

Grado en Odontología

Trabajo Fin De Grado

Curso 2022-23

**Riesgo de sangrado postoperatorio en odontología en pacientes
que toman Apixabán o Dabigatrán:
Revisión Sistemática**

Presentado por: Sofia Actis Dato

Tutora: Mónica Paula López Galindo

AGRADECIMIENTOS:

Ringrazio di cuore i miei genitori per avermi permesso di intraprendere e portare a termine questo percorso, nonché per avermi sostenuto in ogni momento. Un ringraziamento speciale va a mia sorella Giulia, che è stata sempre un esempio per me. Desidero inoltre esprimere la mia gratitudine alle mie nonne Giuliana e Gianna, le quali hanno sempre avuto parole gentili per me nei momenti più difficili. Infine, vorrei ringraziare i miei amici, che mi hanno accompagnata in questi cinque anni e con i quali ho condiviso momenti indimenticabili.

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT.....	6
3. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS.....	6
4. PALABRAS CLAVE	8
5. INTRODUCCIÓN	9
5.2 Mecanismos fisiológicos de la coagulación	11
5.3 Farmacología de los nuevos anticoagulantes orales: DABIGATRÁN, APIXÁBAN	12
5.4 Clínica NOACs.....	15
5.5 Protocolo a seguir en el manejo odontológico con Apixabán y Dabigatrán	16
5.6 Hemostasia en Odontología.....	18
6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	20
7. OBJETIVOS	22
8. MATERIAL y MÉTODO	23
8.1 Identificación de la pregunta PICO	23
8.2 Criterios de elegibilidad	24
8.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda	25
8.4 Proceso de selección de los estudios	27
8.5 Extracción de los datos	28
8.6 Valoración de la calidad.....	29
8.7 Síntesis de datos.....	30
8.8 Análisis estadístico one-way ANOVA	30
9. RESULTADOS.....	31
9.1 Selección de estudios. Flow chart	31
9.2 Análisis de las características de los estudios revisados.....	34
9.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgos de sesgo	36
9.4 Síntesis de los resultados.....	38
10. DISCUSIÓN	44
10.1 Discusión.....	44



10.2 Limitaciones	48
10.3 Futuras líneas de investigación.....	48
11. CONCLUSIONES	49
12. BIBLIOGRAFIA	50
13. ANEXOS	55

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los nuevos anticoagulantes orales (NOACs), como el Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) y el Apixabán (inhibidor del factor Xa), actúan directamente sobre la cascada de la coagulación y son más eficaces y predecibles. En el tratamiento odontológico, la interrupción del tratamiento se recomienda en cirugías mayores, pero no es necesaria en procedimientos con bajo riesgo hemorrágico. Esta revisión tiene como objetivo determinar con qué frecuencia los pacientes que toman Apixabán o Dabigatrán experimentan sangrado postoperatorio después de una cirugía dental dentro de los 7 días post-extracción.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre riesgo de sangrado postoperatorio en odontología en pacientes que toman Apixabán o Dabigatrán hasta mayo de 2023.

RESULTADOS: Se seleccionaron siete artículos para esta revisión sistemática, incluidos estudios de cohortes y un estudio transversal multicéntrico, publicados entre 2012 y 2023. Se analizaron 122 pacientes que tomaban Apixabán y 162 que tomaban Dabigatrán, sometidos a exodoncia dental y con un seguimiento de 1 a 7 días. Los estudios evaluaron la hemorragia postoperatoria, pero no todos indicaron la interrupción de los NOACs antes de la cirugía. Los gráficos muestran que Dabigatrán tuvo un 90% de ausencia de hemorragias, mientras que Apixabán tuvo un 76%. El análisis de varianza one-way ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hemorragias entre los grupos. Para obtener resultados estadísticamente significativos, es necesario seguir investigando con un mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES: La evidencia actual es incierta sobre el riesgo de hemorragia, post-extracción dental, en pacientes que toman Apixabán o Dabigatrán. Es seguro continuar con los NOACs para extracciones menores a menos que existan contraindicaciones médicas. La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento debe ser individualizada y discutida entre el paciente, el médico y el dentista.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: New oral anticoagulants (NOACs) such as Dabigatran and Apixaban have been developed to overcome the limitations of warfarin. These drugs act directly on the coagulation cascade and are more effective and predictable. Dabigatran is a direct thrombin inhibitor, while Apixaban inhibits factor Xa. In dental management, discontinuation of treatment is recommended in major or high bleeding risk surgeries, but is not necessary in procedures with low bleeding risk. This review aims to determine how often patients taking Apixaban or Dabigatran experience postoperative bleeding after major or minor dental surgery within 7 days of the procedure.

MATERIAL AND METHOD: An electronic search was conducted in PubMed, Scopus and Web Of Science databases on Risk of postoperative bleeding in dentistry in patients taking Apixaban or Dabigatran until May 2023.

RESULTS: Seven articles were selected for this systematic review, including cohort studies and one multicentre cross-sectional study, published between 2012 and 2023. A total of 122 patients taking Apixaban and 162 taking Dabigatran, undergoing dental exodontia and followed up from 1 to 7 days, were analysed. The studies assessed postoperative bleeding, but not all indicated discontinuation of NOACs prior to surgery. The graphs show that Dabigatran had 90% freedom from bleeding, while Apixaban had 76%. One-way ANOVA analysis of variance showed no statistically significant difference in the incidence of bleeding between the groups. Further research with larger numbers of patients is required to obtain statistically significant results.

CONCLUSIONS: The current evidence is uncertain about the risk of bleeding in patients taking Apixaban or Dabigatran after tooth extraction. It is safe to continue the new oral anticoagulants for minor extractions unless there are medical contraindications. The decision to discontinue or continue the drugs should be individualised and discussed between the patient, the physician and the dentist.

3. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

- **AOT:** Anticoagulantes orales
- **NOACs o NAO:** Nuevos anticoagulantes orales
- **TAO:** Tratamiento con anticoagulantes orales
- **DOAC:** Anticoagulantes orales directos
- **ITD:** Inhibidores directos de la trombina
- **FT:** Factor tisular
- **TP:** Tiempo de protrombina
- **INR:** Cociente internacional normalizado
- **PTT :** Tiempo de tromboplastina parcial activado

4. PALABRAS CLAVE

- I. Nuevos anticoagulantes orales
- II. NOACs
- III. Apixabán
- IV. Dabigatrán
- V. Manejo odontológico
- VI. Sangrado postoperatorio

5. INTRODUCCIÓN

Hasta la fecha, la warfarina es la molécula más conocida y utilizada en el campo de los anticoagulantes orales; se trata de un antagonista de la vitamina K cuya eficacia clínica debe considerarse a la luz de ciertas deficiencias desde el punto de vista práctico, empezando por el elevado cumplimiento que exige al paciente (1).

Los estudios sugieren que los valores de International Normalized Ratio (INR) excesivamente altos se correlacionan con el 44% de las complicaciones hemorrágicas y los valores excesivamente bajos con el 48% de los eventos tromboembólicos. Desde el punto de vista operativo, en la cirugía oral, el paciente es controlado con precisión antes de cualquier intervención: el umbral de INR está entre 1,5 y 3,5 (2).

En virtud del estrecho índice terapéutico, la lentitud de aparición, la variabilidad de los efectos farmacológicos y las numerosas interacciones con otros fármacos e incluso con los alimentos, en los últimos años se han introducido una serie de fármacos alternativos, denominados comúnmente "nuevos anticoagulantes orales" (NOACs o NAO) y caracterizados por un mecanismo de acción inhibidor directo sobre la cascada de la coagulación (1).

Cómo funcionan los nuevos anticoagulantes orales:

A día de hoy, estos anticoagulantes orales directos (DOAC) incluyen Dabigatrán etexilato (inhibidor de la trombina) y Apixabán, Edoxabán y Rivaroxabán (inhibidores del FXa) (3).

Teniendo en cuenta cómo funcionan exactamente estos fármacos, distinguimos las moléculas que se unen al sitio activo del factor Xa, bloqueando así la vía común.

El resultado es una reducción de la producción de trombina (crucial en la formación de coágulos) y de la activación de las plaquetas; esta clase incluye Rivaroxabán, Apixabán y Edoxaban (4).

En realidad, algunos inhibidores indirectos del propio factor Xa también se clasifican como NOACs (entre ellos Fondaparinux, Idraparinux e

Idrabioparinax), que actualmente tienen algunas indicaciones específicas como anticoagulantes orales para el tratamiento de la trombosis venosa (3).

El otro subgrupo principal está representado por los ITD, es decir, los inhibidores directos de la trombina (o del factor IIa): nos referimos al Dabigatrán y Ximelagatrán; esta categoría se extiende a algunos fármacos de administración parenteral: Hirudinas recombinantes (Lepirudina y Desirudina), Bivalirudina (Hirudina sintética) y Argatroban (4).

Estas moléculas reconocen, se unen (de forma específica pero reversible) e inactivan la trombina no sólo cuando está libre, sino también cuando se une a la fibrina; también en este caso, el fármaco interfiere en la formación de coágulos y en la agregación plaquetaria (5).

En general, los NAO son fármacos de rápida eficacia (el pico de concentración plasmática se alcanza en 1-4 horas, la mitad de lo que requiere la Warfarina), altamente biodisponibles; el metabolismo es esencialmente hepático y la excreción renal (2).

Se observan interacciones con algunos fármacos de interés odontológico: Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina. En el caso de un nivel plasmático prolongado, la sangre permanece fluida (6).

Una vez evaluado el riesgo perioperatorio, los NOACs no suelen requerir su retirada en el caso de procedimientos quirúrgicos sencillos; las cirugías más invasivas, en cambio, exigen que se considere la interrupción, en cuyo caso la extensión del período se evalúa sobre la base de la función renal mediante ensayos de aclaramiento de creatinina (1).

5.2 Mecanismos fisiológicos de la coagulación

Tras una lesión tisular, la coagulación sanguínea, junto con las respuestas inflamatorias y reparadoras, contribuye a preservar la integridad del sistema vascular; este sistema suele estar inactivo, pero se activa rápidamente tras una lesión.

Esta respuesta depende de las células (plaquetas, leucocitos y células endoteliales), así como de las proteínas plasmáticas de la coagulación sanguínea.

Un tapón de plaquetas, un coágulo de fibrina, la acumulación de leucocitos en la zona del tejido dañado, el inicio de la inflamación y el comienzo de la reparación son las etapas finales de la reacción del organismo a la lesión vascular (7).

La tromboplastina tisular, también conocida como factor tisular (FT), que es el receptor del factor VII, provoca la activación de la coagulación cuando se expone en la superficie de las membranas celulares (8).

El factor IX y el factor X pueden ser activados por el complejo resultante (TF-VIIa). El hecho de que los factores XIIa, XIa, IXa y Xa puedan provocar el desarrollo del complejo FT-VIIa + Ca⁺⁺ sirve como prueba de que se ha superado la distinción entre vías intrínsecas, extrínsecas y comunes.

La activación del factor X en factor Xa por el factor IXa, el factor VIIIa y el Ca⁺⁺ hace que este último escinde el fragmento F₁₊₂ de la protrombina, convirtiéndose en trombina; para crear fragmentos solubles de fibrina, la trombina escinde los fibrinopéptidos A y B del fibrinógeno. Al mismo tiempo, la trombina activa el factor XIII para formar XIIIa, que transforma la fibrina soluble en fibrina insoluble o estable. La trombina tiene funciones cruciales en la activación de los factores VIII y V, que aceleran la coagulación, entre otras cosas (7).

Es importante tener en cuenta que el sistema de coagulación funciona constantemente, aunque con una capacidad muy limitada, y que se amplía considerablemente en respuesta a las necesidades fisiopatológicas (8).

En la Imagen 1. se ve la secuencia de eventos (cascada de la coagulación) que pasan cuando se produce una lesión.

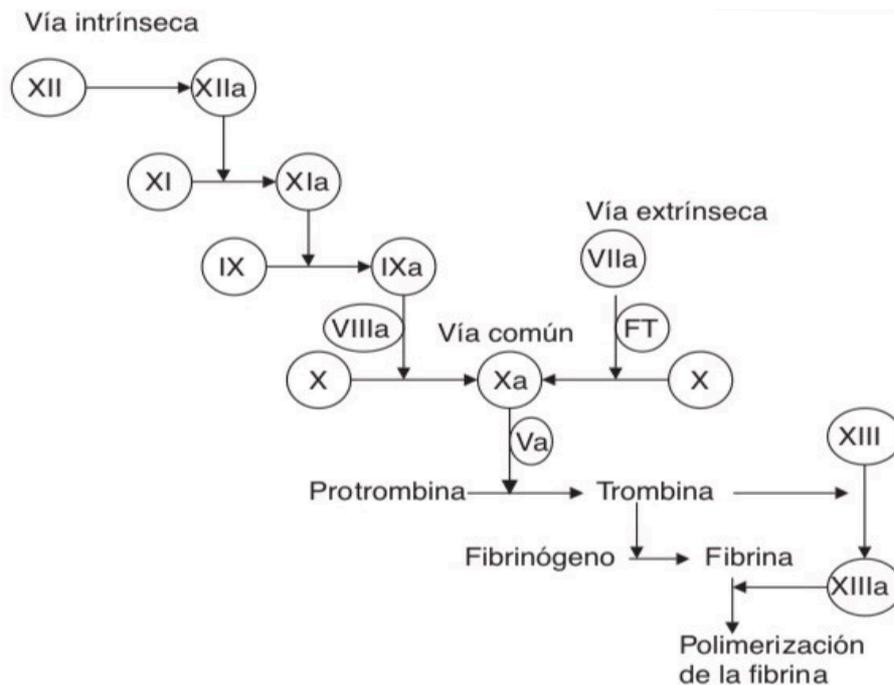


Imagen. 1. Cascada de coagulación (9)

5.3 Farmacología de los nuevos anticoagulantes orales: DABIGATRÁN, APIXÁBAN

Algunas de las principales características farmacocinéticas de los NOACs atestiguan su mejor perfil, en comparación con los anticoagulantes "estándar" (la Warfarina en el ejemplo) (1).

Debido a que tienen un mayor índice terapéutico, menos interacciones y pueden utilizarse a dosis constantes en lugar de controles mensuales de ajuste de dosis (10).

5.3.1 DABIGATRÁN

Dado que la trombina (factor IIa) es responsable de convertir el fibrinógeno en fibrina a lo largo de la cascada de la coagulación, su inhibición limita la producción de fibrina y, en consecuencia, de trombos.

Dabigatrán es un inhibidor directo, no peptídico, de la trombina; el medicamento también impide la agregación plaquetaria inducida por la trombina cuando está presente en doble cantidad (5).

Además de administrarse por vía oral, Dabigatrán se absorbe como un profármaco y, por tanto, se activa rápidamente (4).

Entonces, independientemente de la dosis, Dabigatrán tiene un inicio de acción rápido, una semivida de 8 horas tras una administración única y de 12-14 horas tras dosis repetidas. Su concentración plasmática máxima se produce unas dos horas después del tratamiento.

Debido a su baja tasa de unión a proteínas plasmáticas (34-35%) y a su moderada distribución tisular, su efecto anticoagulante es bastante predecible (5).

La imagen 2 muestra que su eliminación renal es del 80% (75% sin cambios y 4% como metabolitos acil-glucurónidos activos), el resto de la excreción no renal se debe a la conjugación por la uridina difosfato-glucuronil-transferasa (11).

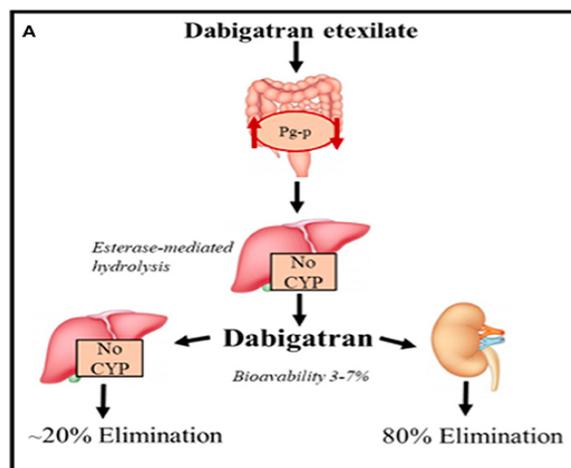


Imagen. 2. Farmacocinética de Dabigatrán
(Inhibidor directo de la trombina) (12)
con el permiso de los autores

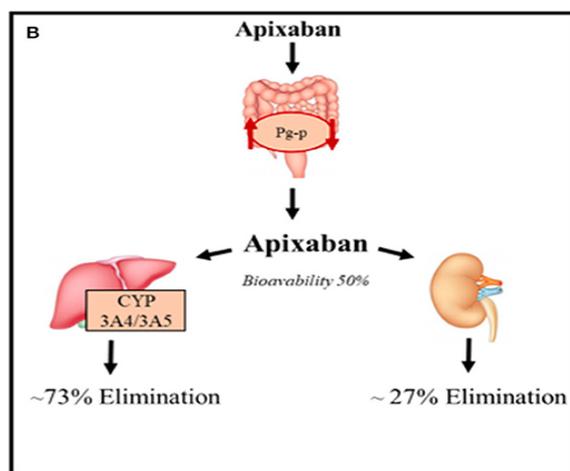
5.3.2 APIXABÁN

Dado que Apixabán inhibe el factor Xa de forma directa, competitiva e irreversible, impide selectivamente la coagulación de la sangre, prolongando el tiempo de protrombina (TP), el cociente internacional normalizado (INR) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).

Aunque no afecta directamente a la agregación plaquetaria y no requiere antitrombina III para mostrar sus efectos antitrombóticos, la inhibe indirectamente al bloquear la producción de trombina.

Según las investigaciones farmacocinéticas sobre este medicamento, Apixabán tiene una biodisponibilidad del 50% para dosis de hasta 10 mg y un perfil de absorción rápido (los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 3 horas) (13).

Apixabán, a diferencia de Dabigatrán, no es un profármaco y tiene un perfil de absorción óptimo y rápido a través del tracto gastrointestinal; se metaboliza principalmente por CYP3A4/3A5 y en segundo lugar por la sulfotransferasa A1A, su eliminación renal es del 27% (14) como se ve en la Imagen 3.



**Imagen. 3. Farmacocinética de Apixabán
(Inhibidores directos del factor Xa) (12)
con el permiso de los autores**

5.4 Clínica NOACs

Una nueva generación de anticoagulantes conocidos como inhibidores directos del factor Xa (Apixabán, Rivaroxabán, Edoxabán) e inhibidores de la trombina (Dabigatrán) actúan sobre un único factor hemocoagulante concreto y presentan una mayor eficacia y previsibilidad de acción (15).

Presentan inconvenientes en comparación con los anticoagulantes anteriores, el primero de los cuales es la ausencia de un antídoto específico para su uso en caso de sobredosis y/o hemorragia.

Recientemente se ha comercializado un antídoto para Dabigatrán (Idarucizumab) que permite neutralizar el efecto del fármaco en caso de emergencia. (16)

Sin duda, la difícil accesibilidad de los NOACs y la escasez de pruebas de laboratorio que permitan un seguimiento regular de su acción anticoagulante son algunos de sus inconvenientes (6).

Es bien sabido que cualquier tratamiento farmacológico puede verse negativamente afectado por un elevado número de administraciones diarias, lo que constituye otro inconveniente de los NOACs que, en algunos casos, podría estar representado por la exigencia de una doble administración diaria, lo que en los pacientes, especialmente en los de edad avanzada, reduciría el cumplimiento terapéutico (15).

5.5 Protocolo a seguir en el manejo odontológico con Apixabán y Dabigatrán

La literatura sobre los NOACs en el campo de la odontología es escasa porque son medicamentos relativamente nuevos.

Según una revisión de la bibliografía, no es necesario interrumpir la anticoagulación, ni cambiar la posología en los procedimientos con un riesgo de hemorragia normal o bajo (extracciones simples, operaciones de menos de 45 minutos de duración), pero en la cirugía mayor o los procedimientos con un alto riesgo de hemorragia (extracciones múltiples, colocación de implantes, operaciones de más de 45 minutos de duración, cirugía de cabeza y cuello), se aconseja interrumpir el tratamiento farmacológico si tiene una buena estructura coagulativa (17).

En otra revisión se afirmó que no parecía necesario dejar de tomar estos anticoagulantes orales antes de una intervención dental en pacientes con función renal normal en tratamiento con Dabigatrán y en la mayoría de las exodoncias sencillas; esto también fue cierto en ausencia de cualquier otro riesgo de alteración de la hemostasia.

Todavía Dabigatrán debe suspenderse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva, si el procedimiento involucra cirugía oral o maxilofacial y existe la posibilidad de sangrado significativo o problemas con la hemostasia (o antes, según el riesgo de sangrado); un factor de riesgo para el deterioro de la hemostasia, son la presencia y la gravedad de la insuficiencia renal u otros factores (18).

Se recomienda no interrumpir el tratamiento de un paciente que toma Apixabán si necesita realizarse un trabajo dental que conlleva un bajo riesgo de sangrado (como una extracción menor, una incisión y drenaje de un absceso dental o una cirugía periodontal), ya que siempre que se utilicen precauciones de seguridad como hemostasia local y evitar las cosas que aumentan la probabilidad de sangrado (como la exposición a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, AINEs) (17).

Podría ser factible planificar el procedimiento de 18 a 24 horas después de la ingesta previa de NOACs y reiniciarlo unas 6 horas después (por ejemplo, omitiendo una dosis de Dabigatrán o Apixabán); se sabe que se deben seguir una

serie de instrucciones postoperatorias y se deben utilizar agentes hemostáticos locales, por ejemplo, se recomienda que la cirugía dental se realice por la mañana para que cualquier problema de sangrado se pueda resolver durante el día (19).

En la tabla hay resumidas las pautas de los dos fármacos antes y después de un tratamiento.

Tabla. 1. Posología de los NOACs

NOACs	Dosis habitual	Dosis Matutina	Dosis post tratamiento
Dabigatrán / Apixabán	2 pastillas al día	No suprimir: riesgo de hemorragia normal o bajo Suprimir: cuando existe la posibilidad de sangrado significativo (interconsulta)	Tomar la dosis en horario habitual, noche

5.6 Hemostasia en Odontología

La mayoría de las anomalías hemostáticas son iatrogénicas, provocadas por el uso crónico de AINEs, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales (18).

El conocimiento de las medidas hemostáticas locales en cirugía bucal es imprescindible para el manejo de pacientes anticoagulados; los NOACs son medicamentos seguros y las complicaciones derivadas de posibles hemorragias postoperatorias son controlables con las técnicas tradicionales de hemostasia (19).

Los procedimientos dentales invasivos y los pacientes difíciles requieren un acuerdo entre los clínicos que tratan al paciente (18).

Pueden utilizarse sustancias hemostáticas químicas, mecánicas y térmicas para detener las hemorragias en los procedimientos dentales.

El colágeno absorbible, uno de los químicos, actúa proporcionando a las plaquetas una matriz a la que adherirse y formar rápidamente un coágulo.

Un antifibrinolítico y potente hemostático, es el ácido tranexámico para frenar la hemorragia.

Al producir una constricción localizada de los vasos sanguíneos, la epinefrina, componente de la anestesia local, controla eficazmente la hemostasia.

La estasis sanguínea puede producirse mecánicamente utilizando cera ósea, que tiene un fuerte efecto hemostático.

Se pueden también realizar ligaduras o sujetar una pinza hemostática en la arteria para detener el flujo sanguíneo.

Aplicando presión sobre la herida, se puede utilizar una gasa estéril para realizar la hemostasia.

El tejido se puede sellar y coagular mediante técnicas térmicas como la electrocirugía y el bisturí hemostático (19).

Para evitar cualquier cambio hemorrágico intraoperatorio, es crucial obtener una historia clínica exhaustiva centrada en los antecedentes de coagulación del paciente (18).

En la tabla 2 hay resumidas las posibles medidas hemostáticas locales que se utilizan después de una cirugía con sangrado.

Tabla. 2. Medidas hemostáticas locales

colágeno absorbible	ligaduras
ácido tranexámico	gasa estéril
epinefrina	electrocirugía
cera ósea	bisturí hemostático

6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN:

Para resolver algunos de los problemas de los anticoagulantes actuales, han salido al mercado en el año 2013 los nuevos anticoagulantes orales directos (DOAC); estos interactúan menos y no necesitan monitorización constante.

La bibliografía y las directrices sobre la gestión de los NOACs durante las intervenciones dentales muestran que también pueden mantenerse durante la cirugía con riesgos hemorrágicos inferiores a los de la warfarina.

Sin embargo, se han realizado pocos estudios que comparen los distintos tipos de NOACs (20).

En particular, sólo uno de los NOACs actualmente en el mercado tiene la posibilidad de tener antagonista en caso de necesidad aguda de suprimir el efecto anticoagulante (Dabigatrán), mientras que los otros fármacos que inhiben el factor X activado no tienen antagonistas y, por lo tanto, son potencialmente más peligrosos en caso de hemorragia importante.

Aunque esta complicación es más problemática en cirugía abdominal, urológica, torácica o cardíaca, la hemorragia persistente tras cirugía oral o maxilofacial también puede tener repercusiones y efectos importantes en la evolución del paciente.

Por estos motivos, se intentó conocer los diferentes riesgos de hemorragia postoperatoria según el fármaco NOACs utilizado con especial referencia a la comparación entre Dabigatrán y Apixabán.

HIPÓTESIS:

La hipótesis de nuestro trabajo considera que pueden existir diferencias en el riesgo de sangrado entre Dabigatrán y Apixabán en relación con el diferente mecanismo de acción de los dos medicamentos.

Conocer si existen diferencias también podría ser útil teniendo en cuenta el diferente perfil de los dos fármacos considerados en caso de hemorragia importante.

De hecho, Dabigatrán al ser el único de los NOACs actualmente disponibles en el mercado con antídoto, también podría mantenerse el día de la cirugía oral con un perfil más seguro ya que en caso de hemorragia importante existirían herramientas farmacológicas para manejar esta complicación.

7. OBJETIVOS

PRINCIPAL (O1):

- Evaluar la frecuencia de hemorragias postoperatorias en pacientes que toman Apixabán o Dabigatrán en cirugías dentales mayores o menores hasta 7 días después.

SECUNDARIO (O2):

- Determinar la seguridad de la suspensión o no de Apixabán en comparación con Dabigatrán, antes de una cirugía oral, con respecto a los resultados hemorrágicos.

8. MATERIAL y MÉTODO

Entre octubre de 2022 y mayo de 2023 se realizó esta revisión sistemática como proyecto final de carrera de la Facultad de Odontología de la Universidad Europea de Valencia.

La metodología de esta revisión sistemática sigue las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items Systematic review and Meta-Analyses) (21), como se muestra en la tabla 8 en anexos.

8.1 Identificación de la pregunta PICO

La pregunta de investigación se formuló siguiendo la estructura de PICO:

- **P (Población):** Hombres y mujeres con edad mayor de 18 años que toman los nuevos anticoagulantes orales.
- **I (Intervención):** Apixabán (inhibidor directo del factor Xa)
- **C (Comparación):** Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina)
- **O (Resultados):**
 - **O1 (Objetivo Principal):** Menor riesgo de sangrado postoperatorio en relación a las cirugías mayores o menores hasta 7 días después de la intervención.
 - **O2 (Objetivo Secundario):** Seguridad de la suspensión o no del fármaco, antes de una cirugía oral, con respecto a los resultados hemorrágicos.

La presente revisión sistemática pretende responder a la siguiente pregunta de investigación: En hombres y mujeres con edad mayor de 18 años que toman los nuevos anticoagulantes orales, ¿ el uso de Apixabán presenta menor riesgo de sangrado postoperatorio en cirugías mayores o menores en odontología en comparación con Dabigatrán hasta 7 días después de la intervención ?

8.2 Criterios de elegibilidad

8.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Estudios en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con NOAC.
- Estudios con pacientes sometidos a cirugía oral mayor o menor.
- Artículos que valoran el sangrado postoperatorio después de una cirugía oral.
- Estudios que van desde el año 2012 hasta la actualidad.
- Idioma: inglés, español o italiano.
- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes (prospectivos y retrospectivos), estudios en vivo y estudios transversales.

8.2.2 Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas y meta-análisis, estudios experimentales y a propósito de un caso.
- Estudios sobre animales.
- Estudios en pacientes bajo tratamiento anticoagulante con otro medicamento que no fuera exclusivamente Dabigatrán o Apixabán.

8.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda

Se realizaron búsquedas electrónicas en tres bases de datos MEDLINE (PubMed), Web of Science y Scopus- en busca de artículos que analizaran la hemorragia postoperatoria y los peligros de estos nuevos medicamentos cuando son utilizados por pacientes que reciben NOACs como Dabigatrán o Apixabán desde enero del año 2012 hasta mayo del año 2023.

Se utilizaron en las tres bases de datos las siguientes palabras clave: “New oral anticoagulants”, “noac”, “doac”, “direct oral anticoagulants”, “oral anticoagulation therapy”, “Factor Xa Inhibitors”, “Apixaban”, “Antithrombins”, “Dabigatrán”, “Dentistry”, “Oral Hemorrhage”, “bleeding”, “Postoperative bleeding risk”, “Oral surgery”, “Interruption bleeding” combinados con los operadores booleanos *AND* y *OR*. Filtros: Desde enero del año 2012 hasta mayo del año 2023.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: ("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy") AND (((("Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms]) OR (Apixaban)) OR (("Antithrombins"[MeSH Terms]) OR (Dabigatran))) AND ((Dentistry[MeSH Terms]) AND ((oral hemorrhage[MeSH Terms]) OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption")))

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: (TITLE-ABS-KEY ("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Factor Xa Inhibitors" OR (apixaban))) OR (TITLE-ABS-KEY ("Antithrombins" OR (dabigatran)))) AND (ALL (((dentistry) AND ("oral hemorrhage" OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption"))))) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")))

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: (ALL=("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy")) AND ((ALL=(("Factor Xa Inhibitors") OR (Apixaban)))

OR ALL=(("Antithrombins") OR (Dabigatran))) AND (ALL=(((Dentistry) AND ((oral hemorrhage) OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption")))))

En la tabla 7 en Anexos se muestra el resumen de la búsqueda realizada de cada una de las bases de datos consultadas con los filtros utilizados y las fechas en que se realizaron.

Para completar la búsqueda electrónica, se realizó una "búsqueda de referencias cruzadas" consultando las referencias de los artículos elegidos.

8.4 Proceso de selección de los estudios

Tras elegir las investigaciones de cada base de datos, se eliminaron los artículos duplicados de los estudios que se incluyeron mediante la herramienta Mendeley.

Dos examinadores (S.A.D., M.P.L.G.), evaluaron los artículos de acuerdo con los requisitos de elegibilidad.

La organización de la estrategia de búsqueda constó de tres etapas.

En la primera se examinaron los títulos de los estudios para determinar si cumplían los requisitos y en la segunda se examinaron los resúmenes de las publicaciones que habían superado la primera etapa.

Una vez eliminados los artículos que no cumplían los requisitos, se evaluó el texto completo.

Los artículos necesarios para este proyecto se obtuvieron tras estos procesos de filtrado.

Los revisores se reunían y discutían cuando tenían diferencias de opinión durante el proceso de evaluación de los estudios.

Para evaluar cuánto acuerdo había en la decisión de incluir los estudios, se calculó el grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales por k-statistics (Cohen kappa test).

8.5 Extracción de los datos

Para cada uno de los estudios que se incluyeron, se recopilaron los siguientes datos: estudios realizados entre enero del año 2012 y mayo del año 2023; tipo de estudio (ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y estudios in vivo); mínimo 10 pacientes por estudio; edad (a partir de 18 años); sexo (hombres y mujeres); que toman medicaciones (Apixabán o Dabigatrán); sometidos a cirugías dentales (mayores: extracciones simples de más de 3 dientes a la vez o extracciones complejas / menores: exodoncias simples hasta 3 dientes); y analizamos la hemorragia oral postoperatoria (sangrado hasta 7 días después del tratamiento)

Variable PRINCIPAL

- Frecuencia de hemorragias postoperatorias: medidas mediante el uso de una escala semicuantitativa, clasificados según la intervención postoperatoria:

1. Ausencia: no hay hemorragia.
2. Leve: sangrado menor, hemorragia controlada solo por gasas, coagulación sanguínea excesiva en el alveolo, sin necesidad de tratamiento o hemostasia conseguida mediante compresión de la herida durante más de 30 minutos con gasas, hemorragia controlada sin medidas hemostáticas adicionales.
3. Moderada: sangrado no mayor clínicamente relevante, hemorragia controlado por más agentes hemostáticos, hemorragia clínicamente significativa y supurante, con hemostasia conseguida mediante compresión simple o hemorragia que requiere tratamiento distinto de la compresión de la herida, como la aplicación de una férula de compresión y/o coagulación con electrotomo, supuración o hemorragia marcada persistiendo después de la extracción dental y el paciente hizo una llamada telefónica a nuestro centro o regresó a nuestra instalación expresando preocupación para el sangrado postoperatorio, hemorragia inmediatamente posterior a la extracción, controlada con la colocación de la esponja hemostática, hemorragia controlada con agente hemostático, sutura y enjuague bucal con ácido tranexámico.
4. Severa: sangrado requirió hospitalización.

Se valora cualquier tipo de hemorragia que se produjera inmediatamente después de los procedimientos quirúrgicos o hasta 7 días después y se basa en la necesidad de operaciones quirúrgicas y no quirúrgicas adicionales o de revisión de la herida.

Variable SECUNDARIA

- Determinar la seguridad de la suspensión o no de los NOACs antes una cirugía dental: mediante el análisis de los resultados hemorrágicos post cirugía dental.

8.6 Valoración de la calidad

Dos revisores (S.A.D., M.P.L.G) evaluaron la calidad de los estudios incluidos utilizando las directrices proporcionadas por la herramienta CASPe (22) que consta de 11 preguntas a las que hay que responder y algunas de ellas son eliminatorias.

El grado de acuerdo inter-examinador de la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (23).

8.7 Síntesis de datos

La información de cada uno de los artículos elegidos se pondrá en diversas tablas con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios.

Los pacientes se agruparán según el tipo de anticoagulante y según el tipo de intervención, si fue menor o mayor.

A partir de aquí, se analizará el sangrado postoperatorio y la suspensión del fármaco antes del tratamiento para alcanzar los objetivos predeterminados; los resultados de los estudios se presentarán en formato descriptivo y cuando sea posible para las variables numéricas se calcularán medias globales.

8.8 Análisis estadístico one-way ANOVA

Hemos utilizado el análisis de varianza one-way ANOVA (24) para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tomados en consideración con respecto a la incidencia de hemorragias comparando las medias de los grupos en análisis.

Pasos básicos:

- Plantear las hipótesis: Establecer una hipótesis nula que dice que no hay diferencias significativas entre las medias de los grupos, y una hipótesis alternativa que sugiere que al menos una de las medias es diferente.
- Recopilar los datos: Reúnir los datos necesarios, incluyendo una variable de interés que sea continua y una variable categórica que defina los grupos.
- Calcular estadísticas: Calcular la variabilidad total en los datos (suma de cuadrados total), la variabilidad explicada por las diferencias entre los grupos (suma de cuadrados entre grupos) y la variabilidad no explicada por esas diferencias (suma de cuadrados dentro de grupos).
- Analizar los resultados: Comparar los cuadrados medios entre grupos y dentro de grupos para obtener un valor estadístico F. Si el valor de F es grande y el valor P asociado es menor que el umbral predefinido: 0.05, se concluye que hay diferencias significativas entre al menos dos grupos.

El análisis muestra que el valor P es de 0,69 y para que hubiera una diferencia significativa, tendría que ser inferior a 0,05, entonces no hay diferencia

significativa entre los dos fármacos.

9. RESULTADOS

9.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 115 artículos en el proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=15), SCOPUS (n=63) y la Web of Science (n=37).

De estas publicaciones, 15 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por duplicados, títulos y resúmenes.

Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo.

Como resultado, 7 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Imagen 4).

La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión por título) se presenta en la tabla 3.

El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,75 (títulos y resúmenes) y 1.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo bueno, respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (23).

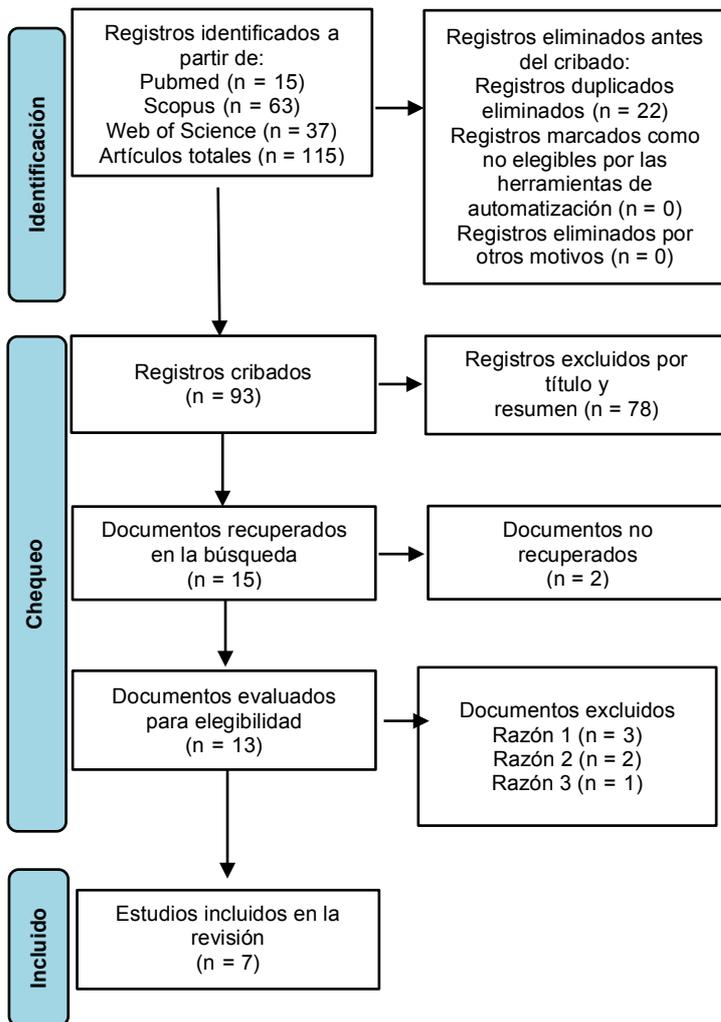


Imagen 4. Diagrama de flujo de búsqueda PRISMA (21) y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 3. Artículos y motivación de exclusión de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Ryan T. Rubino DMD , Dolph R. Dawson III DMD, MS, MPH , Richard J. Kryscio PhD , Mohanad Al-Sabbagh DDS, MS , Craig S. Miller DMD, MS 2019	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol	1. No especifica el fármaco utilizado
Fatih Cabbar, Ayça Turer Cabbar, Kahraman Cosansu, Elif Ijlal Cekirdekci 2019	<i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i>	1. No especifica el fármaco utilizado
Nadia Cocero, DDS, Michele Basso, DDS, Simona Grosso, DDS, Stefano Carossa, MD 2019	<i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i>	1. No especifica el fármaco utilizado
Tony Kim, Matthew Finkelman, Bhavik Desai, Arwa Farag 2021	Oral Diseases	2. No especifica el fármaco analizado en identificar la hemorragia
Hassona, Y., Malamos, D., Shaqman, M., Baqain, Z., Scully, C. 2018	Oral Diseases	3. No evalúa la hemorragia postoperatoria
Müller, Martin, Schlittler, Fabian, Schaller, Benoit, Nagler, Michael, Exadaktylos, Aristomenis K., Sauter, Thomas C. 2019	Clinical Oral Investigations	2. No especifica el fármaco analizado en identificar la hemorragia

9.2 Análisis de las características de los estudios revisados

Los artículos seleccionados para esta revisión sistemática son 7, de los cuales 6 son estudios de cohortes y uno es un estudio multicéntrico transversal.

El rango de año de publicación es enero del año 2012 hasta mayo del año 2023.

La muestra total de pacientes examinados que toman Apixabán es 122 y Dabigatrán es 162, entre mujeres y hombres de edad superior a los 18 años y todos se han sometidos a un tratamiento dental de exodoncia de uno o más dientes, con seguimiento desde 1 hasta 7 días.

Además, todos los estudios analizan el sangrado postoperatorio pero no todos indican la suspensión o no de los NOACs antes de la cirugía .

La tabla 4 resume las características generales de cada estudio.

Tabla 4. Resumen con las características generales de cada estudio.

/ : no hay información en el artículo

Autor. Año	Tipo de estudio	Número de pacientes total	Edad media de la muestra analizada en años	Número de pacientes, por cada fármaco, en la muestra analizada	Tratamiento dental y seguimiento en días
Brennan, Y., Gu, Y., Schifter, M., Crowther, H., Favaloro, E. J., Curnow, J. 2020 (25)	Estudio prospectivo, de cohortes	107	73	41:Apixabán 15:Dabigatrán	Extracciones dentales de < 4 dientes contiguos Seguimiento 2/7 días
Caliskan, M., Tükel, H.-C, Benlidayi, M.-E., Deniz, A. 2017 (26)	Estudio de cohortes	84	57	21:Apixabán 17:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1 diente Seguimiento 7 días
Hiroshi, I., Natsuko, S. Y., Yutaka, I., Masayori, S., Hiroyuki, N., Hirohisa, I. 2022 (27)	Estudio transversal multicéntrico	145	69	94:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1/3 dientes Seguimiento 7 días
Inokoshi, M., Kubota, K., Yamaga, E., Ueda, K., Minakuchi, S. 2021 (28)	Estudio retrospectivo de cohortes	232	80	44:Apixabán 18:Dabigatrán	Extracciones dentales desde 1 hasta 5 dientes Seguimiento 7 días
Johnston, S. 2015 (29)	Estudio retrospectivo de cohortes	95	64	13:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1 diente Seguimiento /
Lababidi, E., Breik, O., Savage, J., Engelbrecht, H., Kumar, R., Crossley, C. W. 2018 (30)	Estudio de cohortes controlado y retrospectivo	93	72	14:Apixabán 3:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1 o más dientes Seguimiento 7 días

Miller, S.G., Miller, C.S. 2018 (31)	Estudio retrospectivo de cohortes	12	70	2:Apixabán 2:Dabigatrán	Extracciones dentales desde 1 hasta 11 dientes Seguimiento /
---	-----------------------------------	----	----	----------------------------	--

9.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgos de sesgo

Los estudios de cohorte y el estudio transversal fueron sometidos a un análisis de la calidad según la guía CASPe (22) tabla 7; los estudios resultaron de calidad aceptable porque tuvieron una respuesta positiva a las tres primeras preguntas que son excluyentes.

El valor k (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue calculado según la escala de Landis & Koch (23).

Tabla 7. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales según la guía CASPe (22).

 : si,  : no está mencionado en el artículo,  :no

	Brennan, Y. y cols. 2020 (25)	Caliskan, M. Y cols. 2017 (26)	Hiroshi, I. Y cols. 2022 (27)	I nokoshi, M. Y cols. 2021 (28)	Johnston, S. 2015 (29)	Lababidi, E. Y cols. 2018 (30)	Miller, S.G., 2018 (31)
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?							
2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?							
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles							

sesgos?							
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	●	●	●	●	●	●	●
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	●	●	●	●	●	●	●
6. ¿Cuál es la precisión de los resultados?	●	●	?	●	●	●	●
7. ¿Te parecen creíbles los resultados?	●	●	●	●	●	●	●
8. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	●	●	●	●	●	●	●
9. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	●	●	●	●	●	●	●
10. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	●	●	●	●	●	●	●

9.4 Síntesis de los resultados

Las tablas 5 y 6 resumen los datos obtenidos tras el análisis de los artículos incluidos en esta revisión sistemática.

La frecuencia de hemorragias postoperatorias se ha medido mediante el uso de una una escala semicuantitativa tomando como punto de partida el artículo de Caliskan M. y cols. (26) y clasificando los pacientes analizados en los distintos artículos en cada categoría según el sangrado y la intervención postoperatoria con hemostáticos locales:

1. Ausencia: no hay hemorragia (25 – 31).
2. Leve: sangrado menor (25, 28), hemorragia controlada solo por gasas (26), coagulación sanguínea excesiva en el alveolo, sin necesidad de tratamiento o hemostasia conseguida mediante compresión de la herida durante más de 30 minutos con gasas (27), hemorragia controlada sin medidas hemostáticas adicionales (29).
3. Moderada: sangrado no mayor clínicamente relevante (25), hemorragia controlado por más agentes hemostáticos (26), hemorragia clínicamente significativa y supurante o hemorragia que requiere tratamiento distinto de la compresión de la herida, como la aplicación de una férula de compresión y/o coagulación con electrotomo (27), supuración o hemorragia marcada persistiendo después de la extracción dental y el paciente hizo una llamada telefónica a nuestro centro o regresó a nuestra instalación expresando preocupación para el sangrado postoperatorio (28), hemorragia inmediatamente posterior a la extracción, controlada con la colocación de la esponja hemostática (29), hemorragia controlada con agente hemostático, sutura y enjuague bucal con ácido tranexámico (30).
4. Severa: sangrado requirió hospitalización (25 – 31).

En las imágenes 5, 6 y 7 los gráficos muestran que Apixabán tiene un sangrado ausente en el 76% de los casos, mientras que Dabigatrán en el 90%, el sangrado leve y moderado son mayores en pacientes que toman Apixabán.

Todavía, el análisis de varianza one-way ANOVA (24), hecho exclusivamente con la muestra de pacientes de los estudios analizados en

tratamiento con Dabigatrán y Apixabán, para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tomados en consideración con respecto a la incidencia de hemorragias, muestra que el valor P es de 0,69 y para que hubiera una diferencia significativa, tendría que ser inferior a 0,05. Se necesitan más investigaciones con un mayor número de pacientes para alcanzar una significación estadística (25 - 31).

Sólo en los artículos de Miller S.G. y cols. (31) y Johnston, S. (29) se suspendió el fármaco DOACs 1 ó 2 días antes del tratamiento dental.

En el artículo de Miller S.G. y cols. (31) se suspendió el fármaco en dos casos concretos de exodoncias múltiples, todavía los proveedores no fueron coherentes a la hora de aplicar un protocolo regular; en el artículo de Johnston, S. (29) los casos en que se suspendió el DOACs fueron los casos en que, después del tratamiento dental, se obtuvo sangrado leve/moderado.

En todos los demás artículos no se suspendieron los NOACs y no se recomienda suspender el tratamiento farmacológico principalmente para tratamientos dentales menores.

Se necesita más investigación para determinar el período ideal de cesación para pacientes que requieren un tratamiento dental.

Tabla 5. Resumen con las características de sangrado post exodoncia en pacientes que toman Apixabán.

/ : no hay información

Apixabán	Tipo de cirugía y muestra	Sangrado post tratamiento dental	Suspensión del fármaco antes del tratamiento
Brennan, Y., Gu, Y., Schifter, M., Crowther, H., Favalaro, E. J., Curnow, J. 2020 (25)	Exodoncia < de 4 dientes: 41 pacientes	Ausente: 25 pacientes (41%) Leve: 14 pacientes (34%) Moderada: 2 paciente (5%) Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado
Caliskan, M., Tükel, H.-C., Benlidayi, M.-E., Deniz, A. 2017 (26)	Exodoncia de 1 diente: 21 pacientes	Ausente: 17 pacientes (81%) Leve: 2 pacientes (9,5%) Moderada: 2 pacientes (9,5%) Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado en procedimientos de bajo riesgo
Hiroshi, I., Natsuko, S. Y., Yutaka, I., Masayori, S., Hiroyuki, N., Hirohisa, I. 2022 (27)	/	/	/
Inokoshi, M., Kubota, K., Yamaga, E., Ueda, K., Minakuchi, S. 2021 (28)	Exodoncia desde 1 hasta 5 dientes: 44 pacientes	Ausente: 36 pacientes (81,4%) Leve: 0 pacientes Moderada: 8 pacientes (18.2%) Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado
Johnston, S. 2015 (29)	/	/	/
Lababidi, E., Breik, O., Savage, J., Engelbrecht, H., Kumar, R., Crossley, C. W. 2018 (30)	Exodoncia de 1 o más dientes: 14 pacientes	Ausente: 13 pacientes (92,86%) Leve: 0 pacientes Moderada: 1 paciente (7,14%) Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado
Miller, S.G., Miller, C.S. 2018 (31)	Exodoncia desde 1 hasta 11 dientes: 2 pacientes	Ausente: 2 pacientes (100%) Leve: 0 pacientes Moderada: 0 pacientes Severa: 0 pacientes	Número de días en que se suspendió: 2 con exodoncia de 11 dientes

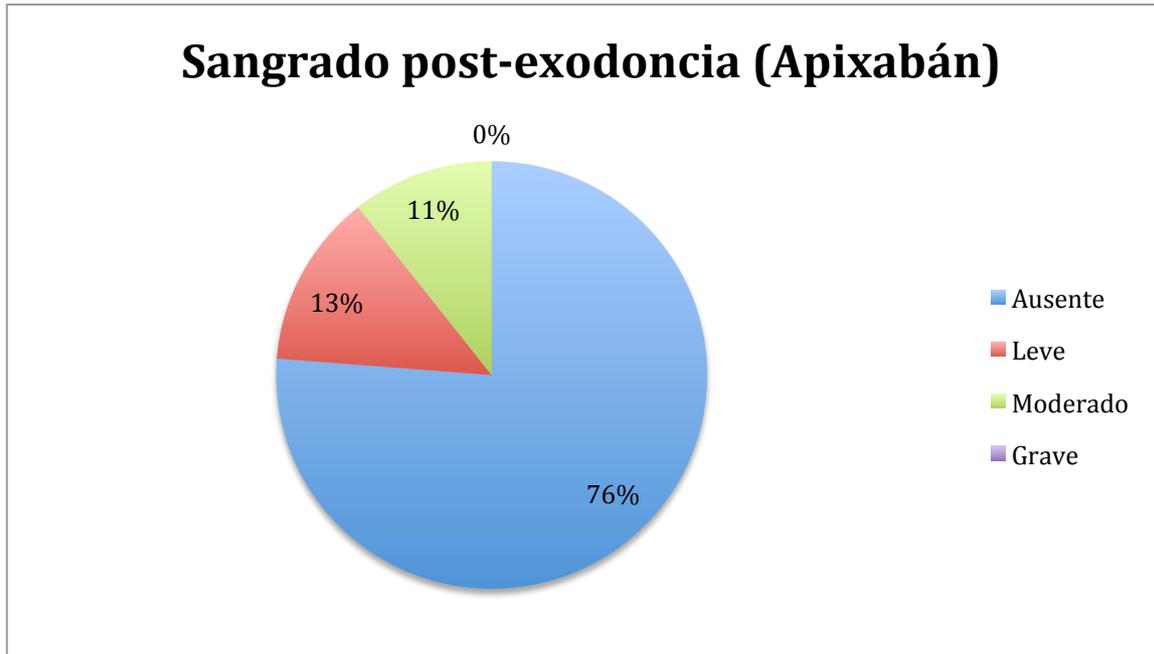


Imagen 5. Gráfico de sectores de la hemorragia postextracción en pacientes que toman Apixában

Tabla 6. Resumen con las características de sangrado postexodoncia en pacientes que toman Dabigatrán.

/: no hay información

Dabigatrán	Tipo de cirugía y muestra	Hemorragia post tratamiento dental	Suspensión del fármaco antes del tratamiento
Brennan, Y., Gu, Y., Schiffer, M., Crowther, H., Favalaro, E. J., Curnow, J. 2020 (25)	Exodoncia < de 4 dientes: 15 pacientes	Ausente: 11 pacientes (73%) Leve: 3 pacientes (20%) Moderada: 1 paciente (7%) Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado
Caliskan, M., Tükel, H.-C., Benlidayi, M.-E., Deniz, A. 2017 (26)	Exodoncia de 1 diente: 17 pacientes	Ausente: 15 pacientes (88,2%) Leve: 1 paciente (5,9%) Moderada: 1 paciente (5,9%) Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado en procedimientos de bajo riesgo
Hiroshi, I., Natsuko, S. Y., Yutaka, I., Masayori, S., Hiroyuki, N., Hirohisa, I. 2022 (27)	Exodoncia desde 1 hasta 3 dientes: 94 pacientes	Ausente: 88 pacientes (93,6%) Leve: 3 pacientes (3,2%) Moderada: 3 pacientes (3,2%) Severa: 0 pacientes	NO
Inokoshi, M., Kubota, K., Yamaga, E., Ueda, K., Minakuchi, S. 2021 (28)	Exodoncia desde 1 hasta 5 dientes: 18 pacientes	Ausente: 18 pacientes (100%) Leve: 0 pacientes Moderada: 0 pacientes Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado
Johnston, S. 2015 (29)	Exodoncia de 1 diente: 13 pacientes	Ausente: 9 pacientes (69,2%) Leve: 1 paciente (7,7%) Moderada: 3 pacientes (23,1%) Severa: 0 pacientes	Número de días en que se suspendió: 2
Lababidi, E., Breik, O., Savage, J., Engelbrecht, H., Kumar, R., Crossley, C. W. 2018 (30)	Exodoncia de 1 ó más dientes: 3 pacientes	Ausente: 3 pacientes (100%) Leve: 0 pacientes Moderada: 0 pacientes Severa: 0 pacientes	NO, no está recomendado
Miller, S.G., Miller, C.S. 2018 (31)	Exodoncia de 2 a 4 dientes: 2 pacientes	Ausente: 2 pacientes (100%) Leve: 0 pacientes Moderada: 0 pacientes Severa: 0 pacientes	Número de días en que se suspendió: 1 con exodoncia de 2 dientes

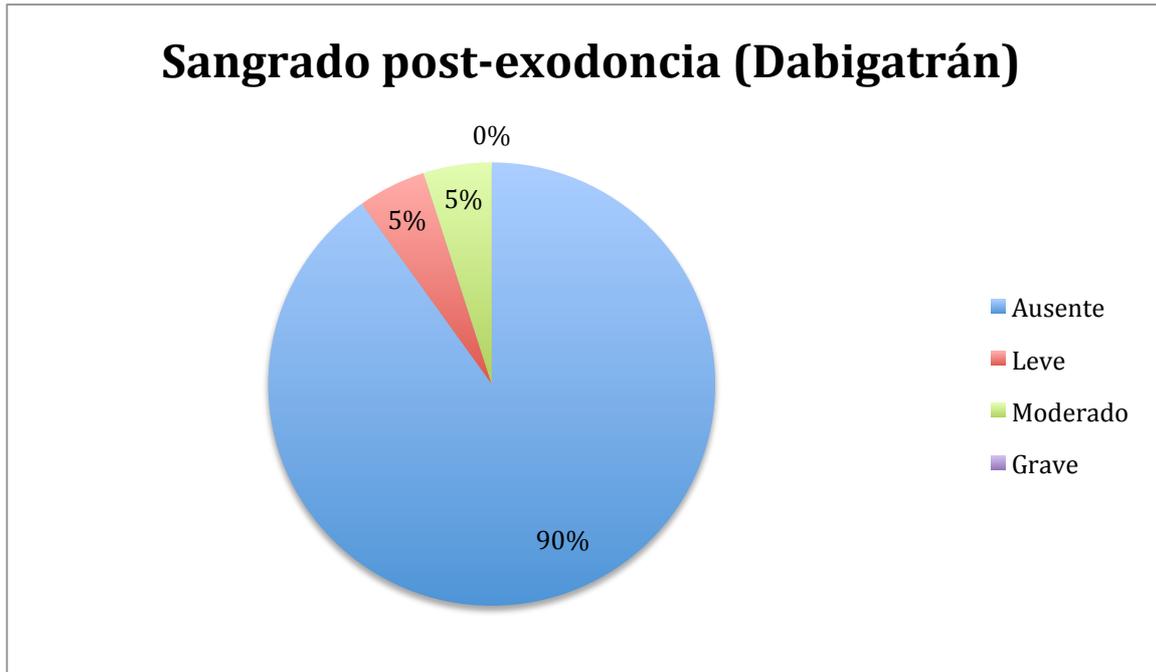


Imagen 6. Gráfico de sectores de la hemorragia postextracción en pacientes que toman Dabigatrán

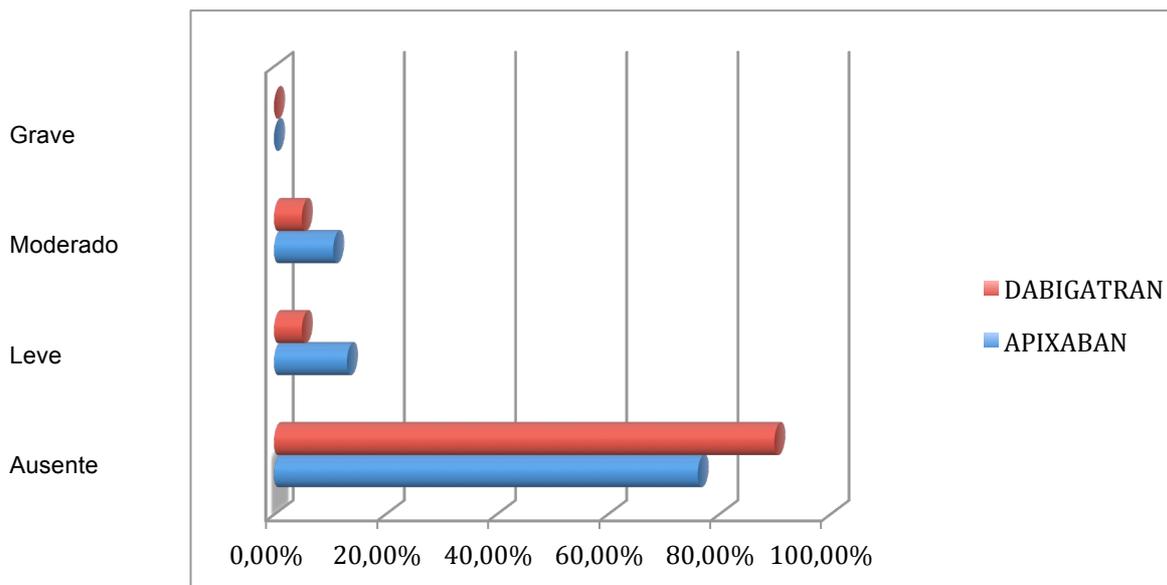


Imagen 7. Diagrama de barras sobre hemorragias tras extracciones dentales en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante (Dabigatrán frente Apixabán). Sin diferencias estadísticas según el análisis de varianza one-way ANOVA (24): ($p > 0,05$).

10. DISCUSIÓN

10.1 Discusión

La hemorragia postoperatoria es un acontecimiento frecuente que puede ocurrir en cualquier paciente, pero especialmente en los que toman anticoagulantes orales.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular corren especial riesgo de hemorragia postoperatoria, incluida la hemorragia dental.

Apixabán y Dabigatrán han sido aprobados para la prevención del ictus en estos pacientes, pero a pesar de ello, su uso puede aumentar el riesgo de hemorragia (32).

Sin embargo, cuál de estos dos fármacos tiene un mayor efecto sobre la hemorragia postoperatoria dental sigue siendo objeto de debate.

Apixabán y Dabigatrán son dos inhibidores directos respectivamente del factor Xa y respectivamente la trombina usados para prevenir la embolia o la trombosis venosa profunda (4).

El objetivo del presente trabajo fue comparar la hemorragia postextracción dental entre los pacientes que tomaban Apixabán frente a los que tomaban Dabigatrán.

Los resultados resumidos en las tablas 5 y 6 y los gráficos 5, 6 y 7, muestran que Apixabán se asocia a una mayor hemorragia post-tratamiento (24%) que Dabigatrán (10%), posiblemente debido a su semivida más corta.

En el presente trabajo, sobre el análisis de la incidencia de hemorragias entre los diversos trabajos examinados, se utilizó el análisis de varianza one-way ANOVA (24), para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias, todavía no mostró diferencias significativas entre los diversos grupos tomados en consideración con respecto a la incidencia de hemorragias evaluada en una escala semicuantitativa (leve, moderada o grave).

Para que hubiera una diferencia significativa, el valor P tendría que ser inferior a 0,05; en este caso, el valor P es de 0,69.

Teniendo en cuenta la muestra relativamente pequeña de casos considerados, no hay evidencia estadísticamente significativa de mayor o menor sangrado en los grupos considerados; la evidencia disponible en la actualidad sigue siendo insuficiente para determinar si Apixabán o Dabigatrán es el fármaco más adecuado en caso de extracción dental (25 – 31).

Apixabán es más selectivo para el factor Xa que Dabigatrán, que es más selectivo para la trombina. Esto significa que Apixabán inhibe la formación de trombina a partir del factor Xa, mientras que Dabigatrán inhibe directamente la trombina (4).

El mecanismo de acción de Apixabán y Dabigatrán también afecta a su semivida en la sangre.

Apixabán tiene una semivida media de 12 horas, mientras que Dabigatrán tiene una semivida más larga, de unas 14-17 horas.

Esto puede explicar por qué los pacientes que toman Apixabán tienen una mayor tasa de hemorragias tras la extracción que los pacientes que toman Dabigatrán (5, 13).

En el estudio del 2019 de Martin Müller y cols. se presentan los resultados sobre pacientes anticoagulados durante la extracción de muelas del juicio.

Los autores de la investigación descubrieron que los pacientes con tratamiento anticoagulante NOAC presentaban más casos de hemorragia retardada y requerían cirugía con más frecuencia que los que no recibían anticoagulantes.

Además no hubo diferencias significativas entre los distintos tipos de anticoagulantes utilizados.

La mayor edad de los pacientes anticoagulados puede explicar la mayor frecuencia de hemorragias tardías.

No se pudo identificar ninguna causa fisiopatológica subyacente de estos acontecimientos.

El artículo sugiere que los clínicos que tratan a pacientes anticoagulados deben estar informados sobre las complicaciones hemorrágicas y la estratificación individual del riesgo de los pacientes.

Por último, se indica la necesidad de seguir investigando para confirmar los hallazgos (33).

En otro estudio de Takahiro Yagyu y cols. del 2017 se presentan los resultados sobre los riesgos de hemorragia postextracción en pacientes que toman anticoagulantes, concretamente Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán.

La muestra de 541 pacientes se sometió a un total de 1196 extracciones dentales, de las cuales el 6% incluía anticoagulantes DOAC, el 8,3% anticoagulantes VKA y el 85,6% no incluía anticoagulantes.

El riesgo de hemorragia postextracción fue del 0,9% para las extracciones sin anticoagulante, del 10,4% para las realizadas con DOAC y del 12% para las realizadas con VKA.

La edad avanzada, el uso de hemostáticos locales y el tratamiento con anticoagulantes se identificaron como factores de riesgo de hemorragia postextracción.

Por último, las puntuaciones demostraron una capacidad baja, moderada y media para predecir la hemorragia postextracción en los pacientes que tomaban anticoagulantes (34).

En un estudio publicado en 2019 por Doganay O. y cols. se analiza la nueva generación de agentes anticoagulantes orales (NOACs) y su uso en el tratamiento odontológico.

Estos fármacos son de acción rápida, tienen una semivida corta, interactúan poco con otros medicamentos o alimentos y no requieren pruebas de laboratorio.

El artículo resume las características de Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán, tres NOACs.

La principal desventaja de los NOACs es la falta de un antídoto fácilmente disponible para revertir el efecto del fármaco.

El artículo también aborda el tratamiento odontológico adecuado de los pacientes que utilizan anticoagulantes orales, incluida la evaluación del riesgo de hemorragia, la consideración del nivel de INR del paciente y el uso de precauciones hemostáticas locales durante los procedimientos dentales.

En general, el artículo afirma que los procedimientos dentales pueden realizarse a menudo en pacientes que toman anticoagulantes orales con las precauciones adecuadas y sin interrumpir la medicación (35).

La revisión de S. Johnston del 2016 analiza la importancia de disponer de directrices para el tratamiento odontológico de los pacientes que toman fármacos anticoagulantes orales directos (DOAC), como Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán.

Sin embargo, la revisión de la literatura sobre este tema reveló una baja calidad de las pruebas disponibles, incluidas revisiones y documentos de directrices basados en la opinión de expertos.

No se encontraron estudios clínicos originales ni revisiones sistemáticas sobre el tratamiento dental de los pacientes que toman DOAC.

Además, no se encontraron diferencias significativas entre Dabigatrán y la Warfarina en la prevención de la hemorragia perioperatoria.

Las recomendaciones actuales se basan principalmente en la opinión de expertos y se necesitan más estudios clínicos para establecer directrices basadas en la evidencia. (36).

En cualquier caso, antes de que un paciente se someta a una extracción dental tomando un anticoagulante oral, es importante valorar el riesgo de sangrado y planificar el manejo de la anticoagulación.

Sin embargo, ambos anticoagulantes parecen influir menos en la hemorragia posterior a la extracción dental que la interrupción del anticoagulante.

Por lo tanto, la decisión de interrumpir o seguir tomando el anticoagulante antes de una extracción dental debe evaluarse siempre en función del riesgo individual de trombosis y hemorragia.

En caso necesario, el dentista también puede considerar el uso de medidas hemostáticas locales, como la sutura atraumática, la terapia con láser, la administración de ácido tranexámico, la aplicación de gasas o una reducción de la dosis de anticoagulante, la suspensión del fármaco, en cirugías menores, no está aconsejada (25 - 31).

10.2 Limitaciones

En esta revisión sistemática los estudios analizados son casi todos de cohorte y tienen menor validez que los ensayos clínicos aleatorizados.

El tema investigado puede estar influenciado por la constancia que los pacientes han tenido en tomar el fármaco que no está especificado en todos los estudios analizados y que, a juicio de los autores, es importante a la hora de hacer una comparación entre varios estudios.

Además la forma de medir el sangrado fue considerada como una de las limitaciones de la presente revisión ya que el método de medición de la hemorragia postexodoncia no fue idéntico en todos los estudios.

10.3 Futuras líneas de investigación

Para conseguir conclusiones científicamente significativas sobre el tema tratado, la futura investigación debería incluir estudios que utilicen el mismo método de medición de la hemorragia postexodoncia y también el mismo protocolo de tratamiento postoperatorio.

Además, los investigadores deberían proporcionar informaciones más detalladas sobre las pautas y la posible suspensión de los fármacos.

11. CONCLUSIONES

Conclusión principal:

Las pruebas actuales han proporcionado resultados inciertos sobre la hemorragia tras una extracción dental en pacientes que toman Apixabán frente a los que toman Dabigatrán, y actualmente no es posible determinar con certeza cuál de los dos fármacos se asocia a un mayor o menor riesgo de hemorragia.

Un tratamiento individualizado y la adopción de medidas preventivas pueden minimizar el riesgo de hemorragia tras una extracción dental en pacientes que toman nuevos anticoagulantes orales.

Conclusión secundaria:

En general, la mayoría de los estudios indican que la continuación de los NOACs, durante una extracción dental menor, es segura, tanto para Apixabán como para Dabigatrán, y se asocia a un bajo riesgo de hemorragia, a menos que existan otras contraindicaciones médicas o factores de riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Suspenderlos antes de una extracción dental puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos, ya que estos fármacos tienen un efecto anticoagulante a largo plazo.

Sin embargo, la decisión de continuar o suspender los NOACs debe tomarse caso por caso, en colaboración entre el paciente, el médico prescriptor y el dentista que realizará la extracción.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Di Minno MN., Russolillo A., Di Minno A., Camera M., Parolari A., Tremoli E. Direct anticoagulant drugs to overcome limitations of vitamin K antagonists. A critical appraisal of data in atrial fibrillation patients. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18(1):9-23.
2. Fontana P., Robert-Ebadi H., Bounameaux H., Boehlen F. Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly*. 2016;10:146.
3. Lanau N., Mareque J., Giner L., Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent*. 2017;1;9(11):e1346-e1354.
4. Kearon C., Akl EA., Comerota AJ., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber SZ., Nelson ME., Wells PS., Gould MK., Dentali F., Crowther M., Kahn SR., Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;10:1378.
5. De Caterina R., Procopio A., Lopez Sendon JL., Raev D., Mehta SR., Opolski G., Oldgren J., Steg PG., Hohnloser SH., Lip GYH., Kimura T., Kleine E., ten Berg JM., Bhatt DL., Miede C., Nordaby M., Cannon CP., on behalf of the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators, Comparison of Dabigatran Plus a P2Y12 Inhibitor With Warfarin-Based Triple Therapy Across Body Mass Index in RE-DUAL. *Am J Med*. 2020;133(11):1302-1312.
6. Ersoy İ., Ersoy P., Impact of drug interactions with direct oral anticoagulants on mortality in elderly with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic. *Med Clin*. 2023;160(2):71-77.

7. Furie B., Furie BC., Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med.* 1992;326:800–806.
8. López Farré A., Macaya C., Plaqueta: Fisiología de La Activación y La Inhibición. *Rev Esp Cardiol.* 2013;13(Supl B):2-7.
9. Martínez-Murillo C. “Mecanismos de activación de la coagulación. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(Supl 2):51-58.
10. González Fernández-Tresguerres F., Álvarez Sirvent A., Torres García-Denche J., Fernández-Tresguerres Hernández G. Nuevos anticoagulantes orales: repercusión odontológica. *Cient Dent* 2016;13(2): 139-148.
11. Voukalis C., Lip GY., Shantsila E., Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12:1445.
12. Galgani A., Palleria C., Iannone LF., De Sarro G., Giorgi FS., Maschio M., Russo E. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Frontiers in Neurology.* 2018;9:1067.
13. Luetzgen JM., Bozarth TA., Bozarth JM., Barbera FA., Lam PY., Quan ML., Pinto DJ., Wexler RR., Rendina AR., Knabb RM. In vitro evaluation of apixaban, a novel potent, selective and orally bioavailable factor X inhibitor. *Blood.* 2006;108:Abstract 4130.
14. Bathala MS., Masumoto H., Oguma T., He L., Lowrie C., Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2012;10:1124.
15. You JJ, Singer DE., Howard PA., Lane DA., Eckman MH., Fang MC., Hylek EM., Schulman S., Go AS., Hughes M., Spencer FA., Manning WJ., Halperin JL., Lip GYH. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest*

- 2012;141(2):e531s-e575s.
16. Eikelboom JW., van Ryn J., Reilly P., Hylek EM., Elsaesser A., Glund S., Pollack CV., Weitz J. Dabigatran Reversal With Idarucizumab in Patients With Renal Impairment *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1760–1768.
 17. 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(2):155–161.
 18. Perry DJ., Noakes TJP., Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal.* 2007;203(7):389-93.
 19. 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.
 20. Bensi C., Belli S., Paradiso D., Lomurno G. Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(7):923-932.
 21. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman DG. PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
 22. Cabello JB. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe 2005;Cuaderno I:5-8.
 23. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics.* 1977;33:363–74.
 24. Norton BJ., Strube MJ. Guide for the interpretation of one-way analysis of variance. *Phys Ther.* 1985;65(12):1888-1892.
 25. Brennan Y., Gu Y., Schifter M., Crowther H., Favaloro EJ., Curnow J.

- Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;11-4(2):278-284.
26. Caliskan M., Tükel HC., Benlidayi ME., Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(6):e767-73.
27. Hiroshi I., Natsuko SY., Yutaka I., Masayori S., Hiroyuki N., Hirohisa I. Frequency of hemorrhage after tooth extraction in patients treated with a direct oral anticoagulant: A multicenter cross-sectional study. *PLoS ONE* 2022;17(4):e0266011.
28. Inokoshi M., Kubota K., Yamaga E., Ueda K., Minakuchi S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clinical Oral Investig,* 2021;25(4):2363-2371.
29. Johnston S. A study of the management of patients taking novel oral antiplatelet or direct oral anticoagulant medication undergoing dental surgery in a rural setting. *Dent J,* 2015;3(4):102-110.
30. Lababidi E., Breik O., Savage J., Engelbrecht H., Kumar R., Crossley CW. Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(7):940-46.
31. Miller SG., Miller CS. Direct oral anticoagulants: A retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Dis.* 2018;24:243–248.
32. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016;45:618-630
33. Müller M., Schlittler F., Schaller B., Nagler M., Aristomenis K. Exadaktylos, Thomas C., Sauter. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients: a retrospective study of emergency department consultations. 2019;23:2273–2278

34. Yagyu T., Kawakami M., Ueyama Y., Imada M., Kurihara M., Matsusue Y., Imai Y., Yamamoto K., Kirita T.. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2017; 7:e015952
35. Doganay O., Y.Cesoy T., Alkan A. Management of Patients Using Oral Anticoagulant Agent in Dental Practice. *Bezmialem Science*. 2019;7(3):240-4
36. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016

13. ANEXOS

Tabla 7. Búsqueda avanzada

BASES DE DATOS	BÚSQUEDA	FILTROS	FECHA	ARTICULOS
PubMed	("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy") AND (((("Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms]) OR (Apixaban)) OR (("Antithrombins"[MeSH Terms]) OR (Dabigatran))) AND ((Dentistry[MeSH Terms]) AND ((oral hemorrhage[MeSH Terms]) OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption"))	<i>Desde 2012 hasta la actualidad.</i>	<i>24/12/2022</i>	<i>15</i>

<p>Web of Science</p>	<p>(ALL=("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy")) AND ((ALL=(("Factor Xa Inhibitors") OR (Apixaban)) OR ALL=(("Antithrombins") OR (Dabigatran))) AND ((ALL=(((Dentistry) AND ((oral hemorrhage) OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption")))))</p>		<p>2/1/2023</p>	<p>63</p>
------------------------------	---	--	-----------------	-----------

<p>Scopus</p>	<p>(TITLE-ABS-KEY ("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Factor Xa Inhibitors" OR (apixaban))) OR (TITLE-ABS-KEY ("Antithrombins" OR (dabigatran)))) AND (ALL ((dentistry) AND ("oral hemorrhage" OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption")))) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT"))</p>		<p>2/1/2023</p>	<p>37</p>
----------------------	---	--	-----------------	-----------

Tabla 8. Guía PRISMA (21)

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	5-6
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	20-21
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	22
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	24
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	25-26
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	25-26
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28-29
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	29

	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	30
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	30
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	27, 29, 30
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	/
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	27, 29, 30
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	30
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	/
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	/
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	/
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	/
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	31, 32, 33

	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	33
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	34, 35, 36
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	36, 37
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	38-43
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	38-43
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	/
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	/
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	/
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	/
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	/
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	44-47
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	48
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	48
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	48
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	No requerido

	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	No requerido
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	No requerido
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	No requerido
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	No requerido
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	No requerido

**Risk of postoperative bleeding in dentistry: Apixaban vs. Dabigatran.
A Systematic Review**

Running title: Apixaban vs. Dabigatran in dentistry

Authors: Sofia Actis Dato ¹, Mónica Paula López Galindo ²

¹ Estudiante de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología

² Profesora de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología

Correspondencia
Sofia Actis Dato
Paseo Alameda 7, Valencia 46010, Valencia
Sofia.actis@libero.it

ABSTRACT

INTRODUCTION: Newer oral anticoagulants (NOACs), such as Dabigatran (direct thrombin inhibitor) and Apixaban (factor Xa inhibitor), act directly on the coagulation cascade and are more effective and predictable. In dental treatment, treatment interruption is recommended in major surgeries, but is not necessary in procedures with low bleeding risk. This review aims to determine how often patients taking Apixaban or Dabigatran experience postoperative bleeding after dental surgery within 7 days post-extraction.

MATERIAL AND METHOD: An electronic search of PubMed, Scopus and Web Of Science databases on risk of postoperative bleeding in dentistry in patients taking Apixaban or Dabigatran was conducted until May 2023.

RESULTS: Seven articles were selected for this systematic review, including cohort studies and one multicentre cross-sectional study, published between 2012 and 2023. We analysed 122 patients taking Apixaban and 162 taking Dabigatran, undergoing dental exodontia and with a follow-up of 1-7 days. The studies assessed postoperative bleeding, but not all indicated discontinuation of NOACs prior to surgery. The graphs show that Dabigatran had a 90% freedom from bleeding, while Apixaban had 76%. One-way analysis of variance ANOVA showed no statistically significant difference in the incidence of bleeding between the groups. To obtain statistically significant results, further research with larger numbers of patients is needed.

CONCLUSION: The current evidence is unclear on the risk of bleeding, post tooth extraction, in patients taking Apixaban or Dabigatran. It is safe to continue NOACs for minor extractions unless there are medical contraindications. The decision to discontinue or continue treatment should be individualised and discussed between the patient, physician and dentist.

KEY WORDS: New anticoagulation, Noacs/ Doac, Apixaban, Dabigatran, Dental management, Postoperative bleeding.

INTRODUCTION

To date, warfarin is the best known and most widely used molecule in the field of oral anticoagulants. It is a vitamin K antagonist whose clinical efficacy must be considered in light of certain shortcomings from a practical point of view, starting with the high level of patient compliance required (1). Studies suggest that the management of anticoagulation in oral surgery requires that the patient is precisely controlled prior to any intervention: the INR threshold is between 1.5 and 3.5 (2). In recent years, new oral anticoagulants (NOACs) have been introduced as alternatives to traditional drugs. They act directly on the coagulation cascade. Literature and guidelines indicate that NOACs can be maintained during dental procedures with a lower risk of bleeding compared to warfarin. However, there are few studies comparing the different types of NOACs (3). In particular, only one of the currently marketed NOACs has the possibility of having an antagonist available in case of acute need to suppress the anticoagulant effect (Dabigatran). In this review we tried to find out the different risks of postoperative bleeding according to the drug used, with special reference to the comparison between Dabigatran and Apixaban. The hypothesis of the work is that there may be differences in the risk of bleeding between Dabigatran and Apixaban related to the different mechanism of action of the two drugs. Knowing whether there are differences could also be useful, given the different profiles of the two drugs under consideration in the event of significant bleeding. In fact, Dabigatran, being the only one of the NOACs currently available on the market with an antidote, could also be maintained on the day of oral surgery with a safer profile in case of significant bleeding.

MATERIALS AND METHODS

A systematic review was conducted following the recommendations of the PRISMA (Preferred Reporting Items Systematic review and Meta-Analyses) statement (4), figure 1.

Question PICO:

This systematic review aims to answer the following PICO research question: In men and women over 18 years of age taking the new oral anticoagulants, does the use of Apixaban present a lower risk of postoperative bleeding in major or minor dental surgeries compared to Dabigatran up to 7 days after surgery?

Eligibility criteria:

Inclusion criteria:

- Adult patients over 18 years of age.
- Studies in patients receiving anticoagulation therapy with NOAC.
- Studies in patients undergoing major or minor oral surgery.
- Articles evaluating postoperative bleeding after oral surgery.
- Studies from 2012 to the present.
- Language: English, Spanish or Italian.
- Randomised clinical trials, cohort studies (prospective and retrospective), in vivo studies and cross-sectional studies.

Exclusion criteria:

- Systematic reviews and meta-analyses, experimental and single case studies.
- Animal studies.
- Studies in patients under anticoagulant treatment with a drug other than exclusively Dabigatran or Apixaban.

Information sources and search strategy:

Three databases - MEDLINE (PubMed), Web of Science and Scopus - were searched electronically for articles analysing postoperative bleeding and the dangers of these new drugs when used by patients receiving NOACs such as Dabigatran or Apixaban from 2012 to May 2023. The following keywords were used in the three databases: "New oral anticoagulants", "noac", "doac", "direct oral anticoagulants", "oral anticoagulation therapy", "Factor Xa Inhibitors", "Apixaban", "Antithrombins", "Dabigatran", "Dentistry", "Oral Hemorrhage", "bleeding", "Postoperative bleeding risk", "Oral surgery", "Interruption bleeding" combined with the Boolean operators AND and OR. Filters: From 2012 to May

2023. The search in Pubmed was as follows: ("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy") AND (((("Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms]) OR (Apixaban)) OR (((("Antithrombins"[MeSH Terms]) OR (Dabigatran)))) AND ((Dentistry [MeSH Terms]) AND ((oral haemorrhage [MeSH Terms]) OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption"))).

Study selection process:

Once research was selected from each database, duplicate articles were removed from the included studies using the Mendeley tool. Two reviewers (S.A.D., M.P.L.G.) assessed the articles according to the eligibility requirements. The organisation of the search strategy consisted of three stages. In the first stage, study titles were reviewed for eligibility, and in the second stage, abstracts of publications that had passed the first stage were reviewed. Once the non-compliant articles were removed, the full text was assessed. The degree of agreement regarding the inclusion of potential studies was calculated by k-statistics (Cohen kappa test) for the three screening stages. The articles required for this project were obtained after these filtering processes.

Data extraction:

For each of the studies that were included, the following data were collected: studies conducted between 2012 and May 2023; study type (randomised clinical trials, prospective cohort studies and in vivo studies); minimum 10 patients per study; age (18 years and older); gender (male and female); taking medication (Apixaban or Dabigatran); undergoing dental surgeries (major: simple extractions of more than 3 teeth at a time or complex extractions / minor: simple extractions of up to 3 teeth); and postoperative oral bleeding was analysed (bleeding up to 7 days after treatment).

MAIN Variable :

- Frequency of postoperative bleeding: measured by a semi-quantitative scale, classified according to the postoperative intervention: 1. Absent: No bleeding. 2. Mild: Mild bleeding, bleeding controlled by gauze alone, excessive blood clotting in the socket, no need for treatment or haemostasis achieved by compression of the wound for more than 30 minutes with gauze, bleeding controlled without additional haemostatic measures. 3. Moderate: Clinically relevant non-major bleeding, bleeding controlled with further haemostatic agents, clinically significant bleeding and oozing, with haemostasis achieved by simple compression or bleeding requiring treatment other than wound compression such as application of a compression splint and/or electrotome coagulation, oozing, or persistent marked bleeding after tooth extraction and the patient made a phone call to our centre or returned to our facilities expressing concern about postoperative bleeding, bleeding immediately after extraction, controlled by placement of haemostatic sponge, controlled bleeding with haemostatic agent, suturing and mouthwash with tranexamic acid. 4. Severe: bleeding that required hospitalisation. any type of bleeding occurring immediately after surgical procedures or up to 7 days later is assessed and is based on the need for additional surgical and non-surgical operations or wound revision.

SECONDARY Variable

- Determine the safety of stopping or not stopping NOACs before dental surgery: by analysing bleeding outcomes after dental surgery.

Quality assessment:

A reviewer (SAD) assessed the quality of the included studies using the guidelines provided by the CASPe tool (5) which consists of 11 questions to be answered and some of which are eliminatory.

Data synthesis:

Information from each of the chosen articles will be placed in several tables in order to summarise and compare outcome variables across studies. Patients will be grouped according to the type of anticoagulant and according to the type of intervention, whether minor or major. From here, post-operative bleeding and drug discontinuation prior to treatment will be analysed to reach predetermined targets; study results will be presented in a descriptive format and where possible for numerical variables overall means will be calculated.

RESULTS

The initial search process yielded a total of 115 articles: Medline - PubMed (n=15), SCOPUS (n=63) and Web of Science (n=37). Of these publications, 15 were identified as potentially eligible articles by screening for duplicates, titles and abstracts. The full articles were then retrieved and thoroughly evaluated. As a result, 7 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review. Six articles are cohort studies and one is a multicentre cross-sectional study. The range of publication years is between 2012 and 2023. The total sample of examined patients taking Apixaban is 122 and Dabigatran is 162, among women and men over 18 years of age and all have undergone dental extraction treatment of one or more teeth, with follow-up from 1 to 7 days. In addition, all studies look at postoperative bleeding but not all indicate whether or not NOACs were discontinued prior to surgery (Table I). The cohort studies and the cross-sectional study underwent a quality analysis according to the CASPe guidelines (5); the studies were of acceptable quality for having a positive response to the first three exclusionary questions (table II). The frequency of postoperative bleeding was measured using a semi-quantitative scale classified according to bleeding and postoperative intervention: 1. 2. Mild: mild bleeding, bleeding controlled by gauze alone, excessive blood clotting in the alveolus, no need for treatment or haemostasis achieved by compression of the wound for more than 30 minutes with gauze, bleeding controlled without

additional haemostatic measures. 3. Moderate: clinically relevant non-major bleeding, bleeding controlled with further haemostatic agents, clinically significant and exudative bleeding or bleeding requiring treatment other than wound compression such as application of a compression splint and/or electrotome coagulation, persistent oozing or marked bleeding after tooth extraction and the patient made a telephone call to our centre or returned to our facilities expressing concern about postoperative bleeding, bleeding immediately after extraction, controlled by placement of haemostatic sponge, controlled bleeding with haemostatic agent, suturing and tranexamic acid mouthwash. 4. Severe: bleeding requiring hospitalisation. In figure 2, the graphs show that Apixaban shows no bleeding in 76% of cases, while Dabigatran in 90%, mild and moderate bleeding is higher in patients taking Apixaban. Even so, analysis of variance one-way ANOVA (13), to determine whether there are statistically significant differences between the groups considered with respect to the incidence of bleeding, shows that the P-value is 0.69 and for a significant difference to exist, it would have to be less than 0.05. More research with larger numbers of patients is needed to reach statistical significance. Only in the articles by Miller S.G. et al. (12) and Johnston, S. (10) were DOACs discontinued 1 or 2 days before dental treatment and in specific cases. In all other articles, NOACs were not discontinued and discontinuation of drug treatment is not recommended mainly for minor dental treatment. Further research is needed to determine the ideal withdrawal period for patients requiring dental treatment. (Table III and IV).

DISCUSSION

Postoperative bleeding is a common event in patients taking oral anticoagulants, such as Apixaban and Dabigatran (14). These drugs, used to prevent embolism or deep vein thrombosis, may increase the risk of bleeding, including dental post-extraction bleeding (15). The aim of this study is to compare dental post-extraction bleeding between patients taking Apixaban and

Dabigatran. Apixaban is associated with higher bleeding (24%) compared to Dabigatran (10%). This may be due to the shorter half-life of Apixaban which is 12 hours, while Dabigatran has a longer half-life of about 14-17 hours (16, 17). However, no statistically significant differences were found, through one-way analysis of variance ANOVA (13), between the groups in terms of incidence of bleeding assessed on a semi-quantitative scale (absent, mild, moderate or severe). For there to be a significant difference, in the analysis of variance, the P-value would have to be less than 0.05 and in this case, the P-value is 0.69 (6-12). In the 2019 study by Martin Müller et al. patients taking direct-acting anticoagulants had more late bleeds and more need for surgery compared to non-anticoagulants, with no significant differences between the types of anticoagulants used. It is recommended to assess the individual risk of anticoagulated patients and to be aware of bleeding complications (18). In another 2017 study, results were presented on the risks of post-extraction bleeding in patients taking the new oral anticoagulants, namely Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban. The sample of 541 patients underwent a total of 1196 dental extractions of which 6% included NOACs; the risk of post-extraction bleeding was 10.4% for patients on NOACs (19). The use of oral anticoagulants is desirable in dental treatment, as these drugs are rapid, have little interaction with other drugs or food and do not require laboratory testing. However, the lack of a readily available antidote is a disadvantage. It is suggested to perform dental procedures in patients taking oral anticoagulants with appropriate precautions and without interrupting the medication (20).

Although further clinical studies are needed, it is recommended to assess the risk of bleeding and plan anticoagulation therapy prior to tooth extraction in patients taking oral anticoagulants. The decision to stop or continue anticoagulation should be based on the individual patient's risk, and local haemostatic measures may be considered to block possible post-extraction bleeding. In general, discontinuation is not recommended for minor surgery (6-12). It is important to consider the risk of postoperative bleeding in patients

taking oral anticoagulants such as Apixaban and Dabigatran. Although Apixaban has been found to have a higher risk of bleeding compared to Dabigatran, the choice between the two drugs should be based on the individual risk of thrombosis and bleeding. This systematic review has some limitations, as most of the studies analysed are cohort studies and have less validity than randomised clinical trials. In addition, the constancy of patients taking the drug is not specified in all studies, which is important for comparison between studies. Also, the way post-extraction bleeding was measured was not identical in all studies, which is also considered a limitation. Although it is uncertain whether Apixaban or Dabigatran present an increased risk of bleeding after tooth extraction, it is possible to minimise this risk through preventive measures and personalised treatment with oral anticoagulants. Studies suggest that continuing these drugs during a minor tooth extraction is safe, unless there are other medical factors or contraindications. Discontinuing the use of these drugs prior to extraction may increase the risk of blood clots. Therefore, the decision to continue or discontinue oral anticoagulants should be made on a case-by-case basis, in collaboration between the patient, physician and dentist. For each patient, it is important to assess the individual risk arising from their underlying disease and bleeding when using oral anticoagulants such as Apixaban and Dabigatran. Although there is increased bleeding with Apixaban, further studies are needed to establish guidelines based on solid evidence. Collaboration between the patient, physician and dentist is recommended to make the decision to continue or discontinue these drugs prior to dental extraction.

BIBLIOGRAPHY

- 1 Di Minno MN., Russolillo A., Di Minno A., Camera M., Parolari A., Tremoli E. Direct anticoagulant drugs to overcome limitations of vitamin K antagonists. A critical appraisal of data in atrial fibrillation patients. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18(1):9-23.
- 2 Fontana P., Robert-Ebadi H., Bounameaux H., Boehlen F. Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly*. 2016;10:146.
- 3 Bensi C., Belli S., Paradiso D., Lomurno G. Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(7):923-932.
- 4 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman DG. PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- 5 Cabello JB. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe 2005;Cuaderno I:5-8.
- 6 Brennan Y., Gu Y., Schifter M., Crowther H., Favaloro EJ., Curnow J. Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;11-4(2):278-284.
- 7 Caliskan M., Tükel HC., Benlidayi ME., Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(6):e767-73.
- 8 Hiroshi I., Natsuko SY., Yutaka I., Masayori S., Hiroyuki N., Hirohisa I. Frequency of hemorrhage after tooth extraction in patients treated with a direct oral anticoagulant: A multicenter cross-sectional study. *PLoS ONE* 2022;17(4):e0266011.
- 9 Inokoshi M., Kubota K., Yamaga E., Ueda K., Minakuchi S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under

- anticoagulant therapy. *Clinical Oral Investig*, 2021;25(4):2363-2371.
- 10 Johnston S. A study of the management of patients taking novel oral antiplatelet or direct oral anticoagulant medication undergoing dental surgery in a rural setting. *Dent J*, 2015;3(4):102-110.
 - 11 Lababidi E., Breik O., Savage J., Engelbrecht H., Kumar R., Crossley CW. Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(7):940-46.
 - 12 Miller SG., Miller CS. Direct oral anticoagulants: A retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Dis*. 2018;24:243–248.
 - 13 Norton BJ., Strube MJ. Guide for the interpretation of one way analysis of variance. *Phys Ther*. 1985;65(12):1888-1892.
 - 14 Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2016;45:618-630
 - 15 Kearon C., Akl EA., Comerota AJ., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber SZ., Nelson ME., Wells PS., Gould MK., Dentali F., Crowther M., Kahn SR., Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;10:1378.
 - 16 De Caterina R., Procopio A., Lopez Sendon JL., Raev D., Mehta SR., Opolski G., Oldgren J., Steg PG., Hohnloser SH., Lip GYH., Kimura T., Kleine E., ten Berg JM., Bhatt DL., Miede C., Nordaby M., Cannon CP., on behalf of the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators, Comparison of Dabigatran Plus a P2Y12 Inhibitor With Warfarin-Based Triple Therapy Across Body Mass Index in RE-DUAL. *Am J Med*. 2020;133(11):1302-1312.
 - 17 Luetzgen JM., Bozarth TA., Bozarth JM., Barbera FA., Lam PY., Quan ML., Pinto DJ. , Wexler RR., Rendina AR., Knabb RM. In vitro evaluation

- of apixaban, a novel potent, selective and orally bioavailable factor X inhibitor. *Blood*. 2006;108:Abstract 4130.
- 18 Müller M., Schlittler F., Schaller B., Nagler M., Aristomenis K. Exadaktylos, Thomas C., Sauter. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients: a retrospective study of emergency department consultations. 2019;23:2273–2278
 - 19 Yagyu T., Kawakami M., Ueyama Y., Imada M., Kurihara M., Matsusue Y., Imai Y., Yamamoto K., Kirita T.. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2017; 7:e015952
 - 20 Doganay O., Y.Cesoy T., Alkan A. Management of Patients Using Oral Anticoagulant Agent in Dental Practice. *Bezmialem Science*. 2019;7(3):240-4
 - 21 Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016

Table I. Summary with the general characteristics of selected studies.
 / : no information

Author. Year (ref)	Study	Total cases	Mean age (Y)	# cases and NOAC used	Procedure and bleeding at FU (days)
Brennan et al. 2020 (6)	Prospective cohort	107	73	41: Apixabán 15: Dabigatrán	Dental extraction < 4 tooth contiguos Bleeding 2-7 days
Caliskan et al. 2017 (7)	Prospective cohort	84	57	21: Apixabán 17: Dabigatrán	Dental extraction 1 tooth Bleeding 7 days
Hiroshi et al. 2022 (8)	Multicentric transverse	145	69	94: Dabigatrán	Dental extraction < 1-3 tooth Bleeding 7 days
Inokoshi et al. 2021 (9)	Restrospective cohort	232	80	44: Apixabán 18: Dabigatrán	Dental extraction 1 to 5 tooth Bleeding 7 days
Johnston. 2015 (10)	Restrospective cohort	95	64	13: Dabigatrán	Dental extraction 1 tooth Bleeding /
Lababidi et al. 2018 (11)	Restrospective cohort controlled	93	72	14: Apixabán 3: Dabigatrán	Dental extraction 1 ore more 4 tooth Bleeding 7 days
Miller et al. 2018 (12)	Restrospective cohort	12	70	2: Apixabán 2: Dabigatrán	Dental extraction 1 to 11 tooth Bleeding /

Table II. Measurement of the risk of bias of the observational studies according to the CASPe guideline (5).

● : yes, ● : not mentioned in the article, ● :no

	Brennan et al. 2020 (6)	Caliskan et al. 2017 (7)	Hiroshi et al. 2022 (8)	Inokoshi et al. 2021 (9)	Johnston 2015 (10)	Lababidi et al. 2018 (11)	Miller et al. 2018 (12)
Does the study focus on a clearly defined topic?	●	●	●	●	●	●	●
Was the cohort recruited in the most appropriate way?	●	●	●	●	●	●	●
Was the outcome measured precisely in order to minimize potential bias?	●	●	●	●	●	●	●
Have the authors taken into account the potential effect of confounding factors in the design and/or analysis of the study?	●	●	●	●	●	●	●
Was the follow-up of the subjects long and	●	●	●	●	●	●	●

complete enough?							
What is the precision of the results?	●	●	?	●	●	●	●
Do you find the results credible?	●	●	●	●	●	●	●
Do the results of this study agree with other available evidence?	●	●	●	●	●	●	●
Can the results be applied in your environment?	●	●	●	●	●	●	●
Is this going to change your clinical decision?	●	●	●	●	●	●	●

Table III. Bleeding after dental extraction in patients taking on Apixaban.

Pts: patients
 /: no information

	Surgery # Teeths # Patients	Bleeding from absent to severe (0 to 3)	Wash-out preoperative
Brennan et al, 2020 (6)	Extraction < 4 teeths 41 pts	0: 25 pts (41%) 1: 14 pts (34%) 2: 2 pts (5%) 3: 0 pts	NO
Caliskan et al, 2017 (7)	Extraction 1 teeths 21 pts	0: 17 pts (81%) 1: 2 pts (9,5%) 2: 2 pts (9,5%) 3: 0 pts	NO (low risk)
Hiroshi et al, 2022 (8)	/	/	/
Inokoshi et al, 2021 (9)	Extraction 1 to 5 teeths 44 pts	0: 36 pts (81,4%) 1: 0 pts 2: 8 pts (18.2%) 3: 0 pts	NO
Johnston, 2015 (10)	/	/	/
Lababidi et al, 2018 (11)	Extraction 1 or more teeths 14 pts	0: 13 pts (92,86%) 1: 0 pts 2: 1 pt (7,14%) 3: 0 pts	NO
Miller et al, 2018 (12)	Extraction 1-11 teeths 2 pts	0: 2 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	2 days before

Table IV. Bleeding after dental extraction in patients taking on Dabigatran.

Pts: patients

	Surgery # Teeth # Patients	Bleeding from absent to severe (0 to 3)	Wash-out preoperative
Brennan et al, 2020 (6)	Extraction <4 teeth 15 pts	0: 11 pts (73%) 1: 3 pts (20%) 2: 1 pts (7%) 3: 0 pts	NO
Caliskan et al, 2017 (7)	Extraction 1 teeth 17 pts	0: 15 pts (88,2%) 1: 1 pts (5,9%) 2: 1 pts (5,9%) 3: 0 pts	NO (low risk)
Hiroshi et al, 2022 (8)	Extraction 1-3 teeth 94 pts	0: 88 pts (93,6%) 1: 3 pts (3,2%) 2: 3 pts (3,2%) 3: 0 pts	NO
Inokoshi et al, 2021 (9)	Extraction 1-5 teeth 18 pts	0: 18 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	NO
Johnston, 2015 (10)	Extraction 1 teeth 13 pts	0: 9 pts (69,2%) 1: 1 pts (7,7%) 2: 3 pts (23,1%) 3: 0 pts	2 days
Lababidi et al, 2018 (11)	Extraction 1> teeth 3 pts	0: 3 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	NO
Miller et al, 2018 (12)	Extraction 2-4 teeth 2 pts	0: 2 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	1 day in 2 teeth

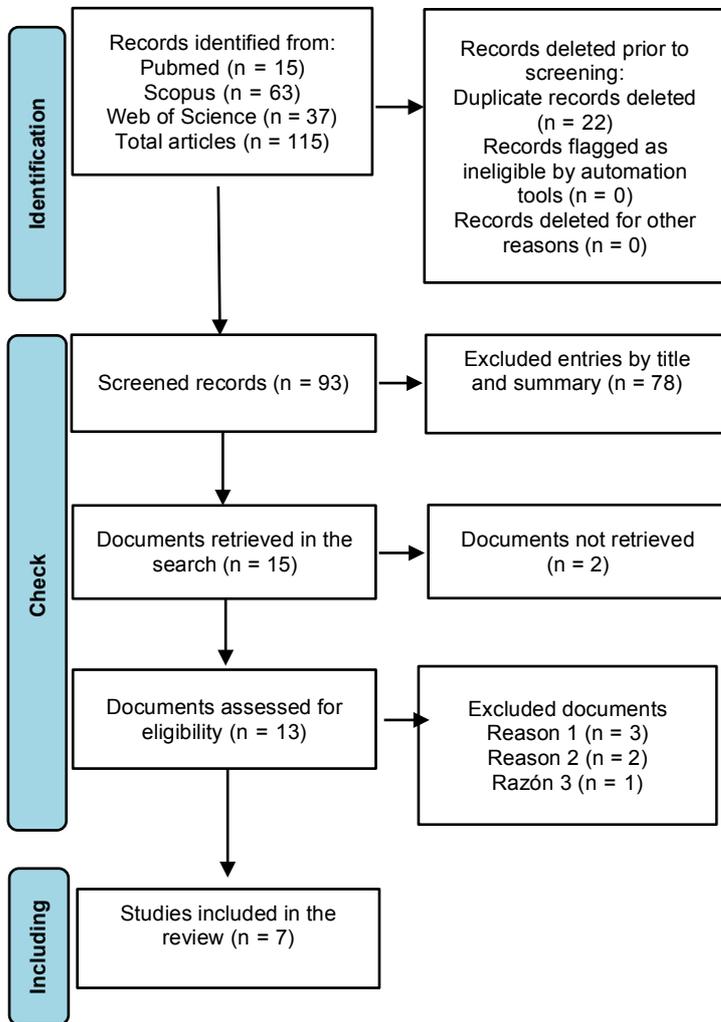


Figure 1: PRISMA search flowchart and title selection process during the systematic review.

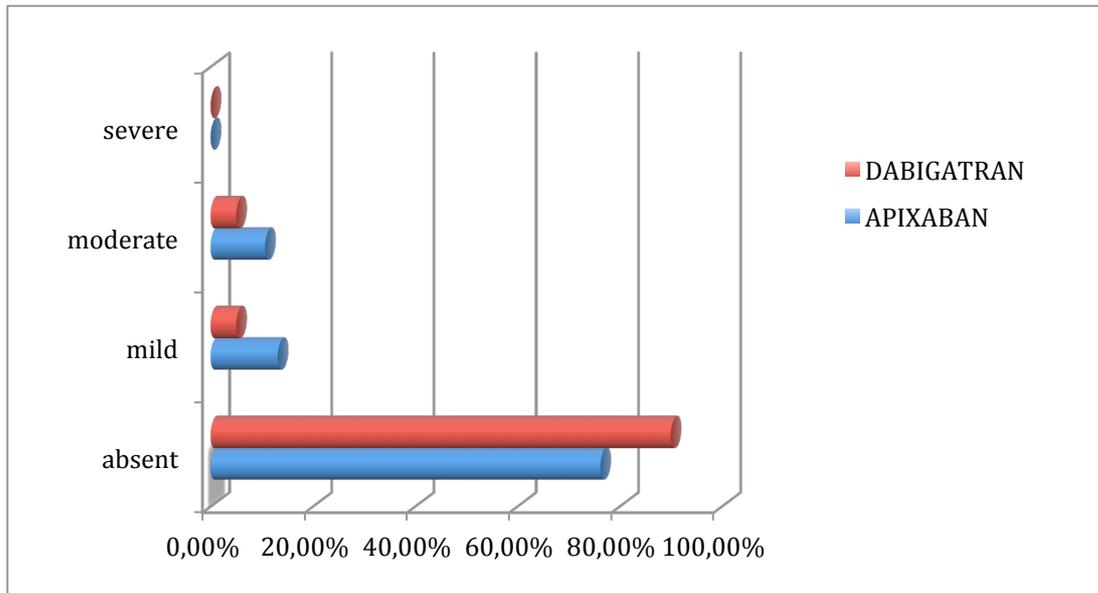


Figure 2: Bleeding after dental extractions in patients taking anticoagulation therapy (Dabigatran vs. Apixaban). No statistical differences ($p > 0,05$)

**Riesgo de hemorragia postoperatoria en odontología: Apixabán vs.
Dabigatrán.**

Una revisión sistemática

Título de la revisión: Apixabán frente a Dabigatrán en odontología

Autores: Sofia Actis Dato ¹, Mónica Paula López Galindo ²

¹ Estudiante de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología

² Profesora de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología

Correspondencia
Sofia Actis Dato
Paseo Alameda 7, Valencia 46010, Valencia
Sofia.actis@libero.it

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los nuevos anticoagulantes orales (NOACs), como el Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) y el Apixabán (inhibidor del factor Xa), actúan directamente sobre la cascada de la coagulación y son más eficaces y predecibles. En el tratamiento odontológico, la interrupción del tratamiento se recomienda en cirugías mayores, pero no es necesaria en procedimientos con bajo riesgo hemorrágico. Esta revisión tiene como objetivo determinar con qué frecuencia los pacientes que toman Apixabán o Dabigatrán experimentan sangrado postoperatorio después de una cirugía dental dentro de los 7 días post-extracción.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre riesgo de sangrado postoperatorio en odontología en pacientes que toman Apixabán o Dabigatrán hasta mayo de 2023.

RESULTADOS: Se seleccionaron siete artículos para esta revisión sistemática, incluidos estudios de cohortes y un estudio transversal multicéntrico, publicados entre 2012 y 2023. Se analizaron 122 pacientes que tomaban Apixabán y 162 que tomaban Dabigatrán, sometidos a exodoncia dental y con un seguimiento de 1 a 7 días. Los estudios evaluaron la hemorragia postoperatoria, pero no todos indicaron la interrupción de los NOACs antes de la cirugía. Los gráficos muestran que Dabigatrán tuvo un 90% de ausencia de hemorragias, mientras que Apixabán tuvo un 76%. El análisis de varianza one-way ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hemorragias entre los grupos. Para obtener resultados estadísticamente significativos, es necesario seguir investigando con un mayor número de pacientes.

CONCLUSION: La evidencia actual es incierta sobre el riesgo de hemorragia, post-extracción dental, en pacientes que toman Apixabán o Dabigatrán. Es seguro continuar con los NOACs para extracciones menores a menos que existan contraindicaciones médicas. La decisión de interrumpir o continuar el

tratamiento debe ser individualizada y discutida entre el paciente, el médico y el dentista.

PALABRAS CLAVE: Nueva anticoagulación, Noacs/ Doac, Apixabán, Dabigatrán, Manejo odontológico, Hemorragia postoperatoria

INTRODUCCIÓN

Hasta la fecha, la warfarina es la molécula más conocida y utilizada en el campo de los anticoagulantes orales. Se trata de un antagonista de la vitamina K cuya eficacia clínica debe considerarse a la luz de ciertas deficiencias desde el punto de vista práctico, empezando por el elevado cumplimiento exigido al paciente (1). Los estudios sugieren que el manejo de la anticoagulación en cirugía oral, requiere que el paciente esté controlado con precisión antes de cualquier intervención: el umbral del INR se sitúa entre 1,5 y 3,5 (2). En los últimos años, se han introducido nuevos anticoagulantes orales (NOACs) como alternativas a los fármacos tradicionales. Estos actúan directamente sobre la cascada de coagulación. La literatura y las directrices indican que los NOACs pueden mantenerse durante procedimientos odontológicos con un menor riesgo de hemorragia en comparación con la warfarina. Sin embargo, hay pocos estudios que comparen los diferentes tipos de NOACs (3). En particular, sólo uno de los NOACs comercializados actualmente tiene la posibilidad de disponer de un antagonista en caso de necesidad aguda de suprimir el efecto anticoagulante (Dabigatrán).

En esta revisión se intentó conocer los diferentes riesgos de hemorragia postoperatoria según el fármaco utilizado, con especial referencia a la comparación entre Dabigatrán y Apixabán.

La hipótesis del trabajo considera que pueden existir diferencias en el riesgo de hemorragia entre Dabigatrán y Apixabán en relación al diferente mecanismo de acción de ambos fármacos. Saber si existen diferencias también podría ser útil, teniendo en cuenta los diferentes perfiles de los dos fármacos considerados en caso de hemorragia significativa. De hecho, Dabigatrán, al ser el único de los

NOACs actualmente disponibles en el mercado con antídoto, podría mantenerse también el día de la cirugía oral con un perfil más seguro, ya que en caso de hemorragia significativa.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items Systematic review and Meta-Analyses) (4), imagen 1.

Pregunta PICO:

Esta revisión sistemática pretende responder a la siguiente pregunta de investigación PICO: En hombres y mujeres mayores de 18 años que toman los nuevos anticoagulantes orales, ¿presenta el uso de Apixabán un menor riesgo de hemorragia postoperatoria en cirugías mayores o menores en odontología en comparación con con Dabigatrán hasta 7 días después de la intervención?

Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Estudios en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con NOAC.
- Estudios con pacientes sometidos a cirugía oral mayor o menor.
- Artículos que evalúen la hemorragia postoperatoria tras cirugía oral.
- Estudios que abarquen desde 2012 hasta la actualidad.
- Idioma: Inglés, español o italiano.
- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes (prospectivos y retrospectivos), estudios in vivo y estudios transversales.

Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas y meta-análisis, estudios experimentales y sobre el tema de un caso.
- Estudios en animales.
- Estudios en pacientes bajo tratamiento anticoagulante con otro fármaco que no fuera exclusivamente Dabigatrán o Apixabán.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Se realizaron búsquedas electrónicas en tres bases de datos - MEDLINE (PubMed), Web of Science y Scopus - de artículos que analizaran la hemorragia postoperatoria y los peligros de estos nuevos fármacos cuando son utilizados por pacientes que reciben NOAC como Dabigatrán o Apixabán desde 2012. hasta mayo de 2023. En las tres bases de datos se utilizaron las siguientes palabras clave: "New oral anticoagulants", "noac", "doac", "direct oral anticoagulants", "oral anticoagulation therapy", "Factor Xa Inhibitors", "Apixaban", " Antithrombins", "Dabigatran", "Dentistry", "Oral Hemorrhage", "bleeding", "Postoperative bleeding risk", "Oral surgery", "Interruption bleeding" combinadas con los operadores booleanos AND y OR. Filtros: Desde 2012 hasta mayo de 2023. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: ("New oral anticoagulants" OR "noac" OR "doac" OR "direct oral anticoagulants" OR "oral anticoagulation therapy") AND (((("Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms]) OR (Apixaban)) OR (((("Antithrombins"[MeSH Terms]) OR (Dabigatran)))) AND ((Dentistry[MeSH Terms]) AND ((oral hemorrhage[MeSH Terms]) OR "bleeding" OR "Postoperative bleeding risk" OR "Oral surgery" OR "Bleeding interruption"))).

Proceso de selección de los estudios:

Una vez elegidas las investigaciones de cada base de datos, se eliminaron los artículos duplicados de los estudios incluidos utilizando la herramienta Mendeley. Dos examinadores (S.A.D., M.P.L.G.) evaluaron los artículos de acuerdo con los requisitos de elegibilidad. La organización de la estrategia de búsqueda constó de tres etapas. En la primera, se revisaron los títulos de los estudios para determinar si cumplían los requisitos y, en la segunda, se revisaron los resúmenes de las publicaciones que habían superado la primera etapa. Una vez eliminados los artículos que no cumplían los requisitos, se evaluó el texto completo. El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los

estudios potenciales fue calculado por k-statistics (Cohen kappa test) para las tres etapas de selección. Los artículos necesarios para este proyecto se obtuvieron tras estos procesos de filtrado.

Extracción de datos:

Para cada uno de los estudios que se incluyeron, se recogieron los siguientes datos: estudios realizados entre 2012 y mayo de 2023; tipo de estudio (ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y estudios in vivo); mínimo 10 pacientes por estudio; edad (a partir de 18 años); sexo (hombres y mujeres); que toman medicación (Apixabán o Dabigatrán); sometidos a cirugías dentales (mayor: extracciones simples de más de 3 dientes a la vez o extracciones complejas / menores: extracciones simples de hasta 3 dientes); y se analizó el sangrado oral postoperatorio (sangrado hasta 7 días después del tratamiento)

Variable PRINCIPAL:

- Frecuencia de sangrado postoperatorio: medida mediante una escala semicuantitativa, clasificada según la intervención postoperatoria: 1. Ausencia: No hay sangrado. 2. Leve: Hemorragia leve, hemorragia controlada sólo con gasas, coagulación sanguínea excesiva en el encaje, sin necesidad de tratamiento o hemostasia conseguida mediante compresión de la herida durante más de 30 minutos con gasas, hemorragia controlada sin medidas hemostáticas adicionales. 3. Moderada: Hemorragia no importante clínicamente relevante, hemorragia controlada con más agentes hemostáticos, hemorragia y supuración clínicamente significativas, con hemostasia conseguida mediante compresión simple o hemorragia que requiere tratamiento distinto de la compresión de la herida, como la aplicación de una férula de compresión y/o coagulación con electrotomo, supuración, o hemorragia marcada persistente tras la extracción dental y el paciente realizó una llamada telefónica a nuestro centro o regresó a nuestras instalaciones expresando preocupación por la hemorragia postoperatoria, hemorragia

inmediatamente posterior a la extracción, controlada con la colocación de la esponja hemostática, hemorragia controlada con agente hemostático, sutura y enjuague bucal con ácido tranexámico. 4.Grave: hemorragia que requirió hospitalización.

Se evalúa cualquier tipo de hemorragia ocurrida inmediatamente después de los procedimientos quirúrgicos o hasta 7 días después y se basa en la necesidad de operaciones quirúrgicas y no quirúrgicas adicionales o revisión de la herida.

Variable SECUNDARIA:

- Determinar la seguridad de suspender o no los NOAC antes de la cirugía dental: mediante el análisis de los resultados hemorrágicos después de la cirugía dental.

Evaluación de la calidad:

Un revisor (SAD) evaluó la calidad de los estudios incluidos utilizando las directrices proporcionadas por la herramienta CASPe (5) que consta de 11 preguntas a responder y algunas de las cuales son eliminatorias.

Síntesis de datos:

La información de cada uno de los artículos elegidos se colocará en varias tablas con el fin de resumir y comparar las variables de resultado entre los diferentes estudios. Los pacientes se agruparán según el tipo de anticoagulante y según el tipo de intervención, si fue menor o mayor. A partir de aquí, se analizarán las hemorragias postoperatorias y la interrupción del fármaco antes del tratamiento para alcanzar los objetivos predeterminados; los resultados de los estudios se presentarán en un formato descriptivo y cuando sea posible para las variables numéricas se calcularán medias globales.

RESULTADOS

En el proceso de búsqueda inicial se obtuvo un total de 115 artículos: Medline -

PubMed (n=15), SCOPUS (n=63) y Web of Science (n=37). De estas publicaciones, 15 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado de duplicados, títulos y resúmenes. Posteriormente se recuperaron los artículos completos y se evaluaron exhaustivamente. Como resultado, 7 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en la presente revisión sistemática. Seis artículos son estudios de cohortes y uno es un estudio multicéntrico transversal. El rango de años de publicación está entre 2012 y 2023. La muestra total de pacientes examinados que toman Apixabán es de 122 y Dabigatrán es de 162, entre mujeres y hombres mayores de 18 años y todos han sido sometidos a tratamiento de extracción dental de uno o más dientes, con seguimiento de 1 a 7 días. Además, todos los estudios analizan la hemorragia postoperatoria pero no todos indican la suspensión o no de los NOAC antes de la cirugía (Tabla I). Los estudios de cohortes y el estudio transversal fueron sometidos a un análisis de calidad según la guía CASPe (5); los estudios fueron de calidad aceptable por tener una respuesta positiva a las tres primeras preguntas excluyentes (Tabla II). La frecuencia de hemorragia postoperatoria se ha medido utilizando una escala semicuantitativa clasificada según la hemorragia y la intervención postoperatoria: 1. Ausencia: no hay hemorragia. 2. Leve: hemorragia leve, hemorragia controlada sólo con gasas, coagulación sanguínea excesiva en el alvéolo, sin necesidad de tratamiento o hemostasia conseguida mediante compresión de la herida durante más de 30 minutos con gasas, hemorragia controlada sin medidas hemostáticas adicionales. 3. Moderada: hemorragia clínicamente relevante no importante, hemorragia controlada con más agentes hemostáticos, hemorragia clínicamente significativa y exudativa o hemorragia que requiera tratamiento distinto de la compresión de la herida, como la aplicación de una férula de compresión y/o coagulación con electrotomo, supuración o hemorragia marcada persistente tras la extracción dental y el paciente realizó una llamada telefónica a nuestro centro o regresó a nuestras instalaciones manifestando preocupación por la hemorragia postoperatoria, hemorragia inmediatamente

tras la extracción , controlada con la colocación de la esponja hemostática, hemorragia controlada con agente hemostático, sutura y colutorio con ácido tranexámico. 4. Grave: hemorragia que requirió hospitalización. En la imágenes 2, los gráficos muestran que Apixabán presenta ausencia de hemorragia en el 76% de los casos, mientras que Dabigatrán en el 90%, las hemorragias leves y moderadas son mayores en los pacientes que toman Apixabaán. Aún así, el análisis de varianza one-way ANOVA (13), para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos considerados con respecto a la incidencia de hemorragias, muestra que el valor P es de 0,69 y para que exista una diferencia significativa, tendría que ser inferior a 0,05. Se necesitan más investigaciones con un mayor número de pacientes para alcanzar la significación estadística. Sólo en los artículos de Miller S.G. y cols. (12) y Johnston, S. (10) se suspendieron los DOAC 1 ó 2 días antes del tratamiento dental y en casos específicos. En todos los demás artículos, no se suspendieron los NOAC y no se recomienda suspender el tratamiento farmacológico principalmente para tratamientos dentales menores. Se necesitan más investigaciones para determinar el período de suspensión ideal para los pacientes que requieren tratamiento dental. (Tabla III y IV)

DISCUSIÓN

La hemorragia postoperatoria es un evento frecuente en pacientes que toman anticoagulantes orales, como el Apixabán y el Dabigatrán (14). Estos medicamentos, utilizados para prevenir la embolia o la trombosis venosa profunda, pueden aumentar el riesgo de hemorragias, incluyendo la hemorragia dental postextracción (15).

El objetivo de este estudio es comparar la hemorragia postextracción dental entre pacientes que toman Apixabán y Dabigatrán.

El Apixabán se asocia con una mayor hemorragia (24%) en comparación con el Dabigatrán (10%). Esto puede deberse a la semivida más corta del Apixabán que es de 12 horas, mientras que el Dabigatrán tiene una semivida más larga,

de unas 14-17 horas (16, 17). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, a través el análisis de varianza one-way ANOVA (13), entre los grupos en términos de incidencia de hemorragia evaluada en una escala semicuantitativa (ausente, leve, moderada o grave).

Para que hubiera una diferencia significativa, en el análisis de varianza, el valor P tendría que ser inferior a 0,05 y en este caso, el valor P es de 0,69 (6-12).

En el estudio de 2019 de Martin Müller y cols. los pacientes que tomaban anticoagulantes de acción directa presentaron más hemorragias tardías y mayor necesidad de cirugía en comparación con los no anticoagulados, sin diferencias significativas entre los tipos de anticoagulantes utilizados. Se recomienda evaluar el riesgo individual de los pacientes anticoagulados y estar al tanto de las complicaciones hemorrágicas (18).

En otro estudio de 2017, se presentaron los resultados sobre los riesgos de hemorragia postextracción en pacientes que tomaban los nuevos anticoagulantes oral, concretamente Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán. La muestra de 541 pacientes se sometió a un total de 1196 extracciones dentales de las cuales el 6% incluía anticoagulantes NOACs; el riesgo de hemorragia postextracción fue del 10,4% para los pacientes en tratamiento con NOACs (19).

El uso de anticoagulantes orales es conveniente en el tratamiento dental, ya que estos medicamentos son rápidos, tienen poca interacción con otros medicamentos o alimentos y no requieren pruebas de laboratorio. Sin embargo, la falta de un antídoto fácilmente disponible es una desventaja. Se sugiere realizar procedimientos dentales en pacientes que toman anticoagulantes orales con precauciones adecuadas y sin interrumpir la medicación (20).

Aunque se necesitan más estudios clínicos, se recomienda evaluar el riesgo de hemorragia y planificar el tratamiento anticoagulante antes de una extracción dental en pacientes que toman anticoagulantes orales. La decisión de suspender o continuar con el anticoagulante debe basarse en el riesgo individual del paciente, y se pueden considerar medidas hemostáticas locales

para bloquear la posible hemorragia post-extracción. En general, no se recomienda interrumpir el medicamento en cirugías menores (6-12)

Es importante considerar el riesgo de hemorragia postoperatoria en pacientes que toman anticoagulantes orales como el Apixabán y el Dabigatrán. Aunque se ha observado que el Apixabán tiene mayor riesgo de hemorragia en comparación con el Dabigatrán, la elección entre ambos medicamentos debe basarse en el riesgo individual de trombosis y hemorragia.

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones, ya que la mayoría de los estudios analizados son de cohortes y tienen menos validez que los ensayos clínicos aleatorizados. Además, la constancia en la toma del fármaco por parte de los pacientes no se especifica en todos los estudios, lo cual es importante para realizar una comparación entre ellos. Asimismo, la forma de medir el sangrado post-extracción no fue idéntica en todos los estudios, lo que también se considera una limitación. Aunque no se sabe con certeza si Apixabán o Dabigatrán presentan un mayor riesgo de hemorragia después de la extracción dental, es posible minimizar este riesgo mediante medidas preventivas y un tratamiento personalizado con anticoagulantes orales. Los estudios sugieren que continuar con estos medicamentos durante una extracción dental menor es seguro, a menos que existan otros factores médicos o contraindicaciones. Suspender el uso de estos fármacos antes de la extracción puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos. Por lo tanto, la decisión de continuar o suspender los anticoagulantes orales debe hacerse caso por caso, en colaboración entre el paciente, el médico y el dentista.

Para cada paciente es importante evaluar el riesgo individual derivado de su enfermedad subyacente y de hemorragia al usar anticoagulantes orales como Apixabán y Dabigatrán. Aunque existe una mayor hemorragia con Apixabán, se necesitan más estudios para establecer directrices basadas en evidencia sólida. Se recomienda una colaboración entre el paciente, el médico y el dentista para tomar la decisión de continuar o suspender estos fármacos antes de una extracción dental.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Di Minno MN., Russolillo A., Di Minno A., Camera M., Parolari A., Tremoli E. Direct anticoagulant drugs to overcome limitations of vitamin K antagonists. A critical appraisal of data in atrial fibrillation patients. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18(1):9-23.
- 2 Fontana P., Robert-Ebadi H., Bounameaux H., Boehlen F. Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly*. 2016;10:146.
- 3 Bensi C., Belli S., Paradiso D., Lomurno G. Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(7):923-932.
- 4 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman DG. PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- 5 Cabello JB. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe 2005;Cuaderno I:5-8.
- 6 Brennan Y., Gu Y., Schifter M., Crowther H., Favalaro EJ., Curnow J. Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;11-4(2):278-284.
- 7 Caliskan M., Tükel HC., Benlidayi ME., Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(6):e767-73.
- 8 Hiroshi I., Natsuko SY., Yutaka I., Masayori S., Hiroyuki N., Hirohisa I. Frequency of hemorrhage after tooth extraction in patients treated with a direct oral anticoagulant: A multicenter cross-sectional study. *PLoS ONE* 2022;17(4):e0266011.
- 9 Inokoshi M., Kubota K., Yamaga E., Ueda K., Minakuchi S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under

- anticoagulant therapy. *Clinical Oral Investig*, 2021;25(4):2363-2371.
- 10 Johnston S. A study of the management of patients taking novel oral antiplatelet or direct oral anticoagulant medication undergoing dental surgery in a rural setting. *Dent J*, 2015;3(4):102-110.
 - 11 Lababidi E., Breik O., Savage J., Engelbrecht H., Kumar R., Crossley CW. Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(7):940-46.
 - 12 Miller SG., Miller CS. Direct oral anticoagulants: A retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Dis*. 2018;24:243–248.
 - 13 Norton BJ., Strube MJ. Guide for the interpretation of one way analysis of variance. *Phys Ther*. 1985;65(12):1888-1892.
 - 14 Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2016;45:618-630
 - 15 Kearon C., Akl EA., Comerota AJ., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber SZ., Nelson ME., Wells PS., Gould MK., Dentali F., Crowther M., Kahn SR., *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;10:1378.
 - 16 De Caterina R., Procopio A., Lopez Sendon JL., Raev D., Mehta SR., Opolski G., Oldgren J., Steg PG., Hohnloser SH., Lip GYH., Kimura T., Kleine E., ten Berg JM., Bhatt DL., Miede C., Nordaby M., Cannon CP., on behalf of the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators, Comparison of Dabigatran Plus a P2Y12 Inhibitor With Warfarin-Based Triple Therapy Across Body Mass Index in RE-DUAL. *Am J Med*. 2020;133(11):1302-1312.
 - 17 Luetzgen JM., Bozarth TA., Bozarth JM., Barbera FA., Lam PY., Quan ML., Pinto DJ. , Wexler RR., Rendina AR., Knabb RM. In vitro evaluation

- of apixaban, a novel potent, selective and orally bioavailable factor X inhibitor. *Blood*. 2006;108:Abstract 4130.
- 18 Müller M., Schlittler F., Schaller B., Nagler M., Aristomenis K. Exadaktylos, Thomas C., Sauter. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients: a retrospective study of emergency department consultations. 2019;23:2273–2278
- 19 Yagyu T., Kawakami M., Ueyama Y., Imada M., Kurihara M., Matsusue Y., Imai Y., Yamamoto K., Kirita T.. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2017; 7:e015952
- 20 Doganay O., Y.Cesoy T., Alkan A. Management of Patients Using Oral Anticoagulant Agent in Dental Practice. *Bezmialem Science*. 2019;7(3):240-4
- 21 Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016

Tabla I. Resumen con las características generales de los estudios seleccionados.

/: no hay información

Autor. Año (ref)	Estudio	Total de casos	Edad media (Y)	# casos y NOAC utilizados	Procedimiento y hemorragia en la FU (días)
Brennan y cols. 2020 (6)	Prospectivo, de cohortes	107	73	41:Apixabán 15:Dabigatrán	Extracciones dentales de < 4 dientes contiguos Seguimiento 2/7 días
Caliskan y cols. 2017 (7)	Prospectivo, de cohortes	84	57	21:Apixabán 17:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1 diente Seguimiento 7 días
Hiroshi y cols. 2022 (8)	Transversal multicéntrico	145	69	94:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1/3 dientes Seguimiento 7 días
Inokoshi y cols. 2021 (9)	Retrospectivo de cohortes	232	80	44:Apixabán 18:Dabigatrán	Extracciones dentales desde 1 hasta 5 dientes Seguimiento 7 días
Johnston. 2015 (10)	Retrospectivo de cohortes	95	64	13:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1 diente Seguimiento /
Lababidi y cols. 2018 (11)	De cohortes controlado y retrospectivo	93	72	14:Apixabán 3:Dabigatrán	Extracciones dentales de 1 o más dientes Seguimiento 7 días
Miller y cols. 2018 (12)	Retrospectivo de cohortes	12	70	2:Apixabán 2:Dabigatrán	Extracciones dentales desde 1 hasta 11 dientes Seguimiento /

Tabla II. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales según la guía CASPe (5).

 : sí,  : no está mencionado en el artículo,  :no

	Brennan y cols. 2020 (6)	Caliskan y cols. 2017 (7)	Hiroshi y cols. 2022 (8)	Inokoshi y cols. 2021 (9)	Johnston. 2015 (10)	Lababidi y cols. 2018 (11)	Miller y cols. 2018 (12)
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?							
2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?							
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?							
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?							
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo							

suficientemente largo y completo?							
6. ¿Cuál es la precisión de los resultados?	●	●	?	●	●	●	●
7. ¿Te parecen creíbles los resultados?	●	●	●	●	●	●	●
8. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	●	●	●	●	●	●	●
9. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	●	●	●	●	●	●	●
10. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	●	●	●	●	●	●	●

Tabla III. Hemorragia tras extracción dental en pacientes que tomaban Apixaban.

Pts: pacientes
 / : no hay información

	Cirugía # Dientes # Pacientes	Hemorragia de ausente a grave (0 a 3)	Suspensión del fármaco preextracción
Brennan y cols, 2020 (6)	Extracción < 4 tooths 41 pts	0: 25 pts (41%) 1: 14 pts (34%) 2: 2 pts (5%) 3: 0 pts	NO
Caliskan y cols, 2017 (7)	Extracción 1 tooths 21 pts	0: 17 pts (81%) 1: 2 pts (9,5%) 2: 2 pts (9,5%) 3: 0 pts	NO (bajo riesgo)
Hiroshi y cols, 2022 (8)	/	/	/
Inokoshi y cols, 2021 (9)	Extracción 1 to 5 tooths 44 pts	0: 36 pts (81,4%) 1: 0 pts 2: 8 pts (18.2%) 3: 0 pts	NO
Johnston, 2015 (10)	/	/	/
Lababidi, 2018 (11)	Extracción 1 or more tooths 14 pts	0: 13 pts (92,86%) 1: 0 pts 2: 1 pt (7,14%) 3: 0 pts	NO
Miller y cols, 2018 (12)	Extracción 1-11 tooths 2 pts	0: 2 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	2 days before

Tabla IV. Hemorragia tras extracción dental en pacientes que tomaban Dabigatrán.
 Pts: pacientes

	Cirugía # Dientes #Pacientes	Hemorragia de ausente a grave (0 a 3)	Suspensión del fármaco preextracción
Brennan y cols, 2020 (6)	Extracción <4 dientes 15 pts	0: 11 pts (73%) 1: 3 pts (20%) 2: 1 pts (7%) 3: 0 pts	NO
Caliskan y cols, 2017 (7)	Extracción 1 dientes 17 pts	0: 15 pts (88,2%) 1: 1 pts (5,9%) 2: 1 pts (5,9%) 3: 0 pts	NO (bajo riesgo)
Hiroshi y cols, 2022 (8)	Extracción 1-3 dientes 94 pts	0: 88 pts (93,6%) 1: 3 pts (3,2%) 2: 3 pts (3,2%) 3: 0 pts	NO
Inokoshi y cols, 2021 (9)	Extracción 1-5 dientes 18 pts	0: 18 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	NO
Johnston, 2015 (10)	Extracción 1 dientes 13 pts	0: 9 pts (69,2%) 1: 1 pts (7,7%) 2: 3 pts (23,1%) 3: 0 pts	2 días
Lababidi y cols, 2018 (11)	Extracción 1> dientes 3 pts	0: 3 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	NO
Miller y cols, 2018 (12)	Extracción 2-4 dientes 2 pts	0: 2 pts (100%) 1: 0 pts 2: 0 pts 3: 0 pts	1 día en 2 dientes

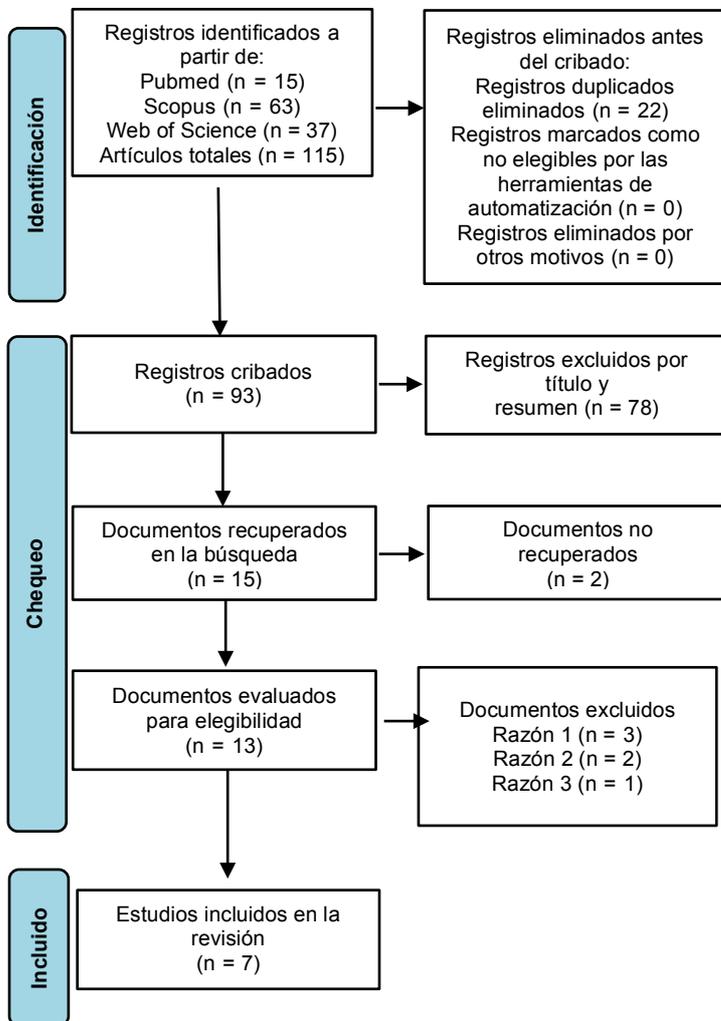


Imagen 1: Diagrama de flujo de búsqueda PRISMA y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

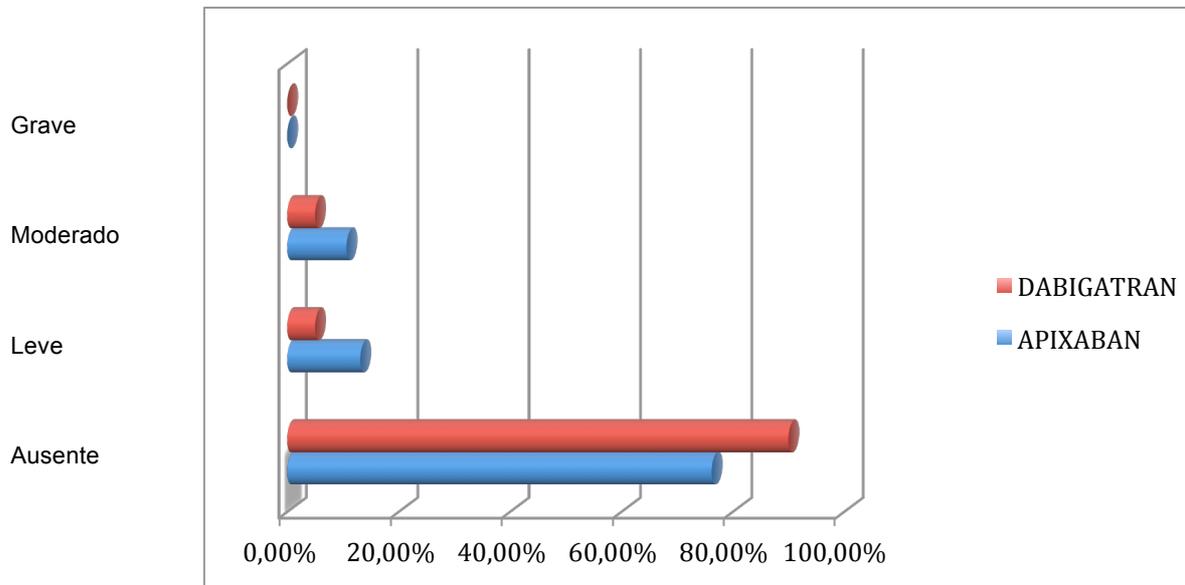


Imagen 2: Hemorragias tras extracciones dentales en pacientes que tomaban tratamiento anticoagulante (Dabigatrán frente a Apixabán). Sin diferencias estadísticas ($p > 0,05$).