desmopressin' OR 'ddavp melt' OR 'ddavp nasal' OR 'ddavp rhinal tube' OR 'ddavp tablets' OR '[1 deamino 8 d arginine] vasopressin' OR '[1 deamino 8 dextro arginine] vasopressin' OR '[deamino 8 cysteine d arginine] vasopressin' OR '[deamino 8 cysteine dextro arginine] vasopressin' OR '[deamino 8 dextro arginine] vasopressin' OR 'adin' OR 'adiuretin' OR 'adiuretin-sd' OR 'concentraid' OR 'd-void' OR 'dav ritter' OR 'deamino 8 dextro arginine vasopressin' OR 'deamino 8d arginine vasopressin' OR 'deaminodextro arginine vasopressin' OR 'deaminovasopressin [8 d arginine]' OR 'defirin' OR 'defirin melt' OR 'desmirin' OR 'desmomelt' OR 'desmopresina' OR 'desmopressin' OR 'desmopressin acetate' OR 'desmopressin acetate (needs no refrigeration)' OR 'desmopressin acetate preservative free' OR 'desmopressin diacetate' OR 'desmopressin nasal solution' OR 'desmopressina' OR 'desmopressine' OR 'desmospray' OR 'desmotab' OR 'desmotabs' OR 'desmotabs melt' OR 'desurin' OR 'emosint' OR 'enupresol' OR 'minirin' OR 'minirinddavp' OR 'minirin melt' OR 'minirin nasal spray' OR 'minirinrhinetten' OR 'minirinrhinyle' OR 'minirin spray' OR 'minirinette' OR 'minirinmelt' OR 'minrin' OR 'minurin' OR 'minurinflas' OR 'minurinalgotas' OR 'miram' OR 'nictur' OR 'niwinas' OR 'nocdurna' OR 'noctisson' OR 'nocturin' OR 'nocutil' OR 'nokdirna' OR 'noqdirna' OR 'noqturina' OR 'nordurine' OR 'novidin' OR 'nucotilnasenspray' OR 'octim' OR 'octostim' OR 'octostim nasal spray' OR 'octostim spray' OR 'presinex' OR 'stimate' OR 'vasopressin 8 (1 desamino arginine)' OR 'vasopressin [1 (3 mercaptopropionic acid) 8 dextro arginine]' OR 'vasopressin [1 deamino 8 dextro arginine]' OR 'vasopressin [deamino 8 cysteine dextro argini-

ne]’ OR ‘vasopressin [deamino 8 d arginine]’ OR ‘vasopressin [deamino 8 dextro arginine]’ OR ‘vasopressin [deaminodextro arginine]’ OR ‘vasopressin, 1 deamino 8 dextro arginine’ OR ‘vasopressin, deamino 8 dextro arginine’ OR ‘wetirin’ OR ‘ferrous sulfate’/exp OR ‘anorvit’ OR ‘betaron’ OR ‘brofesol’ OR ‘com-femic’ OR ‘conferon’ OR ‘duroferon’ OR ‘feosol’ OR ‘feosolspansule’ OR ‘feospan’ OR ‘fer in sol’ OR ‘fer-in-sol’ OR ‘ferclor’ OR ‘fercuman’ OR ‘ferinsol’ OR ‘feritard’ OR ‘ferlea’ OR ‘fero grad’ OR ‘ferogradumet’ OR ‘fero-gradumet’ OR ‘feroma’ OR ‘feromax’ OR ‘ferracin’ OR ‘ferraemia’ OR ‘ferralyn’ OR ‘ferralynlanacaps’ OR ‘ferraplex’ OR ‘fero gradumet’ OR ‘fero redoxon’ OR ‘fero sulfate’ OR ‘fero sulphate’ OR ‘fero-grad’ OR ‘fero-gradumet’ OR ‘ferrobeta lin’ OR ‘ferrofer’ OR ‘ferrogamma’ OR ‘ferrograd’ OR ‘ferrogradumet’ OR ‘ferrolent’ OR ‘ferronemia’ OR ‘ferrophor’ OR ‘ferrosulfate’ OR ‘ferrosulphate’ OR ‘ferrous sulfate’ OR ‘ferrous sulfate hexahydrate’ OR ‘ferrous sulfate hydrate’ OR ‘ferrous sulfate oxidation’ OR ‘ferrous sulphate’ OR ‘ferrous sulphate hexahydrate’ OR ‘ferrous sulphate hydrate’ OR ‘ferrous sulphate oxidation’ OR ‘fersolate’ OR ‘fesofor’ OR ‘fesovite’ OR ‘fespan’ OR ‘folfer’ OR ‘haemofax’ OR ‘haemoprotect’ OR ‘hemobion’ OR ‘hemofer’ OR ‘iberol’ OR ‘iberol goths’ OR ‘iron sulfate’ OR ‘iron sulphate’ OR ‘irosul’ OR ‘liquifer’ OR ‘microfer’ OR ‘mol in iron’ OR ‘mol iron’ OR ‘mol-iron’ OR ‘monsels’ OR ‘novoferrosulfate’ OR ‘orafer’ OR ‘perihæmin’ OR ‘plastufer’ OR ‘plexafer’ OR ‘polyhaemen’ OR ‘presfersul’ OR ‘retafer’ OR ‘ribothiron’ OR ‘roncovite’ OR ‘rybaferrin’ OR ‘slow fe’ OR ‘slow-fe’ OR ‘sul ferrous’ OR ‘sulfate iron’ OR ‘sulphate iron’ OR ‘tri sulph’ OR ‘antifibrinolytic agent’/exp OR ‘antifibrinolysin’ OR ‘antifibrinolytic’ OR ‘antifibrinolytic agent’ OR ‘antifibrinolytic agents’ OR ‘fibrinolysis inhibitor’ OR ‘inhibitor, fibrinolysis’ OR ‘activated prothrombin complex’/exp OR feiba OR ‘protamine sulfate’/exp OR ‘protamin sulfate’ OR ‘protamin sulphate’ OR ‘protamine sulfate’ OR ‘protamine sulphate’ OR ‘prothamine sulfate’ OR ‘prothamine sulphate’ OR ‘serial dilution protamine sulfate test’ OR ‘serial dilution protamine sulphate test’) AND (‘tooth extraction’/exp OR ‘dental extraction’ OR ‘dental extractions’ OR ‘exodontia’ OR ‘exodontics’ OR ‘extraction, tooth’ OR ‘molar amputation’ OR ‘molar extraction’ OR ‘odontectomy’ OR ‘tooth extraction’ OR ‘tooth removal’ OR ‘tooth resection’ OR ‘tooth implantation’/exp OR ‘apertognathia’ OR

‘blade implantation’ OR ‘dental implantation’ OR ‘dental implantation, endosseous’ OR ‘dental implantation, endosseous, endodontic’ OR ‘dental implantation, subperiosteal’ OR ‘immediate dental implant loading’ OR ‘tooth implantation’) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)

1. Cruz MS, Forzani L. Odontological management in patients with von Willebrand Disease. *Haemophilia*2018;24:69.
2. De Padua V, Gaglioti D, Santoro C, et al. Management of dental invasive procedures in hemophilia A/B and von willebrand disease outpatients. *Hematologica*2013;98:744
3. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, et al. 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* 2015;:CD011385.
4. Hews-Girard J, Rydz N, Lee A, et al. Desmopressin in non-severe haemophilia A: Test-response and clinical outcomes in a single Canadian centre review. *Haemophilia*2018;24:720–5.
5. Federichi B, Iorio A, Castaman G. Clinical efficacy and safety versus biological response of desmopressin (DDAVP) in inherited Von Willebrand Disease (VWD) types 1 and 2: Initial results from the international study group on DDAVP in VWD in a cohort of 229 patients. *Blood* 2010;116:21.
6. 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-e60.
7. ObajiriRS, AlikhanR, RaymentP, et al. Unclassified bleeding disorders: Outcome of haemostatic challenges following tranexamic acid and/or desmopressin. *Haemophilia*2016;22:285–91.
8. Federichi B, Iorio A, Castaman G, et al. Clinical efficacy and safety of DDAVP with or without tranexamic acid in inherited VWD: Final results of the prospective and international study on 229 patients. *J Thrombosis Haemostasis*2013;11:359–60.
9. Flanagan D. Tranexamic Acid Tamponade to Control Postoperative Surgical Hemorrhage. *J Oral Implantol* 2015;41:e82–9.
10. Stefanska-Windyga E, Baran B, Czubak G, et al. Safe concurrent use of intravenous or oral tranexamic acid in patients with von Willebrand disease.

xamic acid and aPCC in patients with hemophilia complicated by high-titer inhibitors. *Haemophilia* 2012;18:20.

11. van Galen, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or von willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Sys Rev* 2019;2019(4):CD011385.

12. Molina V, Parreira M, Neme D, et al. Platelet-rich plasma for dental extractions in patients with haemophilia. *Vox Sanguinis* 2018;113:185.

13. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD009961.

14. Watterson C, Beacher N. Preventing perioperative bleeding in patients with inherited bleeding disorders. *Evid Based Dent* 2017;18:28–9.

15. Mansouritorghabeh H, Shirdel A. Desmopressin acetate as a haemostatic elevator in individuals with combined deficiency of factors V and VIII: a clinical trial. *J ThrombHaemost* 2016;14:336-339.

16. AbdelwahabM. Management of dental extractions in Egyptian children with bleeding disorders optimizing the use of tranexamic acid: A single center study. *Haematologica* 2011;96:299–300.

17. Sheikh O, Cohen H, Hemker B. Systemic adjuncts to control oral bleeding in patients with bleeding disorders: When pressure packs and sutures are not enough. *IntJOralMaxillofacSurg* 2015;44:e286.

18. Nakadate H, Ishiguro, Sakamoto A. Successful treatment of mucosal bleeding with tranexamic acid in pediatric patients with hemostatic disorders. *Blood* 2019;134.

## **ANEXO 3 TABLAS DE EVIDENCIA**

Tabla PICO 1

Autor y año	Revista	Tipo de estudio	Objetivos y procedimiento con anticoagulantes	Muestra y tiempo de seguimiento	Resultados	Conclusiones	NE	GR
Yamada y cols. 2019	Odontology	Cohortes Retrospectivo	Valorar la prevalencia de sangrado y factores de riesgo tras la extracción de cordales inferiores en pacientes anticoagulados con warfarina. Manteniendo medicación y sin especificar exclusión por valor de INR.	Pacientes tratados con warfarina: 142. Controles sanos: 2876.	La prevalencia de sangrado fue diferente en el grupo con warfarina comparado con el grupo control (21,8% vs 0,7%) (n= 31 vs 142). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,00$ ). El análisis univariante demostró un mayor riesgo de sangrado en pacientes tratados previamente con antibióticos (OR=2,533) y pacientes con dificultades para el control de la hemostasia intraoperatoria (OR=6,230). En cuanto al riesgo por consumo de antiagregantes, no se halló un mayor riesgo para estos pacientes (OR= 0,638). El análisis de la curva ROC determinó un valor superior a 2,11 de INR como indicador de riesgo de sangrado mayor en pacientes anticoagulados.	Las correlaciones multivariantes asociaron los niveles altos de INR ( $> 2,11$ ), el tratamiento con antibióticos previos, los niveles elevados de creatinina en sangre y la falta de control de hemorragia intraoperatoria, como factores de riesgo asociados al sangrado en pacientes tratados con warfarina.	2-	C
Lu y cols. 2018	Journal of the Formosan Medical Association	Prospectivo	Prevalencia de sangrado posoperatorio en 4 grupos: pacientes tratados con warfarina (INR<4); tratados con warfarina que cambiaron por heparina bajo hospitalización; pacientes tratados con aspirina, clopidogrel o terapia dual antiagregante; y grupo control sano.	Un total de 1331 pacientes fueron incluidos en este estudio: 60 tratados con warfarina, 183 con antiagregantes y 1088 del grupo control.	El porcentaje de sangrado postoperatorio fue superior en los pacientes que continuaron con warfarina o que la reemplazaron por heparina, (9,1% vs 8,1%) en comparación con los pacientes antiagregados (aspirina/clopidogrel/dual) (1,1/3,1/4,2%; y que el grupo control (0,7%). Sin embargo, los autores hallan que estas diferencias no fueron significativas y no estuvieron relacionadas con el INR.	Se puede alcanzar una hemostasia suficiente utilizando medidas locales. Siempre que sea posible, la warfarina en niveles terapéuticos (INR< 4) o la terapia antiplaquetaria no deben ser interrumpidas.	2+	C
Caliskan y cols. 2017	Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal	Cohortes Prospectivo	Comparar la cantidad de sangrado y las complicaciones posoperatorias, tras la extracción de un único diente, en los pacientes que toman warfarina y ACODs sin alterar la terapia de coagulación.	Un total de 86 pacientes fueron incluidos en este estudio. 22 pacientes tratados con warfarina, 21 con inhibidores del factor X y 17 con inhibidores del factor II, y 24 controles sanos. Midió la cantidad de sangrado en miligramos y el grado de sangrado al segundo día y al séptimo día.	Siendo mayor la cantidad de sangrado para los pacientes con warfarina: al segundo día, 12 presentaron sangrado (54,6%), y al séptimo 3 pacientes aún sangraban (13,6%). Los individuos sanos no presentaron ningún tipo de sangrado al 2º o al 7º día (0%) ( $p < 0,005$ ).	Los pacientes que toman warfarina tuvieron más sangrado en comparación con los controles.	2+	C

Tabla PICO 1. cont.

Yagyu y cols. 2017	British Medical Journal Open	Cohortes Retrospectivo	Analizar el riesgo de sangrado posextracción en pacientes tratados con ACODs* antagonistas de la vitamina K.	Un total de 543 pacientes (a los que se realizaron 1196 extracciones) fueron incluidos; 72 extracciones en pacientes tratados con ACODs (4 de ellos también tratados con antiagregantes), 100 extracciones en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (15 también antiagregantes), y 1024 sin anticoagulantes (191 de los cuales tomaban antiagregantes)	La incidencia de sangrado posextracción (que no se detuvo mordiendo una gasa durante 30 minutos) y hasta 7 días después de la extracción. La incidencia de sangrado posextracción por diente fue de 10,4% para los pacientes con ACODs, 12% para los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K y 0,9% para los pacientes sin anticoagulación. El análisis univariante y multivariante reflejaron un riesgo de sangrado mayor, en los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (OR= 8,65, 95%CI: 40-18.6, p< 0,001).	El riesgo de sangrado posoperatorio fue similar en pacientes que tomaban ACODs o warfarina sin diferencias significativas con los pacientes que también estaban siendo tratados con antiagregantes.	2+	C
Febbo y cols. 2016	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Cohortes Retrospectivo	Valorar el riesgo de sangrado en pacientes con warfarina y en controles sanos.	Un total de 439 pacientes tratados con warfarina y 1022 extracciones frente a 439 controles sanos y 1049 extracciones. Con INR < 2,2 no se aplicaron medidas locales, y los pacientes con INR entre 2,2 y 4 fueron suturados y realizaron enjuagues con ácido tranexámico. Los pacientes con INR > 4 no fueron tratados.	Un total de 9 pacientes anticoagulados sangraron durante 0-10 días, requiriendo en uno de los casos ingreso y transfusión. Los predictores significativos del sangrado fueron el INR y el número de extracciones (p< 0,001). No se registró sangrado en controles sanos ni en casos con INR < 2,2. El RR de sangrado con INR < 3 fue de 1/40, y con INR > 3 fue de 1/11.	Aquellos pacientes con INR < 2,2, presentaron un riesgo de sangrado similar que los controles sanos.	2+	C
Bajkin y cols. 2015	Journal of the American Dental Association	Prospectivo	Analizar el riesgo de sangrado de pacientes sometidos a extracciones y tratamiento con warfarina y acenocumarol, con diferentes valores de INR y comparado con controles sanos.	Grupos: A) 54 anticoagulados (52 con acenocumarol, 2 con phenprocoumon) con INR=3,5-4,5 a los que se les extrajeron hasta 3 dientes; B) 60 anticoagulados (57 pacientes fueron tratados con acenocumarol, 3 con warfarina) con INR= 2-3,5 a los que se les extrajeron más de 3 dientes u otros procedimientos de cirugía	El 3,7% (n=2) de los pacientes del grupo A, el 5,0% (n=3) del grupo B, y el 18,2% (n=2) del grupo C, experimentaron sangrado posoperatorio. En el grupo control, solo hubo 1 evento (1,2%).	Las extracciones dentales en los pacientes altamente anticoagulados (INR= 3,5-4,5) y otros procesos quirúrgicos dentoalveolares de alto riesgo, pueden llevarse a cabo sin la interrupción de la terapia anticoagulante.	2+	C

Tabla PICO 1. cont.

				dentoalveolar de alto riesgo; C) 11 anticoagulados (todos con acenocumarol) con INR $\geq$ 3,5 a los que se le extrajeron más de 3 dientes u otros procedimientos de cirugía dentoalveolar de alto riesgo. Grupo control: 85 individuos sanos con diferente número de extracciones.				
Iwabuchi y cols. 2014	British Medical Journal Open	Cohortes Prospectivo	Evaluación de la incidencia de sangrado posextracción en pacientes anticoagulados con warfarina y controles sanos.	Se incluyeron un total de 2817 extracciones en 496 pacientes con warfarina, y 2321 extracciones en controles sanos. El INR debía ser $<$ 3 y no se suspendió en ningún paciente.	La incidencia de sangrado en pacientes con warfarina fue del 2,77% comparado con los controles sanos que fue del 0,39%. Los análisis univariantes reflejaron que la edad y el INR se correlacionaron con sangrado. El análisis multivariante también asoció la medicación antiagregante como factor de riesgo (OR= 0,1, $p=$ 0,049).	La incidencia de sangrado tras una extracción dental en pacientes tratados con warfarina es superior que en los controles sanos, aunque dicha incidencia es baja en ambos grupos.	2++	B
Karsh y cols. 2011	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Cohortes prospectivo	Evaluar la seguridad de la extracción dental sin alterar el régimen de warfarina en pacientes con INR= 1-4.	Estudio de 4 brazos: 100 pacientes tratados con warfarina sin interrupción; 100 que hicieron terapia puente con heparina de bajo peso molecular; 100 que hicieron puente con heparina no fraccionada; 100 individuos sanos.	La cantidad de sangrado se midió en miligramos, durante 20 minutos después de la extracción. La media de sangrado fue superior en el grupo de los pacientes tratados con warfarina y heparina, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=$ 0,79). El análisis de varianza detectó una relación significativa de los valores de INR con la cantidad de sangrado ( $p=$ 0,001).	Con ayuda de hemostasia local, la extracción dental en pacientes tratados con warfarina con INR= 1-4 se puede llevar a cabo sin riesgo de sangrado significativo, sin alterar el régimen de anticoagulación.	2+	B

\*ACODs: anticoagulantes orales directos.

Tabla PICO 2.

Autor y año	Revista	Tipo de estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Conclusiones	N E	G R
Buchbender y cols. 2021	BMC Oral Health	Retrospectivo	Estudiar la incidencia de sangrado posoperatorio en 3 grupos de pacientes: anticoagulados con antagonistas de vitamina K (VAK) que no interrumpen la medicación antes de la extracción (GK), con interrupción del tratamiento anticoagulante y sustitución por heparina de bajo peso molecular (GH), y un grupo control sano (GC).	Un total de 475 pacientes fueron incluidos. Grupo GK= 170 pacientes, grupo GH= 135 pacientes, y grupo GC= 170 pacientes. Para los grupos GK y GH se determinaron los índices de INR, pero no se especifica que fuera un criterio de exclusión.	22 pacientes de 170 del grupo control (12,9%) presentaron más de 1 evento de sangrado posoperatorio, seguido de 44 de 170 del grupo GK (25,9%), y 65 de 135 del grupo GH (48,1%). Estas diferencias fueron significativas entre grupos, y al comparar el grupo control con cualquiera de los otros dos ( $p < 0,001$ )	El uso de la terapia puente con heparina en los pacientes anticoagulados aumenta el riesgo de sangrado comparado con los pacientes que continúan con el tratamiento con VAK.	2-	C
Schmitt y cols. 2020	Clinical Oral Investigations	Prospectivo	Comparar el riesgo de sangrado de los pacientes anticoagulados tras una extracción dental simple o múltiple con otros 3 grupos: antiagregados, con ACODs o pacientes que sustituyen el tratamiento anticoagulante por heparina de bajo peso molecular.	Un total de 838 pacientes fueron incluidos en este estudio: 603 pacientes no anticoagulados, y 235 pacientes anticoagulados (de los cuales: 20 (34%) con VKA; 55 (64,7%) con antiagregantes; 2 (2,4%) con heparina de bajo peso molecular; 8 (9,4%) con ACODs.	Se registraron un total de 15 eventos de sangrado posoperatorio: 4 de 603 en pacientes no anticoagulados (0,7%) y 11 de 235 en pacientes anticoagulados (4,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ )	El estudio concluye que el riesgo de sangrado posoperatorio tras las extracciones dentales y osteotomías en los pacientes anticoagulados es bajo y puede ser controlado con medidas hemostáticas locales. Sin embargo, dada la escasa muestra de pacientes tratados con heparina (N=2), no realizan conclusiones específicas en pacientes con esta condición.	2 +	B

Tabla PICO 2. cont.

Yu-Lu y cols. 2018	Journal of Formosan Medical Association	Prospectivo	Prevalencia de sangrado posoperatorio en 4 grupos: warfarina con INR < 4 que no interrumpieron la medicación; warfarina que cambiaron por heparina; pacientes con aspirina, clopidogrel o terapia dual antiagregante; grupo control sano.	Un total de 1331 pacientes fueron incluidos en este estudio: 60 con warfarina, 183 con antiagregantes y 1088 del grupo control.	El porcentaje de sangrado posoperatorio fue superior en los pacientes que continuaron con warfarina o que la sustituyeron por heparina, (9,1% vs 8,1%) en comparación con los pacientes antiagregados (aspirina/clopidogrel/dual) (1,1/3,1/4,2%), y con el grupo control (0,7%). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas y no estuvieron relacionadas con el INR.	Los autores concluyen que se puede alcanzar una hemostasia suficiente utilizando medidas locales en pacientes anticoagulados. Sin embargo, no se hace mención a un riesgo de hemorragia específico en pacientes tratados con heparina.	2 +	C
Karsh y cols. 2011	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Cohortes Prospectivo	Evaluar la seguridad de la extracción dental sin alterar el régimen de warfarina en pacientes con INR= 1-4.	Estudio de 4 brazos: 100 pacientes que continuaron con warfarina sin interrupción; 100 que hicieron terapia puente con heparina de bajo peso molecular; 100 que hicieron puente con heparina no fraccionada; 100 pacientes del grupo control sano.	La cantidad de sangrado se midió en miligramos, durante 20 minutos después de la extracción. La media de sangrado fue superior en el grupo de los pacientes tratados con warfarina y heparina, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,79$ ). El análisis de varianza demostró una relación significativa de los valores de INR con la cantidad de sangrado ( $p=0,001$ ).	El riesgo de sangrado de los pacientes que hicieron terapia puente con heparina fue similar a los pacientes que no suspendieron la warfarina. Los autores concluyen que, con ayuda de hemostasia local, la extracción dental en pacientes tratados con warfarina con INR entre 1-4 se puede llevar a cabo sin riesgo de sangrado significativo, sin alterar el régimen de coagulación.	2 +	B

Tabla PICO 3.

Autor y año	Revista	Tipo de estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Conclusiones	NE	GR
Müller y cols. 2019	Clinical Oral Investigations	Retrospectivo	Comparar las características, los tratamientos y las tasas de éxito de los eventos de sangrado posextracción dental en un servicio de urgencias en pacientes anticoagulados (con ACODs o con fenoprocoumon) y no anticoagulados.	La cohorte fue seleccionada de entre 161.458 emergencias (de diferente índole, no sólo dental) en un servicio de salud, seleccionando un total de 64 pacientes atendidos por sangrado posextracción (12 pacientes con rivaroxabán; 4 con apixabán; 21 con fenoprocoumon; y 27 pacientes no anticoagulados).	Los eventos de sangrado tardíos fueron observados más frecuentemente en pacientes consumidores de ACODs (81,3%, n= 9), de fenoprocoumon (86,4%, n=19) y en pacientes no anticoagulados (30,8%, n= 8), siendo la diferencia entre grupos significativa ( $p < 0,01$ )	Los eventos de sangrado ocurren más frecuentemente en los pacientes anticoagulados con ACODs o con fenoprocoumon comparado con pacientes no anticoagulados. Además, el tiempo de permanencia en el centro de emergencias, así como la necesidad de tratamientos quirúrgicos también fueron más frecuentes para solucionar la hemorragia posoperatoria en pacientes anticoagulados.	2-	C
Miller y cols. 2018	Oral Diseases	Retrospectivo	Examinar los efectos de los ACODs (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán) en el sangrado posextracción.	De un total de 11.320 extracciones, 12 pacientes (2 con apixabán, 2 con dabigatrán, 7 con rivaroxabán, 1 con edoxabán) eran consumidores de ACODs (0,11%)	No hubo efectos de sangrado posextracción. No obstante, la pauta aplicada en cada paciente consumidor de ACOD también fue diferente y no aleatoria (algunos suspendían el tratamiento hasta 5 días antes de la intervención).	No se observaron eventos de sangrado en los pacientes consumidores de ACODs. La continuación o interrupción del tratamiento con ACODs no influyó en el resultado del sangrado.	2-	C
Miclottey cols. 2017	Clinical Oral Investigations	Prospectivo	Validar el manejo de los ACODs (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán) en extracciones dentales	Un total de 52 pacientes fueron incluidos en este estudio, 26 tratados con ACODs; y 26 controles sanos. El manejo consistía en suspender la dosis del tratamiento, únicamente la de la mañana del procedimiento, y recuperar la toma un mínimo de 4 horas después del procedimiento y tras haber alcanzado la hemostasia. En	No hubo diferencias en los índices de sangrado entre ambos grupos (5 pacientes en cada grupo), pero sí en las hemorragias tardías (7 en el grupo de ACODs y 0 en el grupo control sano) ( $p = 0,01$ ).	Interrumpiendo el tratamiento anticoagulante la mañana de la extracción, se evita el exceso de sangrado durante y tras el procedimiento. Sin embargo, los pacientes anticoagulados, tuvieron un riesgo mayor de sangrado tardío. Se necesitan más estudios que determinen el manejo óptimo posextracción, para controlar este tipo de eventos.	2+	B

Tabla PICO 3. cont.

				este estudio se recogieron los índices de sangrado al día siguiente de la extracción y a los 7 días.				
Yagyuu y cols. 2017	British Medical Journal Open	Retrospectivo	Analizar el riesgo de sangrado posextracción en pacientes tratados con ACODs (edoxabán y dabigatrán) o anticoagulantes orales.	Un total de 543 pacientes (a los que se realizaron 1196 extracciones) fueron incluidos: 72 extracciones en pacientes tratados con ACOD (4 de ellos también tratados con antiagregantes), 100 extracciones en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (15 también con antiagregantes), y 1024 sin anticoagulantes (191 de los cuales tomaban antiagregantes)	La incidencia de sangrado posextracción (que no pudo detenerse mordiendo una gasa durante 30 minutos, y hasta 7 días después de la extracción) fue de 10,4% para los pacientes con ACODs, 12% para los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K y 0,9% para los pacientes sin anticoagulación. El análisis univariante y multivariante reflejaron un riesgo de sangrado mayor en los pacientes tratados con VAK (OR= 8,65, 95%CI: 40-18,6; $p<0.001$ ).	El riesgo de sangrado posoperatorio es similar en pacientes que toman ACOD o warfarina, sin diferencias significativas con los pacientes que también estaban siendo tratados con antiagregantes.	2+	C
Hanken y cols. 2016	Clinical Oral Investigations	Retrospectivo	Valorar el riesgo de sangrado posoperatorio tras una extracción dental con anticoagulación (rivaroxabán), con o sin terapia antiagregante adicional.	Un total de 52 procedimientos en pacientes anticoagulados con rivaroxabán (de los cuales 2 también estaban antiagregados) se tuvieron en cuenta para el análisis, y se compararon con 285 procedimientos en pacientes no anticoagulados ni antiagregados.	Los pacientes con ACODs presentaron mayor sangrado posoperatorio (11,5%) comparado con el grupo control sano (0,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ )	La terapia continuada de rivaroxabán aumentó significativamente el riesgo de sangrado posoperatorio, aunque dichos eventos fueron manejables. Todos los episodios de sangrado ocurrieron dentro de la primera semana tras la extracción.	2-	C

Tabla PICO 4.

Autor y Año	Revista	Tipo de Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Conclusiones	NE	GR
Bacci y cols. 2011	Clinical Oral Implants Research	Prospectivo	Evaluar la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras el tratamiento con implantes en pacientes anticoagulados.	-Grupo test: warfarina -Grupo control: sin tratamiento anticoagulante Total: 109 pacientes	2 hemorragias postoperatorias en grupo test y 3 hemorragias en grupo control. No diferencias significativas entre grupos (riesgo relativo=1,45; $p=0,65$ ).	La cirugía de colocación de implantes en pacientes anticoagulados puede llevarse a cabo de manera segura sin suspender la anticoagulación y aplicando medidas hemostáticas locales.	2+	B
Broekema y cols. 2014	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Prospectivo	Evaluar la incidencia de sangrado postoperatorio en pacientes anticoagulados a los que se les coloca implantes respecto a pacientes no anticoagulados.	-Grupo test: tratamiento con AVK -Grupo control: sin tratamiento anticoagulante Total: 15 pacientes	No se produjo ninguna hemorragia postoperatoria en ningún grupo.	La colocación de implantes es segura en pacientes tratados con anticoagulantes.	2-	C
Clemm y cols. 2016	Clinical Oral Implants Research	Prospectivo	Analizar el riesgo de hemorragia postoperatoria en pacientes que continúan su tratamiento anticoagulante y se someten a cirugía de implantes e injertos óseos.	-272 pacientes: 145 pacientes un único implante, 127 pacientes múltiples implantes. -Grupo tratado con AVK -Grupo puente con heparina -Grupo antiagregantes -Grupo ACODs -Grupo no anticoagulados	Mayor frecuencia de hemorragia postoperatoria en pacientes con antagonistas de la vitamina K respecto a pacientes no anticoagulados ( $p=0,038$ ). Estos resultados tienen en cuenta pacientes donde se han realizado técnicas de regeneración o elevación de seno además de aquellos donde se colocaron implantes.	El riesgo hemorrágico postoperatorio en pacientes que continúan su tratamiento anticoagulante y son sometidos a cirugía de implantes es muy bajo. La terapia puente con heparina se asocia a un aumento del riesgo hemorrágico en estos pacientes y posiblemente a un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas.	2+	B
Sannino y cols. 2020	International Journal of Oral Implantology	Prospectivo	Estimar la prevalencia de hemorragias postoperatorias en rehabilitaciones mediante implantes con técnica "all-on-four" en pacientes anticoagulados.	-Grupo warfarina -Grupo anticoagulante directo -Grupo sin tratamiento anticoagulante Total: 120 pacientes	Los pacientes tratados con warfarina mostraron una prevalencia mayor de hemorragias postoperatorias en comparación con los otros grupos ( $p=0,002$ ).	La rehabilitación implantológica mediante técnica "all-on-four" es segura en pacientes anticoagulados que mantienen su tratamiento anticoagulante.	2+	B

Tabla PICO 5.

Autor y Año	Revista	Tipo de Estudio	Objetivos	Muestra	Resultados	Conclusiones	NE	GR
Clemm y cols. 2016	Clinical Oral Implants Research	Prospectivo	Analizar el riesgo de hemorragia postoperatoria en pacientes que continúan su tratamiento anticoagulante y se someten a cirugía de implantes e injertos óseos.	-272 pacientes: 145 pacientes un único implante, 127 pacientes múltiples implantes. -Grupo tratado con AVK -Grupo puente con heparina -Grupo antiagregantes -Grupo ACODs -Grupo no anticoagulados	Mayor frecuencia de hemorragia postoperatoria en pacientes con antagonistas de la vitamina K respecto a pacientes no anticoagulados ( $p=0,038$ ). Estos resultados tienen en cuenta pacientes donde se han realizado técnicas de regeneración o elevación de seno además de aquellos donde se colocaron implantes.	El riesgo hemorrágico postoperatorio en pacientes que continúan su tratamiento anticoagulante y son sometidos a cirugía de implantes es muy bajo. La terapia puente con heparina se asocia a un aumento del riesgo hemorrágico en estos pacientes y posiblemente a un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas.	2+	B

Tabla PICO 6.

Autor y año	Revista	Tipo de estudio	Objetivos y procedimiento con anticoagulantes	Muestra y tiempo de seguimiento	Resultados	Conclusiones	NE	GR
Clemm y cols. 2016	Clinical Oral Implants Research	Cohortes prospectivo	Determinar el riesgo de sangrado intra- y posoperatorio en pacientes que reciben anticoagulantes y son tratados con implantes y procedimientos de aumento óseo	Pacientes en tratamiento con ACODs: 16. Controles: 447.	ACODs vs control: - sangrado intraoperatorio severo (requiere medidas de hemostasia o revisión de la herida): 28,6 vs 2,9%. - sangrado intraoperatorio moderado (coágulos en la zona operatoria / hemostasia adicional): 71,4% vs 97,1%. - sangrado posoperatorio: 0% vs 0,6%.	En procedimientos de implantes y regeneración ósea, el tratamiento con ACODs podría aumentar levemente el sangrado intraoperatorio pero no aumenta el sangrado posoperatorio.	2-	D
Gómez-Moreno y cols. 2016a	Clinical Oral Implants Research	Cohortes Prospectivo	Determinar el riesgo de sangrado posoperatorio en pacientes en tratamiento con rivaroxabán	Pacientes en tratamiento con rivaroxabán: 18. Controles: 39.	En el grupo control se practicaron elevaciones de seno; en el grupo ACODs, no. Se aplicó la Escala de sangrado de Bacci y cols. (2011). ACODs vs control: - sin sangrado: 94,4% vs 94,9%. - sangrado leve: 0% en ambos. - sangrado moderado: 5,6% vs 5,1% - sangrado severo: 0% en ambos.	En procedimientos de implantes, el tratamiento con ACODs no aumenta el riesgo de sangrado posoperatorio. El sesgo de incluir aumento óseo solo en el grupo control podría producir infraestimación del efecto del rivaroxabán.	2-	D
Gómez-Moreno y cols. 2016b	Clinical Oral Implants Research	Cohortes prospectivo	Determinar el riesgo de sangrado posoperatorio en pacientes en tratamiento con dabigatrán	Pacientes en tratamiento con dabigatrán: 29. Controles: 42.	En el grupo control se practicaron elevaciones de seno; en el grupo ACO, no. Se aplicó la Escala de sangrado de Bacci y cols. (2011): ACO vs control: - sin sangrado: 93,1% vs 95,2%. - sangrado leve: 6,9% vs 4,8% - sangrado moderado y severo: 0% en ambos.	En procedimientos de implantes, el tratamiento con ACODs no aumenta el riesgo de sangrado posoperatorio. El sesgo de incluir aumento óseo solo en el grupo control podría producir infraestimación del efecto del dabigatrán.	2-	D

## **ANEXO 4 GLOSARIO**

**AINEs:** medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, logran su efecto antiinflamatorio y analgésico inhibiendo las enzimas ciclooxigenasas, y a su vez la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

**Acenocumarol:** antagonista de la vitamina K cuyo efecto es de anticoagulación.

**Acido tranexámico:** medicamento antifibrinolítico que inhibe la actividad proteolítica de los plasminógenos, evitando así que se diluyan los coágulos.

**Antifibrinolíticos:** medicamentos que evitan la descomposición de la fibrina.

**Desmopresina:** medicamento sintético con actividad antidiurética que estimula la liberación del factor de Von Willebrand interviniendo en la hemostasia.

**Enfermedad de Von Willebrand:** enfermedad hereditaria caracterizada por alteraciones de la coagulación debida a la deficiencia funcional o cuantitativa del factor de Von Willebrand.

**Evento trombótico:** agregado de plaquetas o fibrina que obstruye un vaso sanguíneo.

**Farmacocinética:** rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo.

**Farmacodinámica:** estudio de los efectos y mecanismos de acción de los fármacos en el organismo.

**Fibrilación auricular:** tipo más común de arritmia. Ritmo cardíaco irregular y anormal que normalmente causa latidos cardíacos muy rápidos.

**Hematología:** especialidad de medicina centrada en las características de la sangre, los órganos que la generan y el análisis de las enfermedades asociadas a esta.

**Hemofilia A:** trastorno hemorrágico hereditario causado por falta del factor VIII de coagulación.

**Hemofilia B:** trastorno hemorrágico hereditario causado por falta del factor IX de coagulación.

**Hemorragia:** Salida de sangre de las arterias, venas o capilares por donde circula.

**Heparina:** Anticoagulante que se genera de forma natural en el hígado, los pulmones y otros tejidos del cuerpo y que también se puede producir en el laboratorio.

**Idarucizumab:** anticuerpo monoclonal de reversión específico para el dabigatrán.

**Implantes dentales:** producto sanitario diseñado para sustituir la raíz del diente que falta y mantener el diente artificial en su sitio.

**INR:** índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés); es un cálculo que se basa en los resultados de las pruebas del tiempo de protrombina.

**Sulfato de Protamina:** medicamento antídoto de la heparina para neutralizar su acción anticoagulante.

**Sutura:** intervención en la cual se junta las heridas de la piel, de la mucosa o de cualquier otro tejido, después de haber sido severamente dañados o separados.

**Trombina:** enzima que se encuentra en la sangre y que actúa sobre el factor de coagulación conocido como fibrinógeno para formar fibrina, ayudando a la coagulación de la sangre.

**Trombocitopenia:** trastorno en el que existe una cantidad anormalmente baja de plaquetas.

**Vitamina K:** proteína liposoluble esencial para el metabolismo óseo y la síntesis de factores de coagulación.

**Warfarina:** anticoagulante oral que inhibe la producción de factores de coagulación dependientes de la vitamina K.

## **ANEXO 5 CONFLICTO DE INTERESES**

Todos los autores de la presente guía declaran no tener ningún conflicto de intereses.



**SECIB**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA BUCAL

**Secretaría Técnica**

**C/ Bruc, 28, 2º 08010 Barcelona**

**secretaria@secibonline.com**

**Telf. 606 33 85 80**

**www.secibonline.com**