

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

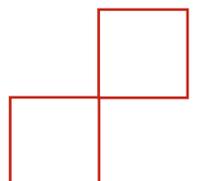
Curso 2022-23

**NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES:
COMPARACIÓN ENTRE RIVAROXABAN Y
EDOXABAN EN EL MANEJO DE LA
EXTRACCIÓN DENTAL. UNA REVISIÓN
SISTÉMICA.**

Presentado por: Florie VILLANUEVA

Tutora: Dra. Mónica Paula LÓPEZ GALINDO

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer especialmente a mi tutora, la Dra. Mónica Paula López Galindo, no sólo por su gran ayuda en la elaboración de este trabajo y el tiempo que me ha dedicado, sino también por sus preciosos consejos y su gran amabilidad conmigo.

Agradezco también a la Dra. Amparo Aloy Prosper, que ha participado activamente en la elaboración de los trabajos de fin de grado. Nos ha transmitido mucho sobre la investigación, con una gran implicación y sobretodo con pasión.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT.....	9
3. PALABRAS CLAVE.....	11
4. ABREVIATURAS.....	13
5. INTRODUCCIÓN.....	15
5.1. Coagulación.....	15
5.2. Anticoagulantes.....	17
5.3. Extracción dental.....	23
6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	27
6.1. Justificación.....	27
6.2. Hipótesis.....	28
7. OBJETIVOS.....	30
8. MATERIAL Y MÉTODO.....	32
8.1. Identificación de la pregunta PICO.....	32
8.2. Criterios de elegibilidad.....	33
8.3. Fuente de información y estrategia de búsqueda de datos.....	34
8.4. Proceso de selección de los estudios.....	36
8.5. Extracción de datos.....	36
8.6. Valoración de la calidad.....	37
8.7. Síntesis de datos.....	38
9. RESULTADOS.....	40
9.1. Selección de los estudios. Flow chart.....	40
9.2. Análisis de las características de los estudios revisados.....	44
9.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	48
9.4. Síntesis de resultados.....	53
10. DISCUSIÓN.....	58
10.1. Comparación del sangrado post-extracción dental en pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban.....	58
10.2. Tiempo de aparición y duración del sangrado después de la extracción.....	60
10.3. Medidas hemostáticas empleadas.....	61
10.4. Limitaciones del estudio.....	62
11. CONCLUSIÓN.....	64
12. BIBLIOGRAFÍA.....	66
13. ANEXOS.....	73

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Rivaroxaban y edoxaban son nuevos anticoagulantes orales inhibidores del factor Xa. En pacientes en tratamiento con estos fármacos, el riesgo de hemorragia está aumentado durante el procedimiento de extracción dental. El objetivo fue comparar los pacientes tratados con rivaroxaban y los tratados con edoxaban para determinar en qué situación existe un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, así como evaluar el tiempo de aparición y la duración del sangrado y los métodos hemostáticos locales empleados.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó una búsqueda electrónica en los bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science sobre las extracciones dentales en pacientes en tratamiento con edoxaban y rivaroxaban, desde el año 2013 hasta febrero 2023.

RESULTADOS: De los 295 artículos potencialmente elegibles, 7 cumplieron los criterios de inclusión: 3 artículos describían el sangrado después de extracciones dentales en pacientes tratados con rivaroxaban y 4 artículos realizaban una comparativa de pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban. En el grupo de pacientes tratados con rivaroxaban, 21,7% han experimentado un episodio de sangrado debido a la extracción dental, aunque para los pacientes tratados con edoxaban representa un 13,3%. El inicio del sangrado varía de 1h hasta 6 días para el rivaroxaban. La duración del sangrado varía de menos de 24h hasta 7 días para el rivaroxaban y fue 48h para el edoxaban. Los métodos de hemostasia local fueron variados y comprendían principalmente compresión local, suturas, celulosa oxidada y esponjas de gelatina reabsorbibles.

CONCLUSIÓN: Los pacientes tratados con rivaroxaban presentan un mayor riesgo de hemorragia que los tratados con edoxaban al realizar una extracción dental simple. El tiempo de aparición y la duración del sangrado varía en función de los estudios. Los métodos locales de hemostasia empleados son independientes del tipo de anticoagulante oral y existe una gran variabilidad.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Rivaroxaban and edoxaban are new factor Xa inhibitor oral anticoagulants. In patients treated with these drugs, the risk of bleeding is increased during the dental extraction procedure. The objective was to compare the patients treated with rivaroxaban and those treated with edoxaban to determine in which situation there is a greater risk of bleeding complications, as well as to evaluate the time of onset and duration of bleeding and the local hemostatic methods used.

MATERIAL AND METHOD: An electronic search was carried out in the PubMed, Scopus and Web of Science databases on dental extractions in patients treated with edoxaban and rivaroxaban, from 2013 to February 2023.

RESULTS: Of the 295 potentially eligible articles, 7 met the inclusion criteria: 3 articles described bleeding after dental extractions in patients treated with rivaroxaban and 4 articles compared patients treated with rivaroxaban and edoxaban. In the group of patients treated with rivaroxaban, 21,7% have experienced a bleeding episode due to dental extraction, although for patients treated with edoxaban it represents 13,3%. The onset of bleeding varies from 1h to 6 days for rivaroxaban. The duration of bleeding varied from less than 24h to 7 days for rivaroxaban and was 48h for edoxaban. Local hemostasis methods were varied and included mainly local compression, sutures, oxidized cellulose, and resorbable gelatin sponges.

CONCLUSION: Patients treated with rivaroxaban have a higher risk of bleeding than those treated with edoxaban when performing a simple dental extraction. The time of onset and duration of bleeding varies depending on the studies. The local hemostasis methods used are independent of the type of oral anticoagulant and there is great variability.

3. PALABRAS CLAVE

- I. Nuevos anticoagulantes orales
- II. Anticoagulantes orales directos
- III. Anticoagulantes no-vitamina K
- IV. Rivaroxaban
- V. Edoxaban
- VI. Extracción dental
- VII. Cirugía oral
- VIII. Cirugía dentoalveolar
- IX. Exodoncia
- X. Complicaciones hemorrágicas
- XI. Hemorragia
- XII. Hemostasia
- XIII. Coagulación
- XIV. Riesgo de sangrado

4. ABREVIATURAS

- I. DOACs: Anticoagulantes orales directos
- II. NOACs: Nuevos anticoagulantes orales
- III. AVKs: Antagonistas de la vitamina K

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Coagulación

El concepto de coagulación de la sangre remonta a los años 1960 cuando fue descrito por primera vez por Davie, Ratnoff y Macfarlane. Describieron las teorías de cascada de la coagulación (1). Se descompone en componentes celulares (mayoritariamente plaquetas) y proteínas solubles (2).

La hemostasia es definida como la detención del sangrado y proviene del griego « haeme » que significa « sangre » y « estasis » que significa « detener ». Es un proceso complejo que funciona mediante un equilibrio trombohemorrágico que se mantiene mediante interacciones complicadas entre la coagulación y el sistema fibrinolítico, así como las plaquetas y las paredes vasculares. Se evita la propagación del trombo con una limitación de la formación del coagulo mediante el control inhibitorio de varios inhibidores (1).

Cuando ocurre una lesión vascular, las plaquetas se activan y se agregan en el sitio lesionado. Las proteínas solubles se activan mediante una serie de reacciones proteolíticas que se dividen en dos vías: extrínseca e intrínseca. Luego se fusionan en una vía de regulación común, que permitirá la formación de un coagulo de fibrina (2). Cualquier procedimiento invasivo, cirugía o anestesia activan el sistema hemostático.

La hemostasia primaria es el resultado de interacciones complejas entre las plaquetas, la pared del vaso y las proteínas adhesivas que conducen a la formación del «tapón de plaquetas» inicial. Las células endoteliales que recubren la pared de los vasos sanguíneos tienen propiedades antitrombóticas que da como resultado un vasoespasmo arteriolar y liberación de mediadores locales. Las plaquetas tienen un papel fundamental en la hemostasia al formar el tapón hemostático inicial. La formación del tapón plaquetario implica una serie de pasos que son la adhesión de las plaquetas, la secreción de plaquetas y la agregación plaquetaria (1).

La cascada de coagulación se puede describir mediante varios pasos: la iniciación, la amplificación, la propagación y la estabilización. La iniciación ocurre por la expresión del factor tisular (FT) en el vaso lesionado, que se une al factor VIIa, y que permite la activación de los factores IX y X. La activación del factor IX sirve de puente entre las vías extrínsecas e intrínsecas. Luego el factor Xa se une al factor II para formar trombina (factor IIa). La amplificación se da por bucles de retroalimentación positiva que unen la trombina con las plaquetas. Esta trombina formada en la etapa anterior activa los factores V y VIII. Permite la aceleración de la activación del factor II por el factor Xa y del factor Xa por el factor IXa. En la etapa de propagación, los complejos enzimáticos acumulados en la superficie de las plaquetas permiten la generación continua de trombina y la activación plaquetaria, para asegurar la generación suficiente de fibrina para la formación de un coágulo. En la última etapa de estabilización, se produce la activación del factor XIII mediante la generación de la trombina. Además, la trombina conduce a la activación del inhibidor de la fibrinólisis, que protege al coágulo de la fibrinólisis (1).

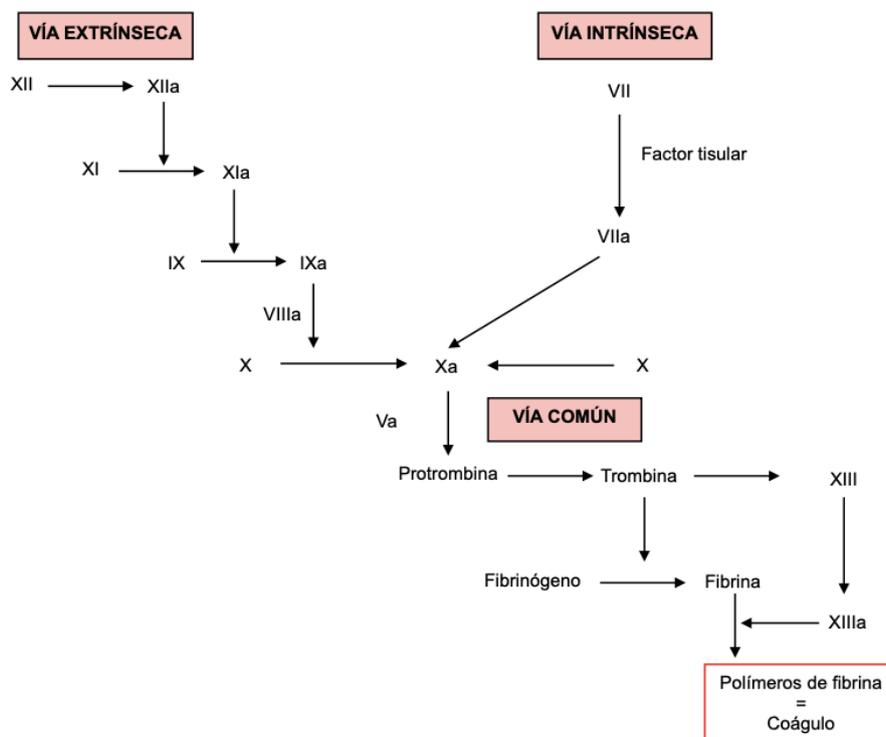


Figura 1. Esquema de la cascada de coagulación (1,3).

La trombina que escape a los efectos inhibidores convierte el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble y activa el factor XIII, lo que permite estabilizar el coágulo de fibrina. El sistema fibrinolítico endógeno se activa más tarde, eliminando la fibrina y así se mantiene la permeabilidad de la circulación. La plasmina es la principal enzima que, cuando se activa, resulta en la digestión de los productos de degradación de fibrina. La regulación fisiológica de la fibrinólisis se produce principalmente a través de los inhibidores del activador del plasminógeno y de la antiplasmina (3).

Para evaluar la integridad de la cascada de coagulación, existen pruebas comúnmente utilizadas que son el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), que evalúa la capacidad de los factores de coagulación II, V, VIII, IX, X y XI para formar un coágulo de fibrina, y el tiempo de protrombina (PT), que evalúa la capacidad para formar un coágulo de fibrina utilizando los factores II, V, VII y X. El *International Normalized Ratio* (INR) es una prueba que se realiza a partir de los resultados de las pruebas de protrombina (2).

5.2. Anticoagulantes

Ciertos medicamentos afectan el proceso de coagulación. Son los fármacos anticoagulantes y generalmente son administrados en pacientes con trastornos cardiovasculares. Existen dos categorías de fármacos:

- **Fármacos antiplaquetarios:** aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), clopidogrel.
- **Fármacos anticoagulantes:** antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol), heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, inhibidores directos de la trombina, inhibidores del factor Xa (2,4).

5.2.1. Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K (AVKs) fueron ampliamente utilizados para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la vitamina K y son

inhibidores directos de la coagulación (5). Son efectivos y de bajo costo, pero presentan una serie de desventajas. Son fármacos con muchas interacciones farmacológicas y alimentarias, descritas en la *Tabla 1* (6,7). Los aumentos o disminuciones significativos de la dosis de AVKs pueden aumentar el riesgo de trombosis o hemorragia si no es apropiado para la situación. Para un uso seguro de los AVKs, es necesario su monitorización mediante el INR antes cualquier procedimiento que puede producir un riesgo de hemorragia. El objetivo es mantener el rango del INR a 2-3 para la mayoría de los pacientes. Un INR más alto puede ser requerido para pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso o con una válvula cardiaca mecánica (entre 2,5 y 3,5). Los pacientes estables se suelen monitorizar cada 4-6 semanas (8).

Tabla 1. Interacciones de los AVKs (7).

Interacciones de los AVKs	
Interacciones alimentarias	Alcohol, comida rica en vitamina K (ejemplo: espinacas, carne, queso)
Interacciones farmacológicas	Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tetraciclinas, eritromicina, sulfonamidas, valproato, alopurinol, levotiroxina

Abreviaturas → AVK: antagonista de la vitamina K

5.2.2. Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes orales (NOACs), llamados también anticoagulantes orales directos (DOACs), se comercializaron desde hace una década (8). Además de las restricciones que presentan los AVKs, que son las interacciones y el seguimiento biológico necesario, también el estrecho margen terapéutico dificulta el equilibrio del tratamiento. El desarrollo de nuevos anticoagulantes fue necesario para contestar a estas dificultades. Los criterios que tenían que seguir los nuevos anticoagulantes ideales fueron: una administración vía oral una vez al día en una dosis única para todos los pacientes, con una buena eficacia antitrombótica, un riesgo hemorrágico débil, perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos previsibles, una ausencia de

seguimiento biológico, una ventana terapéutica larga y escasas interacciones alimentarias y farmacológicas (5).

A la diferencia de los AVKs, una de las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales es que no necesitan un control regular de la coagulación mediante la monitorización, porque los DOACs exhiben perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más predecibles que los antagonistas de la vitamina K (9). Los DOACs incluyen los inhibidores del factor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban) y los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) (8). Estos fármacos se dividen en dos grupos según la pauta de administración: el apixaban y dabigatran, que se administran dos veces al día (cada 12 horas), y rivaroxaban, edoxaban y betrixaban que se administran en una sola dosis al día (7,10).

Rivaroxaban

Rivaroxaban presenta un bajo número de interacciones farmacológicas, a diferencia de los AVKs. Algunos fármacos pueden influir, pero de forma moderada, en la eficacia del tratamiento con rivaroxaban, como la claritromicina, la eritromicina, la rifampicina, el fluconazol, el ketaconazol y los inhibidores de las proteasas utilizadas en la infección del VIH. Otros fármacos, que comprenden la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital se tienen que utilizar con precaución porque pueden disminuir la concentración plasmática del rivaroxaban (11,12).

Es un inhibidor reversible directo del factor Xa e inhibe las vías extrínsecas e intrínsecas de la cascada de coagulación (11,12). La posología estándar es de 20 mg, una vez al día. Su aclaramiento renal con una función renal normal es de 35% (7). Este fármaco se absorbe con rapidez y alcanza una concentración plasmática máxima en 2h a 4h. La ingesta de alimentos concomitante a la administración de rivaroxabán mejora la biodisponibilidad de las dosis de 15 y 20 mg, debido al aumento de la solubilización y disolución del fármaco (13). Permite un aumento de la absorción hasta 39% y por eso, la ingesta de alimentos es obligatoria junto a la toma del fármaco (7). Para una dosis de 20 mg, la

biodisponibilidad es de 66% sin comida, y puede alcanzar los 100% con comida (4,7). Presenta una buena tolerabilidad gastrointestinal (7). Es metabolizado principalmente en el hígado, por el citocromo P450. Se elimina mediante la vía renal y hepatobiliar con casi un tercio del fármaco excretado sin modificar la orina (13). La vida media de eliminación es de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y de 11 a 13 horas en personas mayores (7). Se requieren ajustes de dosis para los pacientes con insuficiencia renal y hepática, que es de 15mg al día (7,13). No existe antídoto específico (7).

Indicaciones de rivaroxaban:

- Reduce el riesgo de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda y del embolismo pulmonar.
- Reduce el riesgo de trombosis venosa profunda recurrente y/o embolismo pulmonar en pacientes con riesgo continuo de trombosis venosa profunda recurrente y/o embolismo pulmonar después de completar el tratamiento inicial (al menos 6 meses).
- Profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla (4).

Edoxaban

Tanto edoxaban, como rivaroxaban, es un inhibidor directo del factor Xa, que disminuye la producción de trombina e inhibe la producción y formación de coágulos sanguíneos. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2015. Sigue siendo un fármaco reciente, pero múltiples estudios han apoyado su uso en una amplia gama de afecciones cardiovasculares (14). Aunque tiene menos interacciones que rivaroxaban, la rifampicina, que es utilizada en el tratamiento de la tuberculosis, puede interferir en el tratamiento con el edoxaban (4). El tratamiento concomitante con edoxaban está contraindicado en ritonavir, ciclosporina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, porque estos fármacos aumentan sus concentraciones plasmáticas (15).

Edoxaban se administra por vía oral, como rivaroxaban, y su absorción es rápida. Su biodisponibilidad es alrededor de los 62% y su concentración plasmática máxima se alcanza en 1 a 2 horas. La administración de comida aumenta la concentración plasmática máxima, pero tiene un efecto mínimo sobre la exposición total. Significa que el edoxabán puede ser administrado junto con la comida o a distancia de esta (7,16). Presenta una buena tolerabilidad gastrointestinal (7). Se administra en dosis comprendidas entre 15mg a 60 mg por día, pero la dosis estándar de administración es de 60 mg al día (7,16). Alrededor de 35% de la dosis administrada se elimina por vía renal, el resto es eliminado por el metabolismo hepático y la excreción biliar. Después de la administración por vía oral, el tiempo de vida media es de 10 horas a 14 horas, lo que permite una sola administración al día. Aunque el tratamiento con edoxaban no necesita monitorización de rutina, se puede estimar el efecto de la anticoagulación con una dosificación cuantitativa de la actividad del factor Xa (16). El edoxaban no tiene un antídoto específico (7).

La administración del edoxaban junto con otro anticoagulante está contraindicado. Si un médico quiere empezar un tratamiento con edoxaban en un paciente tratado con AVKs, hay que quitar el AVK y empezar con el edoxaban solo cuando el INR es ≤ 2.5 . Si el paciente es tratado con heparina o con otro NOAC, hay que administrar el edoxabán al momento de la próxima administración de la heparina o del NOAC que será interrumpida. Si hay que interrumpir el tratamiento con edoxabán para una intervención quirúrgica, se tiene que hacer al menos 24 horas antes. La recuperación del tratamiento se tiene que hacer solo una vez que se garantiza la hemostasia adecuada (16).

Aunque no existe antídoto, en caso de sangrado que amenaza la vida y que no puede ser controlado mediante una transfusión sanguínea o el restablecimiento de la hemostasia, se puede administrar un concentrado de 4 factores del complejo protrombínico con una dosis de 50 UI/kg que permiten contrarrestar los efectos del edoxaban en un tiempo de 30 minutos después el final de la perfusión del concentrado (16).

Indicaciones de edoxaban:

- Reduce el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Intervención coronaria percutánea en pacientes con fibrilación auricular.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar después de 5 a 10 días de terapia inicial con una vía parenteral anticoagulante (4,14).

Betrixaban

Como los descritos anteriormente, betrixaban es un inhibidor del factor Xa. Es administrado por vía oral una vez al día. Tiene una absorción rápida y la concentración plasmática media se alcanza en 3 o 4 horas después de la administración. Se excreta principalmente por la bilis y tiene un aclaramiento renal bajo. Su biodisponibilidad oral es de 34%, pero la coadministración de alimentos puede reducirla. La dosis inicial recomendada es 160mg el primer día, seguida de 80mg al día durante 35 a 42 días (10).

Presenta interacciones con amiodarona, azitromicina, verapamilo, ketoconazol y claritromicina.

Indicaciones de betrixaban:

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos hospitalizados por una enfermedad médica aguda que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a la movilidad restringida
- Otros factores de riesgo de tromboembolismo venoso (4).

En esta revisión sistemática, se comparan los anticoagulantes de administración cada 24h, de los cuales hace parte betrixaban. Es el nuevo anticoagulante oral más reciente en el mercado. Se toman en cuenta solo rivaroxaban y edoxaban por la escasa información relacionada con las extracciones dentales con betrixaban encontrada durante la búsqueda exploratoria.

5.3. Extracción dental

La exodoncia es la extracción de un diente de la boca. Es una práctica diaria de los odontólogos y es el procedimiento más común realizado en cirugía oral (17). La decisión de extraer un diente requiere una reflexión cuidadosa de los beneficios y los daños que puede presentar. La realización de la exodoncia aporta un control del dolor y la resolución del problema, aunque presenta el riesgo de producir una alveolitis seca y/o daño. Al contrario, tomar la decisión de no exodonciar aporta como beneficios el mantenimiento del diente, evita el procedimiento de extracción y por lo tanto evita el riesgo de complicaciones ligadas este procedimiento, pero puede provocar la propagación de la infección y posibles complicaciones posteriores (18). Aunque se deben tomar todas las medidas posibles para conservar y mantener los dientes en la cavidad bucal, a veces es imprescindible su indicación (17). Las extracciones no son necesariamente simples y pueden presentar dificultades para el odontólogo (18). Se debe privilegiar la extracción atraumática porque preserva el hueso, la arquitectura gingival y posibilita la colocación futura o inmediata de implantes dentales (17). Antes cualquier procedimiento quirúrgico, se tiene que considerar el diagnóstico, la técnica empleada, la minimización de las complicaciones, el manejo de los pacientes médicamente comprometidos, los cuidados postoperatorios y la farmacoterapia. Esto requiere un estudio completo de la historia y pruebas complementarias, como la radiología, o pruebas biológicas, como el estudio del INR (18).

5.3.1. Indicaciones

Las indicaciones de extracción de una o varias piezas dentales pueden ser múltiples. Las caries macroscópicas, la enfermedad periodontal avanzada o una fractura son indicaciones sencillas de la extracción dental. También por necesidad protésica, dientes impactados, dientes supernumerarios, dientes asociados con lesión patológica o por radioterapia previa se puede indicar la extracción (17,18). Sin embargo, la decisión resulta más difícil cuando estamos en presencia de un diente doloroso sin evidencia radiológica. Por eso, es obligatorio llevar a cabo un examen minucioso para excluir dolores procedentes

de la musculatura, de los senos paranasales o una neuralgia del nervio trigémino. Son razones de errores de diagnóstico, por imitación de dolor procedente de un diente. Entonces la decisión terapéutica no se tiene que tomar en ausencia de un diagnóstico claro. Las extracciones ortodóncicas pueden representar un motivo de extracción sin las características descritas anteriormente. Son dientes que pueden ser sanos, pero por motivo de discrepancia entre el tamaño del diente y el tamaño de la mandíbula y/o del maxilar, se indica la extracción de uno o varios dientes, por parte del plan de tratamiento ortodóncico (18).

5.3.2. Hemorragia

La hemorragia tras una extracción dental se define como la salida de sangre de las arterias, venas o capilares por donde circula, especialmente cuando se produce en cantidades muy grandes, por lo general, incluye mucho sangrado en poco tiempo.

Los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios son comunes de encontrar en la práctica diaria odontológica. Esta situación conlleva a problemas que son:

- Definir la condición subyacente por la cual el paciente es tratado con estos fármacos.
- Definir cuales con las posibles consecuencias al alterar el régimen medicamentoso.
- Definir cuáles son los riesgos y las medidas a emplear al realizar una cirugía dental.

Hay que considerar los beneficios y los riesgos al modificar o mantener el tratamiento anticoagulante, por eso se necesitan exámenes complementarios e interconsulta. Un sangrado puede resultar molesto y a veces grave, pero un derrame cerebral es una catástrofe. El estudio del INR en pacientes tratados con AVKs permite tomar una decisión, evitando el riesgo de hemorragia. Las medidas hemostáticas empleadas también son importantes para la prevención de hemorragia (18).

La hemorragia después una extracción dental se clasifica en cuatro categorías en función del tiempo de aparición del sangrado:

- **Sangrado inmediato:** Presente al tiempo de la extracción.
- **Sangrado inmediato prolongado:** Persiste después de 30 minutos de compresión y requiere uso de celulosa oxidada, sutura y segunda compresión con gasa.
- **Sangrado tardío:** Sangrado más allá de las 12 horas. Desarrollo de un hematoma o equimosis dentro del tejido blando oral.
- **Sangrado muy tardío:** Se define como exudación continua a las 24 y 48 horas del período de seguimiento (19).

5.3.3. Medidas hemostáticas locales

Las medidas hemostáticas locales en pacientes tratados con los nuevos anticoagulantes consisten en el manejo cuidadoso del tejido blando sin desgarrar durante la extracción. Se puede completar con la colocación de agente hemostático tal como celulosa oxidada o esponja de gelatina reabsorbible en el alvéolo y sutura (18).

6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

6.1. Justificación

En la práctica diaria en odontología, es frecuente encontrar pacientes tratados con anticoagulantes y es necesario que el odontólogo esté informado sobre la conducta a seguir en caso de necesidad de realizar una extracción dental, que es un acto realizado también frecuentemente.

Los antagonistas de la vitamina K fueron los anticoagulantes de elección, pero necesitan ser monitorizados y a veces es necesario su interrupción para las cirugías dentales, además de tener numerosas interacciones alimentarias y medicamentosas. En los últimos años se ha incrementado el uso de los nuevos anticoagulantes orales. Son fármacos que todavía necesitan ser estudiados, porque continúan siendo recientes en el mercado. Rivaroxaban y edoxaban son ambos nuevos anticoagulantes orales en los cuales la posología es una dosis diaria. Edoxaban es un anticoagulante muy reciente (2015) (14) y es necesario un estudio más completo de su manejo por parte de los odontólogos. Es necesario para estos profesionales de la salud oral que sepan en función del tratamiento que siguen sus pacientes si existe un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas intraoperatorias y postoperatorias al realizar una extracción dental. En la literatura actual, los trabajos sobre el tema se centran en comparar los nuevos anticoagulantes orales y los antagonistas de la vitamina K, como lo han hecho Hua y cols (20), pero han concluido que se necesitaban más estudios relacionados sobre el tema. Johnston y cols (21) realizaron una revisión sobre el manejo de los pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales en los cuales se va a realizar una extracción dental, pero no se encontró suficiente evidencia sobre los nuevos anticoagulantes orales y específicamente sobre el edoxaban. También López-Galindo y cols (22) informaron una falta de evidencia sobre el edoxaban.

Por lo anteriormente mencionado se creyó justificado realizar una revisión sistemática que estudiara ambos fármacos, con el objetivo de determinar en qué situación existe un mayor riesgo de hemorragia, el tiempo de aparición y la

duración del sangrado, así que los métodos hemostáticos locales que se emplean.

6.2. Hipótesis

La hipótesis de este trabajo es que los pacientes tratados con rivaroxaban presentan un mayor riesgo hemorrágico en los procedimientos de extracción dental que los pacientes tratados con edoxaban.

Además, el sangrado después del procedimiento de extracción dental ocurre en los días que siguen la intervención, sin tener una duración que excede la semana.

Sin embargo, los métodos locales de hemostasia empleados para rivaroxaban y edoxaban son los mismos utilizados que para los otros tipos de anticoagulantes orales (apixaban, dabigatran, wafarina, acenocoumarol).

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es comparar los pacientes tratados con rivaroxaban y los tratados con edoxaban para determinar en qué situación existe un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, ya sea durante la cirugía dental o después de la misma.

7.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

1. Evaluar el tiempo de aparición y la duración del sangrado después de la extracción dental.
2. Determinar los métodos locales de hemostasia que permiten controlar el sangrado

8. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (23).

8.1. Identificación de la pregunta PICO

Las bases de datos MedLine, Scopus y Web of Science fueron utilizadas para la búsqueda de artículos indexados sobre los pacientes que toman nuevos anticoagulantes orales sometidos a procedimientos de extracción dental y publicados desde enero 2013 hasta febrero 2023 para responder a la siguiente pregunta:

¿En los procedimientos de extracción dental (P), los pacientes en tratamiento con rivaroxaban (I) presentan mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas (O) que los tratados con edoxaban (C)?

Esta pregunta de estudio se estableció mediante una adaptación de la pregunta estructurada PICO. Este enfoque es adecuado para realizar revisiones cualitativas sistemáticas en intervenciones de salud. El formato de la pregunta quedó establecido de la siguiente manera:

- **P (Población):** Pacientes a los que se les ha realizado un procedimiento de extracción dental.
- **I (Intervención):** En tratamiento con rivaroxaban.
- **C (Comparación):** En tratamiento con edoxaban.
- **O (Resultados):** Existe riesgo de hemorragia intra y extraoperatorio.
 - O1: Evaluar el tiempo de aparición y la duración de sangrado después de la extracción dental.
 - O2: Definir los métodos locales de hemostasia que permiten controlar el sangrado.

8.2. Criterios de elegibilidad

Antes de empezar el estudio, se definieron algunos criterios de elegibilidad de los estudios seleccionados.

Criterios de inclusión

Tipo de estudio

- Ensayos controlados aleatorizados, series de casos, cohorte retrospectiva, cohorte prospectiva.
- Idioma: inglés, castellano, francés.
- Publicados desde el año 2013.

Tipo de pacientes

- Estudio en humanos.
- In-vivo.
- ≥ 4 pacientes.

Tipo de tratamiento

- Extracción dental simple, extracción de cordales simple, extracción múltiple.

Tipo de intervención

- Pacientes tratados con rivaroxaban.

Tipo de control

- Pacientes tratados con edoxaban.

Tipo de variables de resultados

- Estudios que proporcionan datos relacionados con el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con rivaroxaban o edoxaban.
- Como variables secundarias: el tiempo de aparición y la duración del sangrado, las medidas hemostáticas utilizadas.

Criterios de exclusión

- Estudios publicados antes del año 2013.
- Artículos duplicados.
- Libros.
- Pacientes que toman anticoagulantes intravenosos.
- Dientes impactados.

8.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se realizó una búsqueda automatizada el 6 de febrero de 2023 en las tres bases de datos mencionadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave (Tabla 2):

Tabla 2: Palabras clave utilizadas para la búsqueda de datos

	P	I	C	O
	Pacientes a los que se les ha realizado una extracción dental	En tratamiento con rivaroxaban	En tratamiento con edoxaban	Complicaciones hemorrágicas
Términos no MeSh	« dental surgery » OR « exodontia » OR « dental extraction » OR « simple dental extraction » OR « dentoalveolar surgery » OR « third molar extraction »	« oral anticoagulants » OR « new oral anticoagulants » OR « novel oral anticoagulants » OR « direct oral anticoagulants » OR « NOACs » OR « DOACs »	« edoxaban » OR « oral anticoagulants » OR « new oral anticoagulants » OR « novel oral anticoagulants » OR « direct oral anticoagulants » OR « NOACs » OR « DOACs »	« bleeding complications » OR « intraoperative complications » OR « postoperative complications » OR « complications » OR « bleeding risk »
Términos MeSh	« tooth extraction » OR « exodontics »	« anticoagulants » OR « rivaroxaban »	«anticoagulants»	« postoperative blood loss » OR « surgical hemorrhage »

Las palabras clave se combinaron con los operadores booleanos AND y OR, con los términos « MeSh » para la búsqueda PubMed, en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en las tres bases de datos se resume en las Tablas 3, 4 y 5.

Tabla 3: Resumen de la búsqueda en PubMed

	Términos	Filtros
Búsqueda PubMed (06/02/2023)	<p>(((((dental surgery) OR (exodontia)) OR (dental extraction)) OR (simple dental extraction)) OR (dentoalveolar surgery)) OR (third molar extraction)) OR (tooth extraction[MeSH Terms])) OR (exodontics[MeSH Terms])</p> <p>AND</p> <p>(((((oral anticoagulants) OR (new oral anticoagulants)) OR (novel oral anticoagulants)) OR (direct oral anticoagulants)) OR (NOACs)) OR (DOACs)) OR (anticoagulants[MeSH Terms])) OR (rivaroxaban[MeSH Terms])</p> <p>AND</p> <p>(((((edoxaban) OR (oral anticoagulants)) OR (new oral anticoagulants)) OR (novel oral anticoagulants)) OR (direct oral anticoagulants)) OR (NOACs)) OR (DOACs)) OR (anticoagulants[MeSH Terms])</p> <p>AND</p> <p>(((((bleeding complications) OR (intraoperative complications)) OR (postoperative complications)) OR (complications)) OR (bleeding risk)) OR (loss, postoperative blood[MeSH Terms])) OR (surgical hemorrhage[MeSH Terms])</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idioma: English, French, Spanish - Humans - Intervalo: 10 años (2013-2023)

Tabla 4: Resumen de la búsqueda en Scopus

	Términos	Filtros
Búsqueda Scopus (06/02/2023)	<p>(ALL (dental AND surgery OR exodontia OR dental AND extraction OR simple AND dental AND extraction OR dentoralveolar AND surgery OR third AND molar AND extraction OR tooth AND extraction OR exodontics) AND ALL (oral AND anticoagulants OR new AND oral AND anticoagulants OR novel AND oral AND anticoagulants OR direct AND oral AND anticoagulants OR noacs OR doacs OR anticoagulants OR rivaroxaban) AND ALL (edoxaban OR oral AND anticoagulants OR new AND oral AND anticoagulants OR novel AND oral AND anticoagulants OR direct AND oral AND anticoagulants OR noacs OR doacs OR anticoagulants) AND ALL (bleeding AND complications OR intraoperative AND complications OR postoperative AND complications OR complications OR bleeding AND risk OR postoperative AND blood AND loss OR surgical AND hemorrhage))</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dentistry - Idioma: English, Spanish, French - 10 años (2013-2023)

Tabla 5: Resumen de la búsqueda en Web of Science

	Términos	Filtros
Búsqueda Web of Science (06/02/2023)	<p>dental surgery OR exodontia OR dental extraction OR simple dental extraction OR dentoalveolar surgery OR third molar extraction OR tooth extraction OR exodontics</p> <p>AND</p> <p>oral anticoagulants OR new oral anticoagulants OR novel oral anticoagulants OR direct oral anticoagulants OR NOACs OR DOACs OR anticoagulants OR rivaroxaban</p> <p>AND</p> <p>edoxaban OR oral anticoagulants OR new oral anticoagulants OR novel oral anticoagulants OR direct oral anticoagulants OR NOACs OR DOACs OR anticoagulants</p> <p>AND</p> <p>bleeding complications OR intraoperative complications OR postoperative complications OR complications OR bleeding risk OR postoperative blood loss OR surgical hemorrhage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idioma: English, Spanish, French - 10 años (2013-2023) - Dentistry and Oral Medicine

8.4. Proceso de selección de los estudios

La selección de los estudios fue realizada por dos revisores (FV, ML). Se llevó a cabo un proceso de selección en cuatro etapas.

La primera etapa fue la eliminación de los artículos duplicados. Luego, se revisaron los títulos para eliminar las publicaciones irrelevantes. Los resúmenes fueron revisados y filtrados según el tipo de estudio, tipo de extracción dental, tipo de anticoagulantes y variables de resultado. La última etapa consistió en la lectura completa de cada artículo y la extracción de datos según un formulario de extracción de datos predeterminado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

En caso de existir algún desacuerdo, se resolvió por mutuo consenso de ambos revisores. El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-stadistics (Cohen kappa test).

8.5. Extracción de datos

De los estudios fue extraída la siguiente información: título, autores, año de publicación, diseño del estudio, edad de los pacientes, tipo de nuevo anticoagulante oral, número de pacientes, número de dientes extraídos, método

de extracción de los dientes, medidas hemostáticas, tasa de sangrado, tiempo de seguimiento post extracción.

Estos datos se extrajeron de forma independiente. Los datos de los estudios seleccionados se resumieron en una tabla.

Variable principal:

- **Complicaciones hemorrágicas** durante o después de la extracción dental, para rivaroxaban y edoxaban. Se tienen que separar en los grupos de nuevos anticoagulantes orales los datos relativos a cada uno.

Variables secundarias:

- **Tiempo de aparición y duración** de la hemorragia después de la extracción dental. Se recogieron los datos de aparición y duración en los estudios que los precisaban y se evaluó para ambos grupos de fármacos.
- **Métodos de hemostasia local empleados.** Se recogieron los diferentes métodos de hemostasia local empleados para determinar los usualmente utilizados.

8.6. Valoración de la calidad

Dos revisores (FV, ML) evaluaron la calidad de los estudios incluidos para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de todos los artículos incluidos.

La calidad metodológica de los estudios se realizó de acuerdo con la guía CASPE. Se consideró que los estudios tenían "bajo riesgo de sesgo" si cumplían con todos los criterios. Si había un posible sesgo en al menos un criterio, se consideró que tenían un "riesgo de sesgo incierto". Los estudios con "alto riesgo de sesgo" fueron aquellos en los que uno o más criterios no cumplían o con dudas en más de un criterio.

Los estudios de serie de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

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 (24).

8.7. Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio.

Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de muestras con diferente número de extracciones realizadas en pacientes en tratamiento con rivaroxaban y edoxaban fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos. En función del tipo de variable a estudiar, para el cálculo de la ponderación se dividió el número de pacientes (en tratamiento con rivaroxaban o edoxaban) de cada estudio por el total de pacientes de todos los estudios y se multiplicó por el valor de frecuencia reportada de cada estudio.

Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio: grupo de pacientes en tratamiento con rivaroxaban y grupo de pacientes en tratamiento con edoxaban.

Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

9. RESULTADOS

9.1. Selección de los estudios. Flow chart.

Se obtuvieron un total de 363 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=208), SCOPUS (n=28) y la Web of Science (n=126). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 32 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por 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 (Fig. 2). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 6.

El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,8 (títulos y resúmenes) y 1 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (24).

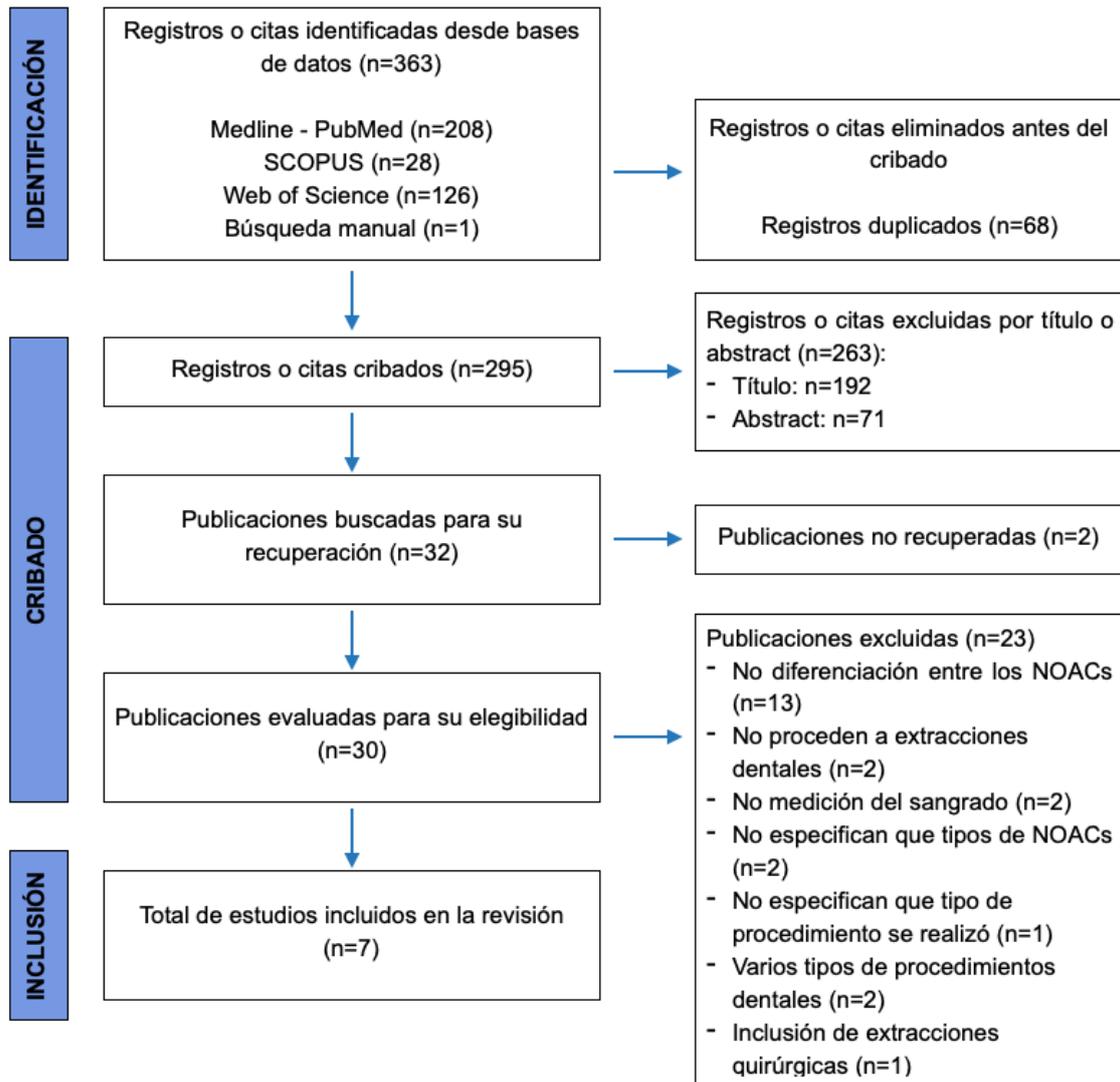


Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 6. Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Zirk, M. 2018 (25)	Journal Of Cranio-Maxillofacial Surgery	No especifican que tipo de cirugía oral
Pippi, R. 2021 (26)	Oral Diseases	No diferenciación entre los NOACs
Igelbrink, S. 2018 (27)	International Journal of Dentistry	No medición del sangrado
Rubino, R. 2019 (28)	Oral Surgery Oral Medecine Oral Pathology Oral Radiology	No inclusión de las extracciones dentales
Schmitt, C. 2020 (29)	Clinical Oral Investigations	No diferenciación entre los NOACs
AlSheef, M. 2021 (30)	Saudi Dental Journal	No medición del sangrado
Mueller, M. 2019 (31)	Clinical Oral Investigations	No diferenciación entre los NOACs
Patel, J. P. 2017 (32)	British Dental Journal	No diferenciación entre los NOACs
Morimoto, Y. 2016 (33)	Journal of Dental Sciences	Inclusión de extracciones quirúrgicas
Mauprivez, C. 2016 (34)	Oral Surgery Oral Medecine Oral Pathology Oral Radiology	No diferenciación entre los NOACs
Radu, R. 2022 (35)	Romanian Journal of Oral Rehabilitation	No especifican que tipos de NOACs
Radu, R. 2022 (36)	Romanian Journal of Oral Rehabilitation	No diferenciación entre los NOACs
Miller, S. G. 2018 (37)	Oral Diseases	Varios tipos de procedimientos dentales

RESULTADOS

Yoshikawa, H. 2019 (38)	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	No diferenciación entre los NOACs
Caliskan, M. 2017 (39)	Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal	No diferenciación entre los NOACs
Zeevi, I. 2017 (40)	Quintessence International	Varios tipos de procedimientos dentales
Lababidi, E. 2018 (41)	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	No diferenciación entre los NOACs
Ono, S. 2022 (42)	Thromb Res	No especifican que tipos de NOACs
Buchbender, M. 2021 (43)	BMC Oral Health	No diferenciación entre los NOACs
Enomoto, A. 2021 (44)	Biol Pharm Bull	No inclusión de las extracciones dentales
Yagyuu, T. 2017 (45)	BMJ Open	No diferenciación entre los NOACs
Martinez-Moreno, E. 2021 (46)	Int J Environ Res Public Health	No diferenciación entre los NOACs
Ockerman, A. 2021 (47)	PLoS Med	No diferenciación entre los NOACs

9.2. Análisis de las características de los estudios revisados

De los 7 artículos incluidos en la presente revisión, 3 artículos describían el sangrado después de extracciones dentales en pacientes tratados con rivaroxaban (48–50) y 4 artículos realizaban una comparativa de pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban (51–54).

Cuatro artículos fueron estudios retrospectivos (48,51,53,54), 1 fue un estudio prospectivo (50,52), 1 fue un estudio experimental (52) y 1 serie de casos (49).

En la totalidad de los estudios, la edad de los pacientes fue comprendida entre los 34 años y los 91 años. La edad media de los pacientes fue mayoritariamente alrededor de los 70 años.

En todos los estudios se trataba de pacientes en tratamiento con rivaroxaban (48–54). Un solo artículo comparaba los cuatro tipos de nuevos anticoagulantes orales (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban) (51). 3 artículos comparaban los nuevos anticoagulantes orales con la wafarina (52–54) y 1 con la wafarina y el acenocoumarol (52). Los últimos 3 artículos comparaban el sangrado en extracciones en pacientes tratados con rivaroxaban, apixaban (49) y dabigatran (48,50).

Se realizaron extracciones sobre un total de 280 pacientes, 205 pacientes fueron tratados con rivaroxaban y 75 pacientes tratados con edoxaban.

En el total de los estudios que los precisaban, se han extraído 194 dientes en pacientes tratados con rivaroxaban y 65 dientes en pacientes tratados con edoxaban.

La lidocaína al 2% fue el anestésico local de preferencia (50,51,53,54). También se encontró el uso de la mepivacaína al 3% (48,53) y de la prilocaína al 3% (53). El procedimiento de extracción dental simple fue realizado con botador y fórceps apropiado para el diente en todos los estudios y fue atraumático. En el estudio de Berton y cols (52), se detalla también el uso de una legra al final de la extracción.

En todos los estudios, las extracciones realizadas fueron seguidas de medidas hemostáticas. En todos los estudios excepto uno se han empleado suturas (48–50,52–54). Los otros tipos de métodos para conseguir la hemostasia han sido la compresión mecánica con gasa (51–54), la celulosa oxidada (52,53), el reemplazo del factor de coagulación (54), esponjas de gelatina reabsorbibles (48) y fibrina rica en plaquetas (49).

Las escalas de medida del sangrado fueron diferentes en todos los estudios. En 5 de los estudios, el sangrado fue clasificado desde la no presencia de sangrado hasta un sangrado severo (48,50–52,54). En los 2 estudios restantes, se ha medido la ocurrencia del sangrado en los días que siguen la cirugía, a las 24h, 48h y 72h (49,53).

En 5 de los estudios, el tiempo de seguimiento post-extracciones fue de 7 días (48,50–53). En un solo estudio, este tiempo se reduce a 3 días (49). El estudio de Iwata y cols no precisa cuánto tiempo se han seguido los pacientes después de la cirugía (54).

Las características de los estudios incluidos en esta revisión se resumen en las Tablas 7 y 7bis.

RESULTADOS

Tabla 7. Características generales de los estudios incluidos.

Autores, año	Diseño del estudio	Edad de los pacientes	Tipo de nuevos anticoagulantes orales	Número de pacientes	Número de dientes extraídos	Eventos de sangrado
Kwak y cols 2018 (51)	Estudio retrospectivo	Rivaroxaban: 65 ± 13	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 41	Rivaroxaban: 12	Rivaroxaban: 1
		Edoxaban: 70 ± 10		Edoxaban: 15	Edoxaban: 5	Edoxaban: 0
Berton y cols, 2018 (52)	Estudio experimental prospectivo	76 ± 9,2	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 28	Rivaroxaban: 28	Rivaroxaban: 3
				Edoxaban: 4	Edoxaban: 4	Edoxaban: 0
Inokoshi y cols, 2020 (53)	Estudio retrospectivo	Rivaroxaban: 79.59 ± 6.4	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 37	Rivaroxaban: media 1.81 dientes extraídos	Rivaroxaban: 12
		Edoxaban: 81.26 ± 6.0		Edoxaban: 35	Edoxaban: media 1,26 dientes extraídos	Edoxaban: 2
Iwata y cols, 2022 (54)	Estudio retrospectivo de cohorte	66-83,6	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 36	-	Rivaroxaban: 12
				Edoxaban: 21		Edoxaban: 8 Rivaroxaban
Cocero y cols, 2018 (48)	Estudio retrospectivo de cohorte	58,5-79	Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 24	-	Sangrado leve: 1
						Sangrado moderado: 1 Rivaroxaban
Miclotte y cols, 2017 (50)	Estudio caso-control prospectivo	51-88	Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 18	Rivaroxaban: 45	Sangrado día 1: 4 leves Sangrado día 7: 3 leves, 3 moderados
de Almeida Barros Mourão y cols, 2019 (49)	Serie de casos	34-91	Rivaroxaban, Apixaban	Rivaroxaban: 21	Rivaroxaban: 36	Sangrado a las 2h: 21 +
						Sangrado a las 24 y 48h: 21 -

RESULTADOS

Tabla 7bis. Características generales de los estudios incluidos.

Autores, año	Método de extracción de los dientes	Medidas hemostáticas	Tasa de sangrado	Tiempo de seguimiento post-extracción
Kwak y cols 2018 (51)	Extracción simple con botador y fórceps, sin osteotomía u ostectomía	Compresión mecánica, hemostasia espontanea	No sangrado o sangrado excesivo	7 días
Berton y cols, 2018 (52)	Extracción simple con botador, fórceps y curetas	Suturas no reabsorbibles, compresión con gasa, celulosa oxidada, ácido tranexámico	No sangrado Sangrado manejado con compresión simple (1 o 2/semana) Sangrado manejado con compresión simple (+2/semana) Sangrado que requiere intervención farmacológica Sangrado que requiere intervención medica	30 min, 7 días
Inokoshi y cols, 2020 (53)	Extracción simple con botador y fórceps	Suturas, compresión con gasa, celulosa oxidada	Ocurrencia: 24h, 48h, 72h, 1 semana	24h hasta 7 días
Iwata y cols, 2022 (54)	Extracción simple con botador y fórceps con movimientos de rotación y de tracción	Suturas, compresión con gasa, reemplazo de factor de coagulación	Grado 1, Grado 2, Grado 3	-
Cocero y cols, 2019 (48)	Extracción simple con botador y fórceps con movimientos de rotación y de tracción	Suturas no reabsorbibles, esponjas de gelatina reabsorbibles	No sangrado Sangrado leve Sangrado moderado Sangrado leve Sangrado moderado Sangrado temprano Sangrado tardío	Días 1, 3 y 7
Miclotte y cols, 2017 (50)	Periostotomo y fórceps	Suturas	No sangrado Sangrado leve Sangrado moderado Sangrado temprano Sangrado tardío	7 días
de Almeida Barros Mourão y cols, 2019 (49)	Técnica apropiada	Suturas, fibrina rica en plaquetas	Presencia de sangre en una gaza a los 2h, 24h, 48, 72h	3 días

9.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios de cohortes, el riesgo de sesgo fue considerado incierto en los 6 estudios (Tabla 8 y 8bis). En el estudio experimental, el riesgo fue considerado incierto también (Tabla 9). El estudio de serie de casos fue considerado de alto riesgo por la propia naturaleza del tipo de estudio (Tabla 10).

Tabla 8. Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo de estudios de cohortes según la guía CASPE.

CRITERIOS	Cocero y cols, 2019 (48)	Miclotte y cols, 2017 (50)	Kwak y cols, 2018 (51)
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Sí	Sí	Sí
2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	Sí	Sí	Sí
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Sí	Sí	Sí
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	Sí	Sí	No sé
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	Sí	Sí	Sí
6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	De los 64 pacientes con comorbilidades que tomaban DOACs, 4 han tenido episodios de sangrado, aunque 0 en el grupo sin comorbilidades.	No hubo diferencia en la puntuación de sangrado durante el procedimiento o de sangrado tardío. El sangrado tardío ocurrió con más frecuencia en los pacientes anticoagulados.	El sangrado postoperatorio ocurrió en solo 9 de los 153 casos incluidos, en los cuales 3 extracciones simples.
7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?	95%	95%	95%
8. ¿Te parecen creíbles los resultados?	Sí	Sí	Sí
9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	No sé	Sí	Sí
10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Sí	Sí	Sí
11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	No	No	No

Tabla 8bis. Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo de estudios de cohortes según la guía CASPE.

CRITERIOS	Inokoshi y cols, 2020 (53)	Iwata y cols, 2022 (54)
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Sí	Sí
2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	Sí	Sí
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Sí	Sí
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	No sé	Sí
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	Sí	Sí
6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	El sangrado posoperatorio fue significativamente mayor en los pacientes que tomaban rivaroxaban que en los que tomaban edoxaban o dabigatran.	391 pacientes que tomaban warfarina o DOACs se sometieron a extracciones dentales. Se investigaron varios factores de riesgo para el sangrado posterior a la extracción, incluido el número de extracciones dentales, con terapia antiplaquetaria y puntuación del riesgo.
7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?	No sé	95%
8. ¿Te parecen creíbles los resultados?	Sí	Sí
9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Sí	Sí
10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Sí	Sí
11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	No	No

Tabla 9: Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo del estudio experimental según la guía CASPE.

CRITERIOS	Berton y cols, 2018 (52)
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Sí
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	No
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Sí
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal del estudio?	No sé
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Sí
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Sí
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Buena
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Sí
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Sí
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Sí

Tabla 10: Evaluación del sesgo con la escala MOGA para serie de casos.

Estudio: de Almeida Barros Mourão y cols, 2019 (49)		Respuestas
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Sí
	2. ¿Se describen las características de los participantes?	Sí
Población a estudio	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Sí
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Sí
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Sí
Intervención y cointervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio	Sí
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	No
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Sí
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Sí
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	No claro
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	No hay
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Sí
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	No
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	Sí
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Sí
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Sí

9.4. Síntesis de resultados

9.4.1. Comparación del sangrado post-extracción dental en pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban

De los artículos incluidos en la presente revisión, 4 comparaban directamente el sangrado después de una extracción dental simple en pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban. En 2 estudios, no se observó sangrado excesivo durante o después de la extracción en los pacientes tratados con edoxaban, aunque este fenómeno se observó en los pacientes en tratamiento con rivaroxaban (51,52). En las Tablas 11 y 12, hemos calculado la frecuencia de los eventos de sangrado para ambos fármacos con las medias aritméticas y ponderadas. Según las medias ponderadas, observamos que, para los estudios incluidos en esta revisión, 21,7% de los pacientes tratados con rivaroxaban han experimentados un episodio de sangrado debido a la extracción dental, aunque para los pacientes tratados con edoxaban representa 13,3% de los pacientes.

Tabla 11. Frecuencia de los eventos de sangrado en paciente tratados con rivaroxaban.

RIVAROXABAN			
Autores	Nº de pacientes	Eventos de sangrado	Frecuencia (%)
Cocero y cols (48)	24	2	8,33333333
Miclotte y cols (50)	18	10	55,5555556
de Almeida Barros Mourão y cols (49)	21	-	-
Kwak y cols (51)	41	1	2,43902439
Berton y cols (52)	28	3	10,7142857
Inokoshi y cols (53)	37	12	32,4324324
Iwata y cols (54)	36	12	33,3333333
Total	186	40	-
MEDIA ARITMÉTICA	-	-	23,80132745
MEDIA PONDERADA	-	-	21,7391304

Tabla 12. Frecuencia de los eventos de sangrado en paciente tratados con edoxaban.

EDOXABAN			
Autores	Nº de pacientes	Eventos de sangrado	Frecuencia (%)
Kwak y cols (51)	15	0	0
Berton y cols (52)	4	0	0
Inokoshi y cols (53)	35	2	5,71428571
Iwata y cols (54)	21	8	38,0952381
Total	75	10	-
MEDIA ARITMÉTICA	-	-	10,95238095
MEDIA PONDERADA	-	-	13,3333333

9.4.2. Tiempo de aparición y duración del sangrado después de la extracción

2 artículos trataban del tiempo de aparición del sangrado. Según Kwak y cols, de los 3 dientes extraídos con evento de sangrado en pacientes con rivaroxaban, 2 iniciaron el sangrado a los 4 días y 1 a los 6 días. No hubo sangrado en los pacientes tratados con edoxaban (51). Según Cocero y cols, el tiempo de aparición del sangrado para el rivaroxaban fue menor. En los 5 dientes extraídos con evento de sangrado, 3 han iniciado el sangrado en la primera hora después de la extracción y 2 a los 24h (48). Los tiempos de aparición del sangrado se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Tiempo de aparición del sangrado después de la extracción.

Autores	Proporción de dientes extraídos con sangrado	Aparición del sangrado
RIVAROXABAN		
Kwak y cols (51)	2/3	4 días
	1/3	6 días
Cocero y cols (48)	2/5	24h
	3/5	1h
EDOXABAN		
Kwak y cols (51)	0/0	-

Tres autores han medido la duración del sangrado para el rivaroxaban. Según Inokoshi y cols (53), de los 24 dientes con evento de sangrado, la duración del sangrado fue de 24h en 4 dientes, 48h en 6 dientes, 72h en 11 dientes y una semana en 3 dientes. Para Miclotte y cols (50), el sangrado ocurrió en 45 dientes, de los cuales para 4 ha durado 24h, aunque para 6 fue 7 días. En el último artículo que midió la duración, los 100% de los dientes extraídos con evento de sangrado tenían un tiempo de sangrado inferior a los 24h (49). Para el edoxaban, un único artículo trataba del tiempo de aparición del sangrado, en el cual después la extracción de los 2 dientes se midió un tiempo de 48h (53). La duración del sangrado se resume en la Tabla 14.

Tabla 14. Duración del sangrado después de la extracción.

Autores, año	Proporción de dientes extraídos con sangrado	Duración del sangrado
RIVAROXABAN		
Inokoshi y cols (53), 2020	4/24	24h
	6/24	48h
	11/24	72h
	3/24	7 días
Miclotte y cols (50), 2017	4/45	24h
	6/45	7 días
De Almeida Barros Mourão (49), 2019	36/36	< 24h
EDOXABAN		
Inokoshi y cols (53), 2020	2/2	48h

9.4.3. Medidas hemostáticas empleadas

En todos los estudios incluidos en esta revisión, los métodos hemostáticos de primera intención fueron locales.

En el estudio de Berton y cols (52), el protocolo de hemostasia fue una compresión mecánica directamente después de la extracción dental. A los 30 minutos, si no se consiguió la hemostasia, el empleo de otros métodos como el

ácido tranexámico solo o con la combinación del método anterior fue usado. En este estudio, estas medidas fueron suficientes para la totalidad de los sangrados. El tiempo de compresión mecánica fue reducido a los 5 minutos para Iwata y cols (54) y después de este tiempo se usó celulosa oxidada y suturas reabsorbibles.

En 2 estudios (48,53), las suturas empleadas fueron no reabsorbibles y retiradas después de una semana.

El estudio de Almeida Barros Mourão y cols (49) demostró que el uso de fibrina rica en plaquetas fue un agente natural prometedor para los pacientes tratados con inhibidores del factor Xa.

Los métodos de hemostasia empleados en los estudios de la presente revisión se resumen en la tabla 15.

Tabla 15. Medidas hemostáticas empleadas en los estudios de la presente revisión.

Autores, año	Medidas hemostáticas
Kwak y cols, 2018 (51)	Compresión mecánica, hemostasia espontánea
Berton y cols, 2018 (52)	Suturas no reabsorbibles, compresión con gasa, celulosa oxidada, ácido tranexámico
Inokoshi y cols, 2020 (53)	Suturas reabsorbibles, compresión con gasa, celulosa oxidada
Iwata y cols, 2022 (54)	Suturas, compresión con gasa, reemplazo de factor de coagulación
Cocero y cols, 2019 (48)	Suturas no reabsorbibles, esponjas de gelatina reabsorbibles
Miclotte y cols, 2017 (50)	Suturas
de Almeida Barros Mourão y cols, 2019 (49)	Suturas, fibrina rica en plaquetas

10. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de riesgo de sangrado en pacientes tratados con rivaroxaban en comparación con pacientes tratados con edoxaban.

El objetivo principal de esta revisión es comparar los pacientes tratados con rivaroxaban y los tratados con edoxaban para determinar en qué situación existe un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas; y de forma secundaria evaluar el tiempo de aparición del sangrado y su duración después de la extracción dental cuando existe, así como determinar los métodos locales de hemostasia que permiten controlar el sangrado.

10.1. Comparación del sangrado post-extracción dental en pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 7 investigaciones científicas, relevaron una mayor tasa de eventos de sangrado después una extracción dental en los pacientes tratados con rivaroxaban que los tratados con edoxaban. Resultó del cálculo de la media ponderada en cada grupo de fármaco. Esta media de la frecuencia, que es de 21,7% eventos de sangrado en pacientes con rivaroxaban para un total de 186 pacientes, se reduce a 13,3% en los tratados con edoxaban, para un total de 75 pacientes. La talla de la muestra de pacientes en ambos grupos es diferente, lo que puede influir en este resultado.

En los estudios de Inokoshi y cols (53) e Iwata y cols (54), la proporción de pacientes en tratamiento con rivaroxaban en los cuales se realizó una extracción dental es aproximadamente la misma (respectivamente 37 y 36 pacientes) para un número de eventos de sangrado igual (12 en ambos estudios). Este resultado es el más pertinente, ya que las muestras son similares. Sin embargo, la muestra del estudio de Kwak y cols (51) para los pacientes en tratamiento con rivaroxaban es la más alta con 41 pacientes, y presenta la proporción más débil de sangrado con un solo caso.

En los pacientes en tratamiento con edoxaban, las dos muestras más pequeñas de la presente revisión son de los estudios de Kwak y cols (51) y de Berton y cols (52), con respectivamente 15 y 4 pacientes, en los cuales no hubo eventos de sangrado. Edoxaban es el fármaco que proporcionalmente al número de pacientes, representa la menos frecuencia de eventos de sangrado.

Los resultados del estudio de Inokoshi y cols (53), estudio incluido en la presente revisión que compara rivaroxaban y edoxaban, concluyen que el sangrado postoperatorio es mayor en los pacientes tratados con rivaroxaban frente a los tratados con edoxaban. Esto concuerda con los resultados generales que hemos encontrado en esta revisión.

La disparidad de los resultados obtenidos en ambos grupos de fármacos puede ser una causa de sesgo de las proporciones de sangrado. Todavía se necesita más investigación sobre el edoxaban, que sigue un fármaco reciente, para obtener resultados más pertinentes con muestras similares a los estudios sobre el rivaroxaban u otros tipos de nuevos anticoagulantes orales. Como se constata en nuestra investigación y la de López-Galindo y cols (22), existe baja evidencia sobre el edoxaban.

El tipo de extracción y las condiciones de realización del procedimiento es similar en la totalidad de los artículos incluidos en la presente revisión. Siendo extracciones simples, el riesgo de sangrado es menor que en otros procedimientos más invasivos. El número de pacientes es limitado ya que las extracciones quirúrgicas fueron excluidas. Como otra línea de investigación posible, se puede comparar pacientes tratados con ambos fármacos con otros tipos de tratamientos dentales en los cuales el riesgo de hemorragia es mayor.

Los eventos de sangrado fueron controlables mediante las técnicas de hemostasia local en la totalidad de los estudios. Nos indica que el sangrado debido a la toma de estos nuevos anticoagulantes orales no es en general severo y controlable con métodos locales de hemostasia usualmente empleados.

Las limitaciones de los estudios incluidos pueden resultar en los sistemas de evaluación del sangrado, que son diferentes en cada estudio. En los artículos incluidos en esta revisión, existen varios modos de presentar los resultados. Además, en el estudio de Inokoshi y cols (53), los resultados pueden estar influidos por la presencia de varios fármacos adicionales a los nuevos anticoagulantes orales estudiados.

10.2. Tiempo de aparición y duración del sangrado después de la extracción

Los tiempos de seguimiento de los estudios fueron limitados como máximo a la semana en la casi totalidad de los estudios.

En cuanto al tiempo de aparición del sangrado, la proporción más alta de dientes extraídos con sangrado posterior en pacientes tratados con rivaroxaban se encuentra en el estudio de Kwak y cols (51) y fue de 4 días después la extracción dental. En una proporción similar, según Cocero y cols (48), el tiempo de aparición de sangrado fue de 1 hora. El tiempo de aparición más tarde que se pudo encontrar era de 6 días. Para el edoxaban, el tiempo de aparición del sangrado no se pudo determinar, ya que en el único estudio que trata de la aparición de sangrado para el edoxaban, no hubo eventos de sangrado (51). La limitación en los estudios en cuanto a las medidas de tiempo de aparición del sangrado después de la cirugía se encuentra en la falta de evidencia en los estudios incluidos en esta revisión. Solo 2 artículos tratan de esta característica. También el manejo inmediato después de la extracción puede influir en los tiempos de aparición, ya que para Berton y cols (52), se emplean otros métodos de hemostasia local si la misma no se consigue en los 30 minutos, aunque este tiempo se reduce a 5 minutos para Iwata y cols (54). Una característica que no está indicada en ninguno de los estudios fue las instrucciones y conducta a mantener en casa dadas a los pacientes después de la extracción. Las instrucciones han podido ser diferentes en los estudios, lo que puede hacer variar los tiempos de aparición. Las diferencias individuales (edad, sexo, comorbilidades, etc.) y las pautas de tratamiento (dosis, continuación o discontinuación del anticoagulante) podrían también participar en esta aparición.

La duración del sangrado fue evaluada en 3 artículos. En cuanto al rivaroxaban, la duración del sangrado varía entre menos de 24 horas hasta una semana. La proporción más alta de dientes con sangrado tiene una duración de menos de 24 horas y se encuentra en el estudio de Almeida Barros Mourão y cols (49). Este resultado no es significativo, debido al alto riesgo de sesgo de este estudio por su propia naturaleza (serie de casos). Además, en este estudio se utilizaron medidas hemostáticas no presentes en los otros estudios, la fibrina rica en plaquetas. El estudio de Inokoshi y cols (53), que compara varias duraciones de sangrado (24h, 48h, 72h y 7 días), tiene como resultado una proporción mayor de sangrado durante 72h. También es el único estudio que trata de la duración del sangrado de estudio en el edoxaban, y la totalidad de los sangrados duraron 48h. Las muestras diferentes y las características mencionadas anteriormente para la aparición del sangrado son factores que pueden influir también y ser limitaciones de los estudios incluidos en la presente revisión para definir la duración del sangrado.

10.3. Medidas hemostáticas empleadas

Los métodos de hemostasia locales son similares en la totalidad de los estudios incluidos en esta revisión. Estos estudios no sólo tratan los anticoagulantes que queremos comparar en este trabajo, que son el rivaroxaban y el edoxaban, sino que incluyen también el dabigatran y el apixaban (48–54), así como la wafarina y el acenocoumarol (52–54). En la casi totalidad de los estudios se utilizó la compresión mecánica y las suturas, así que son los métodos los más empleados. No podemos concluir en un método con mayor eficacia que otro, ya que los resultados de los estudios no comparan los métodos; y además las medidas de sangrado fueron diferentes en todos los estudios. Un único estudio estudia la eficacia de la hemostasia, con fibrina rica en plaquetas. De Almeida Barros Mourão y cols (49) concluyó que el uso de fibrina rica en plaquetas fue agente hemostático natural prometedor, pero que se necesitan estudios con muestras de pacientes más amplias para aclarar los resultados de este estudio.

Los otros métodos de hemostasia empleados, además de las suturas reabsorbibles o no, de la compresión mecánica con gasa y de la fibrina rica en

plaquetas; son el uso de celulosa oxidada, el ácido tranexámico y las esponjas de gelatina reabsorbibles. La totalidad de los estudios tratando de varios tipos de anticoagulantes, no se especifica un método de hemostasia indicado para un tipo de anticoagulante. Tampoco puede decirse que estos resultados sean inesperados, ya que hay una evidencia empírica acumulada sobre los métodos de hemostasia local que muestran su eficacia en sangrados leve/moderado. Los resultados obtenidos están en línea del trabajo de Vasconcellos y cols (55) para la aplicación de ácido tranexámico, así como para el trabajo de Madrid y cols (56), que demuestra la eficacia del ácido tranexámico y de las esponjas de gelatina reabsorbibles en el manejo de la extracción dental.

10.4. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de la presente revisión sistemática se encontraron en la poca evidencia científica sobre el edoxaban. En las futuras líneas de investigación, se puede incluir en los estudios muestras mayores, enfocándose en la comparación de los riesgos de sangrado en los nuevos tipos de anticoagulantes orales, ya que muchos estudios se realizaron con los antiguamente utilizados. Además de los nuevos anticoagulantes orales estudiados en la presente revisión, el betrixaban necesita también investigaciones para evaluar el riesgo de tratar estos pacientes en odontología. Una dificultad que fue relevante en el proceso de selección de los estudios fue que, en los nuevos anticoagulantes orales incluidos en los estudios, muchos autores no diferenciaban los tipos en los resultados, así que no se pudieron utilizar los datos para hacer una comparación dentro del grupo de nuevos anticoagulantes orales. El edoxaban sigue siendo reciente, es importante que los odontólogos queden informados sobre el manejo de estos pacientes, ya que el riesgo asociado a una hemorragia puede resultar grave en algunas situaciones si no se toman en cuenta algunos factores.

11. CONCLUSIÓN

Conclusión principal

Los pacientes tratados con rivaroxaban presentan un mayor riesgo de hemorragia que los tratados con edoxaban al realizar una extracción dental simple.

Conclusiones secundarias

El tiempo de aparición del sangrado después de la extracción dental para el rivaroxaban es más frecuente entre la primera hora y los 4 días. La duración del sangrado para los pacientes tratados con rivaroxaban es de 72 horas y para el edoxaban es de 48 horas.

Los métodos locales de hemostasia empleados son independientes del tipo de anticoagulante oral y existe una gran variabilidad.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*. Indian Society of Anaesthetists. 2014;58:515–23.
2. O'Connor SD, Taylor AJ, Williams EC, Winter TC. Coagulation concepts update. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193:1656–64.
3. Johari V, Loke C. Brief Overview of the Coagulation Cascade. *Disease-a-Month*. 2012;58(8):421–3.
4. DeWald TA, Washam JB, Becker RC. Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications. *Neurosurgery Clinics of North America*. W.B. Saunders. 2018;29:503–15.
5. Dumont B, Faille D, Ajzenberg N. Les nouveaux anticoagulants oraux Utilisation actuelle et avenir. *Medecine/Sciences*. 2011;27:493–500.
6. Berkovits A, Aizman A, Zúñiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. *Rev Med Chile*. 2011;139:1347–55.
7. Altiok E, Marx N. Orale Antikoagulation. *Deutsches Arzteblatt International*. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. 2018;115:776–83.
8. Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd. 2021;43:21–8.
9. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Blackwell Publishing Ltd. 2018;16:209–19.
10. Murphy G, Grace Y, Chaudry S, Chamoun R. Betrixaban: A Novel Oral Anticoagulant With a New Niche. *Journal of Pharmacy Technology*. 2018;34:123–33.
11. Meddahi S, Samama MM. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: Rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. *Journal des Maladies Vasculaires*. Elsevier Masson SAS; 2014;39:183–94.

12. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;19(7):636-42.
13. Roberti R, Iannone LF, Palleria C, Curcio A, Rossi M, Sciacqua A, et al. Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice. *Frontiers in Pharmacology.* Frontiers Media S.A. 2021;12.
14. Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, Lassar T. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* John Wiley and Sons Inc. 2022;88:535–40.
15. di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews.* Churchill Livingstone. 2017;31:193–203.
16. Scheen AJ, Lancellotti P. LE MÉDICAMENT DU MOIS Edoxaban (LIXIANA®) : nouvel anticoagulant oral pour le traitement et la prévention secondaire des maladies thromboemboliques. 2016;71:517-24.
17. El-Kenawy MH, Ahmed WMS. Comparison Between Physics and Conventional Forceps in Simple Dental Extraction. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(4):949–55.
18. Sambrook PJ, Goss AN. Contemporary exodontia. *Aust Dent J.* 2018;63:11–8.
19. Verma G. Dental Extraction Can Be Performed Safely in Patients on Aspirin Therapy: A Timely Reminder. *ISRN Dent.* 2014;1–11.
20. Hua W, Huang Z, Huang Z. Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology.* Frontiers Media S.A. 2021;12.
21. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* Churchill Livingstone. 2016;45:618–30.
22. López-Galindo M, Grau-Benítez M. Systematic review on the effects of the discontinuation of the anticoagulant therapy and the postoperative bleeding, in patients under new oral anticoagulants after dental extraction. *J Clin Exp Dent.* 2020;15:338-45.

23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:836-41
24. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. 1977;33:363-74
25. Zirk M, Zinser M, Buller J, Bilinsky V, Dreiseidler T, Zöller JE, et al. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events - Retrospective cohort study of 542 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(6):932–6.
26. Pippi R, Scorsolini MG, Luigetti L, Pietrantonio A, Cafolla A. Tooth extraction without discontinuation of oral antithrombotic treatment: A prospective study. *Oral Dis*. 2021;27(5):1300–12.
27. Igelbrink S, Burghardt S, Michel B, Kuebler NR, Holtmann H. Secondary Bleedings in Oral Surgery Emergency Service: A Cross-Sectional Study. *Int J Dent*. 2018;2018:6595406
28. Rubino RT, Dawson III DR, Kryscio RJ, Al-Sabbagh M, Miller CS. Postoperative bleeding associated with antiplatelet and anticoagulant drugs: A retrospective study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*. 2019;128(3):243–9.
29. Schmitt CM, Rusche B, Clemm R, Neukam FW, Buchbender M. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clin Oral Investig*. 2019;24(8):2653–62.
30. AlSheef M, Gray J, AlShammari A. Risk of postoperative bleeding following dental extractions in patients on antithrombotic treatment. *Saudi Dental Journal*. 2021;33(7):511–7.
31. Müller M, Schlittler F, Schaller Benoit and Nagler M, Exadaktylos AK, Sauter TC. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients-a retrospective study of emergency department consultations. *Clin Oral Investig*. 2018;23(5):2273–8.
32. Patel JP, Woolcombe SA, Patel RK, Obisesan O, Roberts LN, Bryant C, et al. Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery. *Br Dent J*. 2017;222(4):245–9.

33. Morimoto Y, Yokoe C, Mai Y, Sugihara M, Futatsuki T. Tooth extraction in patients taking nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Dent Sci.* 2016;11(1):59–64.
34. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(5):146-55.
35. Radu R, Dinca O, Padurariu C, Nita T, Vladan C, Bucur A. Comparison of bleeding risks with the new oral anticoagulants versus acenocumarolum - part 1. *Romanian Journal of rehabilitation.* 2022;14(1):74–7.
36. Radu R, Dinc O, Padurariu C, Nita T, Vladan C, Bucur A. Comparison of bleeding risks with the new oral anticoagulants versus acenocumarolum - part 2. *Romanian Journal of rehabilitation.* 2022;14(1):97–101.
37. Miller SG, Miller CS. Direct oral anticoagulants: A retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Dis.* 2018;24(1–2):243–8.
38. Yoshikawa H, Yoshida M, Yasaka M, Yoshida H, Murasato Y, Fukunaga D, et al. Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(8):1102–8.
39. 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):767–73.
40. Zeevi I, Allon DM, Rosenfeld E, Avishai Gal and Gilman L, Nissan J, Chaushu G. Four-year cross-sectional study of bleeding risk in dental patients on direct oral anticoagulants. *Quintessence Int.* 2017;48(6):503–9.
41. 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):940–6.
42. Ono S, Ishimaru M, Yokota I, Konishi T, Okada A, Ono Y, et al. Risk of post-extraction bleeding with direct oral anticoagulant compared with warfarin: Retrospective cohort study using large scale claims data in Japan. *Thromb Res.* 2022;222:24–30.

43. Buchbender M, Schlee N, Kesting MR, Grimm J, Fehlhofer J, Rau A. A prospective comparative study to assess the risk of postoperative bleeding after dental surgery while on medication with direct oral anticoagulants, antiplatelet agents, or vitamin K antagonists. *BMC Oral Health*. 2021;21:504.
44. Enomoto A, Mano Y, Kawano Y, Nishikawa T, Aoyama T, Sasaki Y, et al. Comparison of the Safety and Effectiveness of Four Direct Oral Anticoagulants in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Using Real-World Data. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(9):1294–302.
45. Yagyu T, Kawakami M, Ueyama Y, Imada M, Kurihara M, Matsusue Y, et al. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(8):e015952.
46. Martinez-Moreno E, Martinez-López F, Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Bleeding Complications in Anticoagulated and/or Antiplatelet-Treated Patients at the Dental Office: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4).
47. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, Vanassche T, Belmans A, Vanhove J, et al. Tranexamic acid and bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants undergoing dental extraction: The EXTRACT-NOAC randomized clinical trial. *PLoS Med*. 2021;18(5).
48. Cocero N, Basso M, Grosso S, Carossa S. Direct Oral Anticoagulants and Medical Comorbidities in Patients Needing Dental Extractions: Management of the Risk of Bleeding. *Journal of Oral and Maxillofacial surgery*. 2019;77(3):463–70.
49. de Almeida Barros Mourão CF, Miron RJ, de Mello Machado RC, Ghanaati S, Alves GG, Calasans-Maia MD. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *Oral Maxillofac Surg*. 2019;23(3):381–6.
50. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2183–8.

51. Kwak EJ, Nam S, Park K mee, Kim S yul, Huh J, Park W. Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants (NOACs): a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2019;29(1):477–84.
52. Berton F, Costantinides F, Rizzo R, Franco A, Contarin J, Stacchi C, et al. Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple single tooth extraction? A prospective comparative study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(8):3183–92.
53. Inokoshi M, Kubota K, Yamaga E, Ueda K, Minakuchi S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):2363–71.
54. Iwata E, Tachibana A, Kusumoto J, Hasegawa T, Kadoya R, Enomoto Y, et al. Risk factors associated with post-extraction bleeding in patients on warfarin or direct-acting oral anticoagulants: a retrospective cohort study. *Oral Maxillofac Surg.* 2022;26(4):641–8.
55. de Vasconcellos SJ de A, de Santana Santos T, Reinheimer DM, Faria-e-Silva AL, de Melo M de FB, Martins-Filho PRS. Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2017;45(1):20–6.
56. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research.* 2009;20:96–106.

13. ANEXOS

ANEXO 1: Guía PRISMA

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.	7,8
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	27-28
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	30
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	33-34
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.	34-36
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	34-36
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.	36
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.	36-37
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.	37-38
	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.	37-38
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.	38
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.	38
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)).	36-38
	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.	36-38
	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.	38
	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	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified	40-41

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
selection		in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	40-43
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	44-47
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	48-52
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.	53-56
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	48-56
	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.	58-62
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	62
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	62
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
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.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
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.	

ANEXO 2: Formato artículo en español

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: COMPARACIÓN ENTRE RIVAROXABAN Y EDOXABAN EN EL MANEJO DE LA EXTRACCIÓN DENTAL. UNA REVISIÓN SISTÉMICA.

Autores:

Florie Villanueva, Mónica Paula López Galindo

Universidad Europea de Valencia. Faculty of Health Sciences. Department of Dentistry.

Correspondencia:

Paseo Alameda, 7

46010 – Valencia, España

Email: florievillanueva@gmail.com

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Rivaroxaban y edoxaban son nuevos anticoagulantes orales (NOACs) inhibidores del factor Xa. En pacientes tratados con estos fármacos, el riesgo de hemorragia es aumentado durante el procedimiento de extracción dental. El objetivo fue comparar los pacientes tratados con rivaroxaban y los tratados con edoxaban para determinar en qué situación existe un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, así como evaluar el tiempo de aparición y la duración del sangrado y los métodos hemostáticos locales empleados.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó una búsqueda electrónica en los bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science sobre las extracciones dentales en pacientes en tratamiento con edoxaban y rivaroxaban, desde 2013 hasta febrero 2023.

RESULTADOS: De los 295 artículos potencialmente elegibles, 7 cumplieron los criterios de inclusión: 3 artículos describían el sangrado después de extracciones dentales en pacientes tratados con rivaroxaban y 4 artículos realizaban una comparativa de pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban. En el grupo de pacientes tratados con rivaroxaban, 21,7% han experimentados un episodio de sangrado debido a la extracción dental, aunque para los pacientes tratados con edoxaban representa un 13,3%. El inicio del sangrado varía de 1h hasta 6 días

para el rivaroxaban. La duración del sangrado varía de menos de 24h hasta 7 días para el rivaroxaban y fue 48h para el edoxaban. Los métodos de hemostasia local fueron variados y comprendían principalmente compresión local, suturas, celulosa oxidada y esponjas de gelatina reabsorbibles.

CONCLUSIÓN: Los pacientes tratados con rivaroxaban presentan un mayor riesgo de hemorragia que los tratados con edoxaban al realizar una extracción dental simple. El tiempo de aparición y la duración del sangrado varía en función de los estudios. Los métodos locales de hemostasia empleados son independientes del tipo de anticoagulante oral y existe una gran variabilidad.

PALABRAS CLAVE: NOACs, edoxaban, rivaroxaban, extracción dental, hemorragia

INTRODUCCIÓN

Los nuevos anticoagulantes orales (NOACs) se comercializaron desde hace una década (1). Además de las restricciones que presentan los AVKs, que son las interacciones y el seguimiento biológico necesario, también el estrecho margen terapéutico dificulta el equilibrio del tratamiento. El desarrollo de nuevos anticoagulantes fue necesario para contestar a estas dificultades (2). Una de las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales es que no necesitan un control regular de la coagulación mediante la monitorización, porque los DOACs exhiben perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más predecibles que los antagonistas de la vitamina K (3). Los DOACs incluyen los inhibidores del factor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban) y los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) (1). Estos fármacos se dividen en dos grupos según la pauta de administración: el apixaban y dabigatran, que se administran dos veces al día (cada 12 horas), y rivaroxaban, edoxaban y betrixaban que se administran en una sola dosis al día (4,5). Tanto edoxaban, como rivaroxaban son inhibidores directos del factor Xa, que disminuye la producción de trombina e inhibe la producción y formación de coágulos sanguíneos (6,7). La exodoncia es una práctica diaria y es el procedimiento más común realizado en cirugía oral (8). La decisión de extraer un diente requiere una reflexión cuidadosa de los

beneficios y los daños que puede presentar. Hay que considerar los beneficios y los riesgos al modificar o mantener el tratamiento anticoagulante en los pacientes tratados. Un sangrado puede resultar molesto y a veces grave. Las medidas hemostáticas empleadas también son importantes para la prevención de hemorragia (9). El objetivo de la siguiente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta: ¿En los procedimientos de extracción dental, los pacientes en tratamiento con rivaroxaban presentan mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas que los tratados con edoxaban? Para ello se comparó en primer lugar los eventos de sangrado en los pacientes en tratamiento con rivaroxaban y edoxaban, y se evaluó el tiempo de aparición y la duración del sangrado y así los métodos de hemostasia local empleados.

MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (10).

Pregunta PICO

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

- **P (Población):** Pacientes a los que se les ha realizado un procedimiento de extracción dental.
- **I (Intervención):** En tratamiento con rivaroxaban.
- **C (Comparación):** En tratamiento con edoxaban.
- **O (Resultados):** Existe riesgo de hemorragia intra y extraoperatorio.
 - O1: Evaluar el tiempo de aparición y la duración de sangrado después de la extracción dental.
 - O2: Definir los métodos locales de hemostasia que permiten controlar el sangrado.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de estudio: ensayos controlados aleatorizados, series de casos, cohorte

retrospectiva, cohorte prospectiva, en inglés, castellano o francés, publicados desde el año 2013.

- Tipo de pacientes: estudio en humanos, in-vivo, ≥ 4 pacientes.
- Tipo de tratamiento: extracción dental simple, extracción de cordales simple, extracción múltiple.
- Tipo de intervención: pacientes tratados con rivaroxaban.
- Tipo de control: pacientes tratados con edoxaban.
- Tipo de variables de resultados: estudios que proporcionan datos relacionados con el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con rivaroxaban o edoxaban, como variables secundarias: el tiempo de aparición y la duración del sangrado, las medidas hemostáticas utilizadas.

Los criterios de exclusión fueron: estudios publicados antes del año 2013, artículos duplicados, libros, pacientes que toman anticoagulantes intravenosos, dientes impactados.

Fuente de información y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada el 6 de febrero de 2023 en tres bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science), con las siguientes palabras clave: « dental surgery », « exodontia », « dental extraction », « simple dental extraction », « dentoalveolar surgery », « third molar extraction », « tooth extraction », « exodontics » « oral anticoagulants », « new oral anticoagulants », « novel oral anticoagulants », « direct oral anticoagulants », « NOACs », « DOACs », « anticoagulants », « rivaroxaban », « edoxaban », « bleeding complications », « intraoperative complications », « postoperative complications », « complications », « bleeding risk », « postoperative blood loss », « surgical hemorrhage ». Las palabras clave fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.. Los filtros empleados fueron: English, Spanish, French, Humans. Intervalo de 10 años (2013-2023). Además se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos.

Proceso de selección de los estudios

La selección de los estudios fue realizada por dos revisores (FV, ML). Se llevó a cabo un proceso de selección en cuatro etapas. La primera etapa fue la eliminación de los artículos duplicados. Luego, se revisaron los títulos para eliminar las publicaciones irrelevantes. Los resúmenes fueron revisados y filtrados según el tipo de estudio, tipo de extracción dental, tipo de anticoagulantes y variables de resultado. La última etapa consistió en la lectura completa de cada artículo y la extracción de datos según un formulario de extracción de datos predeterminado para confirmar la elegibilidad de los estudios. En caso de existir algún desacuerdo, se resolvió por mutuo consenso de ambos revisores. El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-stadistics (Cohen kappa test).

Extracción de datos

De los estudios fue extraída la siguiente información: título, autores, año de publicación, diseño del estudio, edad de los pacientes, tipo de nuevo anticoagulante oral, número de pacientes, número de dientes extraídos, método de extracción de los dientes, medidas hemostáticas, tasa de sangrado, tiempo de seguimiento post extracción.

Valoración de la calidad

Dos revisores (FV, ML) evaluaron la calidad de los estudios incluidos para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de todos los artículos incluidos. La calidad metodológica de los estudios se realizó de acuerdo con la guía CASPE. Los estudios de serie de casos de evaluaron mediante la escala MOGA. 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 (11).

Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio. Puesto que las medias encontradas en los

estudios analizados procedían de muestras con diferente número de extracciones realizadas en pacientes en tratamiento con rivaroxaban y edoxaban fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos. Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Se obtuvieron un total de 363 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=208), SCOPUS (n=28) y la Web of Science (n=126). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 32 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por 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 (Fig 1). El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,8 (títulos y resúmenes) y 1 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (11).

Análisis de las características de los estudios revisados

De los 7 artículos incluidos en la presente revisión, 3 artículos describían el sangrado después de extracciones dentales en pacientes tratados con rivaroxaban (12–14) y 4 artículos realizaban una comparativa de pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban (15–18). 4 artículos fueron estudios retrospectivos (12,15,17,18), 1 fue un estudio prospectivo (14,16), 1 fue un estudio experimental (16) y 1 serie de casos (13). Se realizaron extracciones sobre un total de 280 pacientes, 205 pacientes fueron tratados con rivaroxaban y 75 pacientes tratados con edoxaban. En todos los estudios, las extracciones realizadas fueron seguidas de medidas hemostáticas. Los tipos de métodos para conseguir la hemostasia han sido la compresión mecánica con gasa (15–18), la

celulosa oxidada (16,17), el reemplazo del factor de coagulación (18), esponjas de gelatina reabsorbibles (12) y fibrina rica en plaquetas (13). Las características de los estudios incluidos en esta revisión se resumen en la Tabla 1.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios de cohortes, el riesgo de sesgo fue considerado incierto en los 6 estudios. En el estudio experimental, el riesgo fue considerado incierto también. El estudio de serie de casos fue considerado de alto riesgo por la propia naturaleza del tipo de estudio.

Síntesis de resultados

Comparación del sangrado post-extracción dental en pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban: De los artículos incluidos en la presente revisión, 4 comparaban directamente el sangrado después de una extracción dental simple en pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban. En 2 estudios, no se observó sangrado excesivo durante o después de la extracción en los pacientes tratados con edoxaban, aunque este fenómeno se observó en los pacientes en tratamiento con rivaroxaban (15,16). En la Tabla 2, hemos calculado la frecuencia de los eventos de sangrado para ambos fármacos con las medias aritméticas y ponderadas. Según las medias ponderadas, observamos que, para los estudios incluidos en esta revisión, 21,7% de los pacientes tratados con rivaroxaban han experimentados un episodio de sangrado debido a la extracción dental, aunque para los pacientes tratados con edoxaban representa 13,3% de los pacientes.

Tiempo de aparición y duración del sangrado después de la extracción: 2 artículos trataban del tiempo de aparición del sangrado. Según Kwak y cols, de los 3 dientes extraídos con evento de sangrado en pacientes con rivaroxaban, 2 iniciaron el sangrado a los 4 días y 1 a los 6 días. No hubo sangrado en los pacientes tratados con edoxaban (15). Según Cocero y cols, el tiempo de aparición del sangrado para el rivaroxaban fue menor. En los 5 dientes extraídos con evento de sangrado, 3 han iniciado el sangrado en la primera hora después de la extracción y 2 a los 24h (12). Tres autores han medido la duración del

sangrado para el rivaroxaban. Según Inokoshi y cols (17), de los 24 dientes con evento de sangrado, la duración del sangrado fue de 24h en 4 dientes, 48h en 6 dientes, 72h en 11 dientes y una semana en 3 dientes. Para Miclotte y cols (14), el sangrado ocurrió en 45 dientes, de los cuales para 4 ha durado 24h, aunque para 6 fue 7 días. En el último artículo que midió la duración, los 100% de los dientes extraídos con evento de sangrado tenían un tiempo de sangrado inferior a los 24h (13). Para el edoxaban, un único artículo trataba del tiempo de aparición del sangrado, en el cual después la extracción de los 2 dientes se midió un tiempo de 48h (17).

Medidas hemostáticas empleadas: En todos los estudios incluidos en esta revisión, los métodos hemostáticos de primera intención fueron locales. En el estudio de Berton y cols (16), el protocolo de hemostasia fue una compresión mecánica directamente después de la extracción dental. A los 30 minutos, si no se consiguió la hemostasia, el empleo de otros métodos como el ácido tranexámico solo o con la combinación del método anterior fue usado. En este estudio, estas medidas fueron suficientes para la totalidad de los sangrados. El tiempo de compresión mecánica fue reducido a los 5 minutos para Iwata y cols (18) y después de este tiempo se usó celulosa oxidada y suturas reabsorbibles. En 2 estudios (12,17), las suturas empleadas fueron no reabsorbibles y retiradas después de una semana. El estudio de Almeida Barros Mourão y cols (13) demostró que el uso de fibrina rica en plaquetas fue un agente natural prometedor para los pacientes tratados con inhibidores del factor Xa.

DISCUSIÓN

Comparación del sangrado post-extracción dental en pacientes tratados con rivaroxaban y edoxaban: La disparidad de los resultados obtenidos en ambos grupos de fármacos puede ser una causa de sesgo de las proporciones de sangrado. Todavía se necesita más investigación sobre el edoxaban, que sigue un fármaco reciente, para obtener resultados más pertinentes con muestras similares a los estudios sobre el rivaroxaban u otros tipos de nuevos anticoagulantes orales. Como se constata en nuestra investigación y la de

López-Galindo y cols (19), existe baja evidencia sobre el edoxaban. El tipo de extracción y las condiciones de realización del procedimiento es similar en la totalidad de los artículos incluidos en la presente revisión. Siendo extracciones simples, el riesgo de sangrado es menor que en otros procedimientos más invasivos. El número de pacientes es limitado ya que las extracciones quirúrgicas fueron excluidas. Como otra línea de investigación posible, se puede comparar pacientes tratados con ambos fármacos con otros tipos de tratamientos dentales en los cuales el riesgo de hemorragia es mayor. Las limitaciones de los estudios incluidos pueden resultar en los sistemas de evaluación del sangrado, que son diferentes en cada estudio. En los artículos incluidos en esta revisión, existen varios modos de presentar los resultados. Además, en el estudio de Inokoshi y cols (17), los resultados pueden estar influidos por la presencia de varios fármacos adicionales a los nuevos anticoagulantes orales estudiados.

Tiempo de aparición y duración del sangrado después de la extracción: La limitación en los estudios en cuanto a las medidas de tiempo de aparición del sangrado después de la cirugía se encuentra en la falta de evidencia en los estudios incluidos en esta revisión. Solo 2 artículos tratan de esta característica. También el manejo inmediato después de la extracción puede influir en los tiempos de aparición, ya que para Berton y cols (16), se emplean otros métodos de hemostasia local si la misma no se consigue en los 30 minutos, aunque este tiempo se reduce a 5 minutos para Iwata y cols (18). Una característica que no está indicada en ninguno de los estudios fue las instrucciones y conducta a mantener en casa dadas a los pacientes después de la extracción. Las diferencias individuales (edad, sexo, comorbilidades, etc.) y las pautas de tratamiento (dosis, continuación o discontinuación del anticoagulante) podrían también participar en esta aparición. La proporción más alta de dientes con sangrado tiene una duración de menos de 24 horas y se encuentra en el estudio de Almeida Barros Mourão y cols (13). Este resultado no es significativo, debido al alto riesgo de sesgo de este estudio por su propia naturaleza. Las muestras diferentes y las características mencionadas anteriormente para la

aparición del sangrado son factores que pueden influir también y ser limitaciones de los estudios incluidos en la presente revisión para definir la duración del sangrado.

Medidas hemostáticas empleadas: En la casi totalidad de los estudios se utilizó la compresión mecánica y las suturas, así que son los métodos los más empleados. No podemos concluir en un método con mayor eficacia que otro, ya que los resultados de los estudios no comparan los métodos; y además las medidas de sangrado fueron diferentes en todos los estudios.

Limitaciones del estudio: Las limitaciones de la presente revisión sistemática se encontraron en la poca evidencia científica sobre el edoxaban. En las futuras líneas de investigación, se puede incluir en los estudios muestras mayores, enfocándose en la comparación de los riesgos de sangrado en los nuevos tipos de anticoagulantes orales, ya que muchos estudios se realizaron con los antiguamente utilizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dorgalaleh A, Favalaro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd. 2021;43:21–8.
2. Dumont B, Faille D, Ajzenberg N. Les nouveaux anticoagulants oraux Utilisation actuelle et avenir. *Medecine/Sciences*. 2011;27:493–500.
3. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16:209–19.
4. Altiok E, Marx N. Orale Antikoagulation. *Deutsches Arzteblatt International*. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. 2018;115:776–83.
5. Murphy G, Grace Y, Chaudry S, Chamoun R. Betrixaban: A Novel Oral Anticoagulant With a New Niche. *Journal of Pharmacy Technology*. 2018;34:123–33.
6. Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, Lassar T. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. John Wiley and

Sons Inc. 2022;88:535–40.

7. Meddahi S, Samama MM. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: Rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. *Journal des Maladies Vasculaires*. Elsevier Masson SAS; 2014;39:183–94.
8. El-Kenawy MH, Ahmed WMS. Comparison Between Physics and Conventional Forceps in Simple Dental Extraction. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015;14(4):949–55.
9. Sambrook PJ, Goss AN. Contemporary exodontia. *Aust Dent J*. 2018;63:11–8.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:836-41
11. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. 1977;33:363-74.
12. Cocero N, Basso M, Grosso S, Carossa S. Direct Oral Anticoagulants and Medical Comorbidities in Patients Needing Dental Extractions: Management of the Risk of Bleeding. *Journal of Oral and Maxillofacial surgery*. 2019;77(3):463–70.
13. de Almeida Barros Mourão CF, Miron RJ, de Mello Machado RC, Ghanaati S, Alves GG, Calasans-Maia MD. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *Oral Maxillofac Surg*. 2019;23(3):381–6.
14. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2183–8.
15. Kwak EJ, Nam S, Park K mee, Kim S yul, Huh J, Park W. Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants (NOACs): a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):477–84.
16. Berton F, Costantinides F, Rizzo R, Franco A, Contarin J, Stacchi C, et al. Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple

single tooth extraction? A prospective comparative study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(8):3183–92.

17. Inokoshi M, Kubota K, Yamaga E, Ueda K, Minakuchi S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):2363–71.
18. Iwata E, Tachibana A, Kusumoto J, Hasegawa T, Kadoya R, Enomoto Y, et al. Risk factors associated with post-extraction bleeding in patients on warfarin or direct-acting oral anticoagulants: a retrospective cohort study. *Oral Maxillofac Surg.* 2022;26(4):641–8.
19. López-Galindo M, Grau-Benítez M. Systematic review on the effects of the discontinuation of the anticoagulant therapy and the postoperative bleeding, in patients under new oral anticoagulants after dental extraction. *J Clin Exp Dent.* 2020;15:338-45.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos en la presente revisión.

Autores, año	Diseño del estudio	Edad de los pacientes	Tipo de nuevos anticoagulantes orales	Número de pacientes	Número de dientes extraídos	Eventos de sangrado	Método de extracción de los dientes	Medidas hemostáticas	Tasa de sangrado	Tiempo de seguimiento o post-extracción
Kwak y cols, 2018 (15)	Estudio retrospectivo	Rivaroxaban: 65 ± 13 Edoxaban: 70 ± 10	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 41 Edoxaban: 15	Rivaroxaban: 12 Edoxaban: 5	Rivaroxaban: 1 Edoxaban: 0	Extracción simple con botador y fórceps, sin osteotomía u ostectomía	Compresión mecánica, hemostasia espontánea	No sangrado o sangrado excesivo	7 días
Berton y cols, 2018 (16)	Estudio experimental prospectivo	76 ± 9,2	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 28 Edoxaban: 4	Rivaroxaban: 28 Edoxaban: 4	Rivaroxaban: 3 Edoxaban: 0	Extracción simple con botador, fórceps y curetas	Suturas no reabsorbibles, compresión con gasa, celulosa oxidada, ácido tranexámico	No sangrado Sangrado manejado con compresión simple (1 o 2/semana) Sangrado manejado con compresión simple (+2/semana) Sangrado que requiere intervención farmacológica Sangrado que requiere intervención médica	30 min, 7 días
Inokoshi y cols, 2020 (17)	Estudio retrospectivo	Rivaroxaban: 79.59 ± 6.4 Edoxaban: 81.26 ± 6.0	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 37 Edoxaban: 35	Rivaroxaban: media 1.81 dientes extraídos Edoxaban: media 1,26 dientes extraídos	Rivaroxaban: 12 Edoxaban: 2	Extracción simple con botador y fórceps	Suturas, compresión con gasa, celulosa oxidada	Ocurrencia: 24h, 48h, 72h, 1 semana	24h hasta 7 días
Iwata y cols, 2022 (18)	Estudio retrospectivo de cohorte	66-83,6	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 36 Edoxaban: 21	-	Rivaroxaban: 12 Edoxaban: 8	Extracción simple con botador y fórceps con movimientos de rotación y de tracción	Suturas, compresión con gasa, reemplazo de factor de coagulación	Grado 1, Grado 2, Grado 3	-
Cocero y cols, 2017 (12)	Estudio retrospectivo de cohorte	58,5-79	Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 24	-	Rivaroxaban Sangrado leve: 1 Sangrado moderado: 1	Extracción simple con botador y fórceps con movimientos de rotación y de tracción	Suturas no reabsorbibles, esponjas de gelatina reabsorbibles	No sangrado Sangrado leve Sangrado moderado	Días 1, 3 y 7
Miclotte y cols, 2017 (14)	Estudio caso-control prospectivo	51-88	Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 18	Rivaroxaban: 45	Rivaroxaban Sangrado día 1: 4 leves	Periostotomo y fórceps	Suturas	Sangrado leve Sangrado moderado Sangrado temprano	7 días

de Almeida Barros Mourão y cols, 2019 (13)	Serie de casos	34-91	Rivaroxaban, Apixaban	Rivaroxaban: 21	Rivaroxaban: 36	Sangrado día 7: 3 leves, 3 moderados	Técnica apropiada	Suturas, fibrina rica en plaquetas	Sangrado tardío	3 días
						Sangrado a las 2h: 21 +			Presencia de sangre en una gaza a los 2h, 24h, 48, 72h	
						Sangrado a las 24 y 48h: 21 -				

Tabla 2: Frecuencia de los eventos de sangrado en paciente tratados con rivaroxaban y edoxaban.

RIVAROXABAN			
Autores	N° de pacientes	Eventos de sangrado	Frecuencia (%)
Cocero y cols (12)	24	2	8,33333333
Miclotte y cols (14)	18	10	55,5555556
de Almeida Barros Mourão y cols (13)	21	-	-
Kwak y cols (15)	41	1	2,43902439
Berton y cols (16)	28	3	10,7142857
Inokoshi y cols (17)	37	12	32,4324324
Iwata y cols (18)	36	12	33,3333333
Total	186	40	-
MEDIA ARITMÉTICA	-	-	23,80132745
MEDIA PONDERADA	-	-	21,7391304
EDOXABAN			
Autores	N° de pacientes	Eventos de sangrado	Frecuencia (%)
Kwak y cols (15)	15	0	0
Berton y cols (16)	4	0	0
Inokoshi y cols (17)	35	2	5,71428571
Iwata y cols (18)	21	8	38,0952381
Total	75	10	-
MEDIA ARITMÉTICA	-	-	10,95238095
MEDIA PONDERADA	-	-	13,3333333

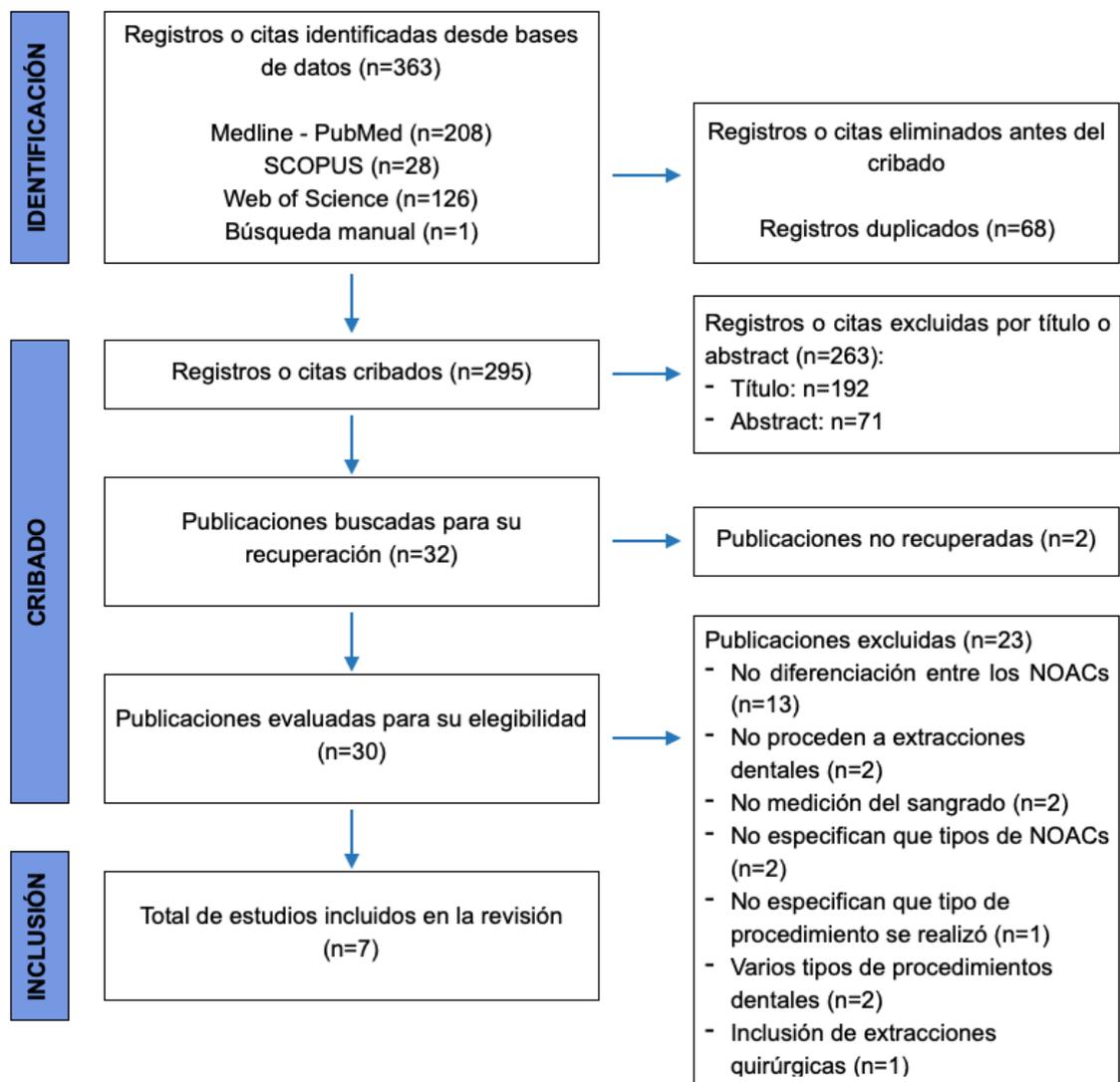


Figura 1 : Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

ANEXO 3: Formato artículo en inglés

NEW ORAL ANTICOAGULANTS: COMPARISON BETWEEN RIVAROXABAN AND EDOXABAN IN THE MANAGEMENT OF DENTAL EXTRACTION. A SYSTEMATIC REVIEW.

Authors:

Florie Villanueva, Monica Paula Lopez Galindo

European University of Valencia. Faculty of Health Sciences. Department of Dentistry

Correspondence:

Paseo Alameda, 7

46010 – Valencia, Spain

Email: florievillanueva@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: Rivaroxaban and edoxaban are new factor Xa inhibitor oral anticoagulants. In patients treated with these drugs, the risk of bleeding is increased during the dental extraction procedure. The objective was to compare the patients treated with rivaroxaban and those treated with edoxaban to determine in which situation there is a greater risk of bleeding complications, as well as to evaluate the time of onset and duration of bleeding and the local hemostatic methods used.

MATERIAL AND METHOD: An electronic search was carried out in the PubMed, Scopus and Web of Science databases on dental extractions in patients treated with edoxaban and rivaroxaban, from 2013 to February 2023.

RESULTS: Of the 295 potentially eligible articles, 7 met the inclusion criteria: 3 articles described bleeding after dental extractions in patients treated with rivaroxaban and 4 articles compared patients treated with rivaroxaban and edoxaban. In the group of patients treated with rivaroxaban, 21,7% have experienced a bleeding episode due to dental extraction, although for patients

treated with edoxaban it represents 13,3%. The onset of bleeding varies from 1h to 6 days for rivaroxaban. The duration of bleeding varied from less than 24h to 7 days for rivaroxaban and was 48h for edoxaban. Local hemostasis methods were varied and included mainly local compression, sutures, oxidized cellulose, and resorbable gelatin sponges.

CONCLUSION: Patients treated with rivaroxaban have a higher risk of bleeding than those treated with edoxaban when performing a simple dental extraction. The time of onset and duration of bleeding varies depending on the studies. The local hemostasis methods used are independent of the type of oral anticoagulant and there is great variability.

KEYWORDS: NOACs, edoxaban, rivaroxaban, dental extraction, hemorrhage

INTRODUCTION

New oral anticoagulants (NOACs) have been on the market for a decade (1). In addition to the restrictions that VKAs present, which are the interactions and the necessary biological follow-up, the narrow therapeutic margin also makes it difficult to balance the treatment. The development of new anticoagulants was necessary to answer these difficulties (2). One of the advantages of the newer oral anticoagulants is that they do not require regular coagulation monitoring by monitoring, because DOACs exhibit more predictable pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles than vitamin K antagonists (3). DOACs include factor Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban) and direct thrombin inhibitors (dabigatran) (1). These drugs are divided into two groups according to the administration regimen: apixaban and dabrigatran, which are administered twice a day (every 12 hours), and rivaroxaban, edoxaban and betrixaban, which are administered in a single daily dose (4,5). Both edoxaban and rivaroxaban are direct inhibitors of factor Xa, which decreases thrombin production and inhibits the production and formation of blood clots (6,7). Extraction is a daily practice and is the most common procedure performed in oral surgery (8). The decision to extract a tooth requires careful consideration of the benefits and harm it may present. The benefits and risks must be considered when modifying or

maintaining anticoagulant therapy in treated patients. Bleeding can be annoying and sometimes serious. The hemostatic measures used are also important for the prevention of bleeding (9). The objective of the following review was to systematically review the following question: In dental extraction procedures, do patients treated with rivaroxaban have a higher risk of bleeding complications than those treated with edoxaban? For this purpose, the bleeding events in patients receiving treatment with rivaroxaban and edoxaban were first compared, and the time of onset and duration of bleeding and the local hemostasis methods used were evaluated.

MATERIAL AND METHOD

This systematic review was carried out following the statement of the PRISMA Guide (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (10).

PICO question

The question format was established according to the PICO structured question:

- **P (Population):** Patients who have undergone a dental extraction procedure.
- **I (Intervention):** Under treatment with rivaroxaban.
- **C (Comparison):** Under treatment with edoxaban.
- **O (Results):** There is a risk of intraoperative and extraoperative bleeding.
 - O1: Evaluate the onset time and duration of bleeding after dental extraction.
 - O2: Define the local hemostasis methods that allow bleeding to be controlled.

Eligibility criteria

The inclusion criteria were:

- Type of study: randomized controlled trials, case series, retrospective cohort, prospective cohort, in English, Spanish or French, published since 2013.
- Type of patients: study in humans, in-vivo, ≥ 4 patients.
- Type of treatment: simple dental extraction, simple wisdom tooth extraction, multiple extraction.

- Type of intervention: patients treated with rivaroxaban.
- Type of control: patients treated with edoxaban.
- Type of outcome variables: studies that provide data related to the risk of bleeding in patients treated with rivaroxaban or edoxaban, as secondary variables: the time of onset and duration of bleeding, the hemostatic measures used.

The exclusion criteria were: studies published before 2013, duplicate articles, books, patients taking intravenous anticoagulants, impacted teeth.

Source of information and search strategy

An automated search was carried out on February 6, 2023 in three databases (PubMed, Scopus, Web of Science), using the following keywords: «dental surgery», «exodontia», «dental extraction», «simple dental extraction », « dentoalveolar surgery », « third molar extraction », « tooth extraction », « exodontics » « oral anticoagulants », « new oral anticoagulants », « novel oral anticoagulants », « direct oral anticoagulants », « NOACs », « DOACs », « anticoagulants », « rivaroxaban », « edoxaban », « bleeding complications », « intraoperative complications », « postoperative complications », « complications », « bleeding risk », « postoperative blood loss », « surgical hemorrhage ». Keywords were combined with the boolean operators AND, OR, and NOT, as well as controlled terms (“MeSH” for Pubmed) to obtain the best and broadest search results. The filters used were: English, Spanish, French, Humans. 10-year interval (2013-2023). In addition, a manual search of scientific articles was carried out.

Study selection process

Study selection was performed by two reviewers (FV, ML). A selection process was carried out in four stages. The first stage was the elimination of duplicate articles. The titles were then reviewed to remove irrelevant posts. The abstracts were reviewed and filtered according to the type of study, type of dental extraction, type of anticoagulants and outcome variables. The last stage consisted of the full reading of each article and data extraction according to a

predetermined data extraction form to confirm the eligibility of the studies. In the event of any disagreement, it was resolved by mutual consensus of both reviewers. The degree of agreement regarding the inclusion of potential studies was calculated by k-statistics (Cohen kappa test).

Data extraction

The following information was extracted from the studies: title, authors, year of publication, study design, age of patients, type of new oral anticoagulant, number of patients, number of teeth extracted, method of tooth extraction, hemostatic measures, bleeding rate, post-extraction follow-up time. These data were extracted independently.

Quality assessment

Two review authors (FV, ML) assessed the quality of the included studies to assess the methodological quality and risk of bias of all included articles. The methodological quality of the studies was determined according to the CASPE guide. Case series studies were assessed using the MOGA scale. The degree of inter-examiner agreement for the assessment of methodological quality was obtained with Cohen's kappa test, following the scale proposed by Landis and Koch (11).

Data synthesis

To summarize and compare the outcome variables between the different studies, the means of the values of the main variables were grouped according to the study group. Since the means found in the studies analyzed came from samples with different numbers of extractions performed in patients receiving treatment with rivaroxaban and edoxaban, it was necessary to calculate the weighted mean to obtain more representative results. A meta-analysis could not be carried out due to the lack of randomized studies that compare both treatment groups, so the results were focused on a descriptive study of the variables.

RESULTS

Selection of studies

A total of 363 articles were obtained from the initial search process: Medline -

PubMed (n=208), SCOPUS (n=28) and Web of Science (n=126). In addition, 1 additional study was obtained through handsearching (list of references and primary sources). Of these publications, 32 were identified as potentially eligible articles through title and abstract screening. Full-text articles were subsequently retrieved and thoroughly evaluated. As a result, 7 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1). The k-value for inter-examiner agreement on the inclusion of studies was 0.8 (titles and abstracts) and 1 (full texts) indicating "good" and "complete" agreement, respectively, according to the criteria by Landis and Koch (11).

Analysis of the characteristics of the reviewed studies

Of the 7 articles included in this review, 3 articles described bleeding after dental extractions in patients treated with rivaroxaban (12–14) and 4 articles compared patients treated with rivaroxaban and edoxaban (15–18). 4 articles were retrospective studies (12,15,17,18), 1 was a prospective study (14,16), 1 was an experimental study (16) and 1 case series (13). Extractions were performed on a total of 280 patients, 205 patients were treated with rivaroxaban and 75 patients treated with edoxaban. In all studies, the extractions performed were followed by hemostatic measures. Types of methods to achieve hemostasis have been mechanical compression with gauze (15–18), oxidized cellulose (16,17), coagulation factor replacement (18), resorbable gelatin sponges (12), and rich fibrin. in platelets (13). The characteristics of the studies included in this review are summarized in Table 1.

Assessment of methodological quality and risk of bias

For cohort studies, the risk of bias was considered unclear in all 6 studies. In the experimental study, the risk was considered uncertain as well. The case series study was considered high risk due to the very nature of the type of study.

Summary of results

Comparison of post-dental extraction bleeding in patients treated with rivaroxaban and edoxaban: Of the articles included in this review, 4 directly compared bleeding after simple dental extraction in patients treated with

rivaroxaban and edoxaban. In 2 studies, excessive bleeding was not observed during or after extraction in patients treated with edoxaban, although this phenomenon was observed in patients treated with rivaroxaban (15,16). In Table 2, we have calculated the frequency of bleeding events for both drugs with the arithmetic and weighted means. Based on the weighted means, we observe that, for the studies included in this review, 21.7% of the patients treated with rivaroxaban have experienced a bleeding episode due to dental extraction, although for the patients treated with edoxaban it represents 13.3%. from the patients.

Onset time and duration of bleeding after extraction: 2 articles dealt with the time onset of bleeding. According to Kwak et al., of the 3 extracted teeth with a bleeding event in patients receiving rivaroxaban, 2 started bleeding after 4 days and 1 after 6 days. There was no bleeding in the patients treated with edoxaban (15). According to Cocero et al, the time to onset of bleeding for rivaroxaban was shorter. In the 5 extracted teeth with a bleeding event, 3 started bleeding in the first hour after extraction and 2 24 hours later (12). Three authors have measured the duration of bleeding for rivaroxaban. According to Inokoshi et al (17), of the 24 teeth with a bleeding event, the duration of bleeding was 24h in 4 teeth, 48h in 6 teeth, 72h in 11 teeth and one week in 3 teeth. According to Miclotte et al (14), bleeding occurred in 45 teeth, of which 4 lasted 24 hours, although 6 lasted 7 days. In the last article that measured the duration, 100% of the extracted teeth with a bleeding event had a bleeding time of less than 24 hours (13). For edoxaban, a single article dealt with the time to onset of bleeding, in which, after the extraction of the 2 teeth, a time of 48h was measured (17).

Hemostatic measures used: In all the studies included in this review, the hemostatic methods of first intention were local. In the study by Berton et al (16), the hemostasis protocol was mechanical compression directly after dental extraction. At 30 minutes, if hemostasis was not achieved, the use of other methods such as tranexamic acid alone or with the combination of the previous method was used. In this study, these measures were sufficient for all bleeding.

The mechanical compression time was reduced to 5 minutes for Iwata et al (18) and after this time oxidized cellulose and absorbable sutures were used. In 2 studies (12,17), the sutures used were non-absorbable and withdrawn after one week. The study by de Almeida Barros Mourão et al (13) demonstrated that the use of platelet-rich fibrin was a promising natural agent for patients treated with factor Xa inhibitors.

DISCUSSION

Comparison of post-dental extraction bleeding in patients treated with rivaroxaban and edoxaban: The disparity of the results obtained in both groups of drugs may be a cause of bias in the proportions of bleeding. More research is still needed on edoxaban, which continues a recent drug, to obtain more relevant results with samples like studies on rivaroxaban or other types of new oral anticoagulants. As confirmed in our research and that of López-Galindo et al (19), there is little evidence on edoxaban. The type of extraction and the conditions for carrying out the procedure are similar in all the articles included in this review. Being simple extractions, the risk of bleeding is lower than in other more invasive procedures. The number of patients is limited as surgical extractions were excluded. As another possible line of investigation, patients treated with both drugs can be compared with other types of dental treatment in which the risk of bleeding is greater. The limitations of the included studies may result in the bleeding assessment systems, which are different in each study. In the articles included in this review, there are several ways of presenting the results. In addition, in the study by Inokoshi et al (17), the results may be influenced by the presence of several additional drugs to the new oral anticoagulants studied.

Time to onset and duration of bleeding after extraction: The limitation in the studies in terms of measures of time to onset of bleeding after surgery is found in the lack of evidence in the studies included in this review. Only 2 articles deal with this feature. Immediate management after extraction can also influence the appearance times, since according to Berton et al (16), other methods of local hemostasis are used if it is not achieved within 30 minutes, although this time is

reduced to 5 minutes for Iwata et al (18). A characteristic that is not indicated in any of the studies was the instructions and behavior to keep at home given to the patients after the extraction. Individual differences (age, sex, comorbidities, etc.) and treatment guidelines (dose, continuation or discontinuation of the anticoagulant) could also play a role in this appearance. The highest proportion of teeth with bleeding lasted less than 24 hours and was found in the study by de Almeida Barros Mourão et al (13). This result is not significant, due to the high risk of bias of this study by its very nature. The different samples and the characteristics mentioned above for the occurrence of bleeding are factors that may also influence and be limitations of the studies included in this review to define the duration of bleeding.

Hemostatic measures used: In almost all the studies, mechanical compression and sutures were used, so these are the most widely used methods. We cannot conclude that one method is more effective than another, since the results of the studies do not compare the methods; and furthermore, the bleeding measures were different in all the studies.

Study limitations: The limitations of this systematic review were found in the little scientific evidence on edoxaban. In future lines of research, larger samples can be included in the studies, focusing on the comparison of bleeding risks in the new types of oral anticoagulants, since many studies were carried out with those previously used.

BIBLIOGRAPHY

1. Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd. 2021;43:21–8.
2. Dumont B, Faille D, Ajzenberg N. Les nouveaux anticoagulants oraux Utilisation actuelle et avenir. *Medecine/Sciences*. 2011;27:493–500.
3. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16:209–19.

4. Altiok E, Marx N. Orale Antikoagulation. *Deutsches Arzteblatt International*. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. 2018;115:776–83.
5. Murphy G, Grace Y, Chaudry S, Chamoun R. Betrixaban: A Novel Oral Anticoagulant With a New Niche. *Journal of Pharmacy Technology*. 2018;34:123–33.
6. Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, Lassar T. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc. 2022;88:535–40.
7. Meddahi S, Samama MM. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: Rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. *Journal des Maladies Vasculaires*. Elsevier Masson SAS; 2014;39:183–94.
8. El-Kenawy MH, Ahmed WMS. Comparison Between Physics and Conventional Forceps in Simple Dental Extraction. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015;14(4):949–55.
9. Sambrook PJ, Goss AN. Contemporary exodontia. *Aust Dent J*. 2018;63:11–8.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:836-41
11. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. 1977;33:363-74.
12. Cocero N, Basso M, Grosso S, Carossa S. Direct Oral Anticoagulants and Medical Comorbidities in Patients Needing Dental Extractions: Management of the Risk of Bleeding. *Journal of Oral and Maxillofacial surgery*. 2019;77(3):463–70.
13. de Almeida Barros Mourão CF, Miron RJ, de Mello Machado RC, Ghanaati S, Alves GG, Calasans-Maia MD. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *Oral Maxillofac Surg*. 2019;23(3):381–6.
14. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients

undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig.* 2017 Sep 1;21(7):2183–8.

15. Kwak EJ, Nam S, Park K mee, Kim S yul, Huh J, Park W. Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants (NOACs): a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):477–84.
16. Berton F, Costantinides F, Rizzo R, Franco A, Contarin J, Stacchi C, et al. Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple single tooth extraction? A prospective comparative study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(8):3183–92.
17. Inokoshi M, Kubota K, Yamaga E, Ueda K, Minakuchi S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):2363–71.
18. Iwata E, Tachibana A, Kusumoto J, Hasegawa T, Kadoya R, Enomoto Y, et al. Risk factors associated with post-extraction bleeding in patients on warfarin or direct-acting oral anticoagulants: a retrospective cohort study. *Oral Maxillofac Surg.* 2022;26(4):641–8.
19. López-Galindo M, Grau-Benítez M. Systematic review on the effects of the discontinuation of the anticoagulant therapy and the postoperative bleeding, in patients under new oral anticoagulants after dental extraction. *J Clin Exp Dent.* 2020;15:338-45.

Financing: none declared.

Conflict of interest: none declared.

Table 1: Characteristics of the included studies.

Authors, year	Study design	Patient age	Type of new oral anticoagulants	Number of patients	Number of extracted teeth	Bleeding events	Tooth extraction method	Hemostatic measures	Bleeding rate	Post-extraction follow-up time
Kwak y cols 2018 (15)	Retrospective study	Rivaroxaban: 65 ± 13 Edoxaban: 70 ± 10	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 41 Edoxaban: 15	Rivaroxaban: 12 Edoxaban: 5	Rivaroxaban: 1 Edoxaban: 0	Simple extraction with plunger and forceps, without osteotomy or ostectomy	Mechanical compression, spontaneous hemostasis	No bleeding or excessive bleeding	7 days
Berton y cols, 2018 (16)	Prospective experimental study	76 ± 9,2	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 28 Edoxaban: 4	Rivaroxaban: 28 Edoxaban: 4	Rivaroxaban: 3 Edoxaban: 0	Simple extraction with pusher, forceps and curettes	Non-absorbable sutures, gauze compression, oxidized cellulose, tranexamic acid	No bleeding Bleeding managed with simple compression (1 or 2/week) Bleeding managed with simple compression (+2/week) Bleeding requiring pharmacological intervention Bleeding requiring medical intervention	30 min, 7 days
Inokoshi y cols, 2020 (17)	Retrospective study	Rivaroxaban: 79.59 ± 6.4 Edoxaban: 81.26 ± 6.0	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 37 Edoxaban: 35	Rivaroxaban: mean 1.81 teeth extracted Edoxaban: mean 1.26 teeth extracted	Rivaroxaban: 12 Edoxaban: 2	Simple extraction with pusher and forceps	Sutures, gauze compression, oxidized cellulose	Idea: 24h, 48h, 72h, 1 week	24h up to 7 days
Iwata y cols, 2022 (18)	Retrospective cohort study	66-83,6	Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 36 Edoxaban: 21	-	Rivaroxaban: 12 Edoxaban: 8	Simple extraction with pusher and forceps with rotation and traction movements	Sutures, gauze compression, clotting factor replacement	Grade 1, Grade 2, Grade 3	-
Cocero y cols, 2018 (12)	Retrospective cohort study	58,5-79	Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 24	-	Rivaroxaban Light bleeding: 1 Moderate bleeding: 1	Simple extraction with pusher and forceps with rotation and traction movements	Non-absorbable sutures, absorbable gelatin sponges	No bleeding Light bleeding Moderate bleeding	Days 1, 3 and 7
Miclotte y cols, 2017 (14)	Prospective case-control study	51-88	Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban	Rivaroxaban: 18	Rivaroxaban: 45	Rivaroxaban Bleeding day 1: 4 light	Periosteal and forceps	Sutures	Light bleeding Moderate bleeding Early bleeding	7 days

de Almeida Barros Mourão y cols, 2019 (13)	Cases series	34-91	Rivaroxaban, Apixaban	Rivaroxaban: 21	Rivaroxaban: 36	Bleeding day 7: 3 light, 3 moderate	Proper technique	Sutures, platelet-rich fibrin	Delayed bleeding	3 days
						Bleeding at 2 o'clock: 21 +			Presence of blood in a gauze at 2h, 24h, 48, 72h	
						Bleeding at 24 and 48h: 21 -				

Table 2: Frequency of bleeding events in patients treated with rivaroxaban and edoxaban.

RIVAROXABAN			
Authors	No. of patients	Bleeding events	Frequency (%)
Cocero y cols (12)	24	2	8,33333333
Miclotte y cols (14)	18	10	55,5555556
de Almeida Barros Mourão y cols (13)	21	-	-
Kwak y cols (15)	41	1	2,43902439
Berton y cols (16)	28	3	10,7142857
Inokoshi y cols (17)	37	12	32,4324324
Iwata y cols (18)	36	12	33,3333333
Total	186	40	-
ARITHMETIC AVERAGE	-	-	23,80132745
WEIGHTED AVERAGE	-	-	21,7391304
EDOxabAN			
Authors	No. of patients	Bleeding events	Frequency (%)
Kwak y cols (15)	15	0	0
Berton y cols (16)	4	0	0
Inokoshi y cols (17)	35	2	5,71428571
Iwata y cols (18)	21	8	38,0952381
Total	75	10	-
ARITHMETIC AVERAGE	-	-	10,95238095
WEIGHTED AVERAGE	-	-	13,3333333

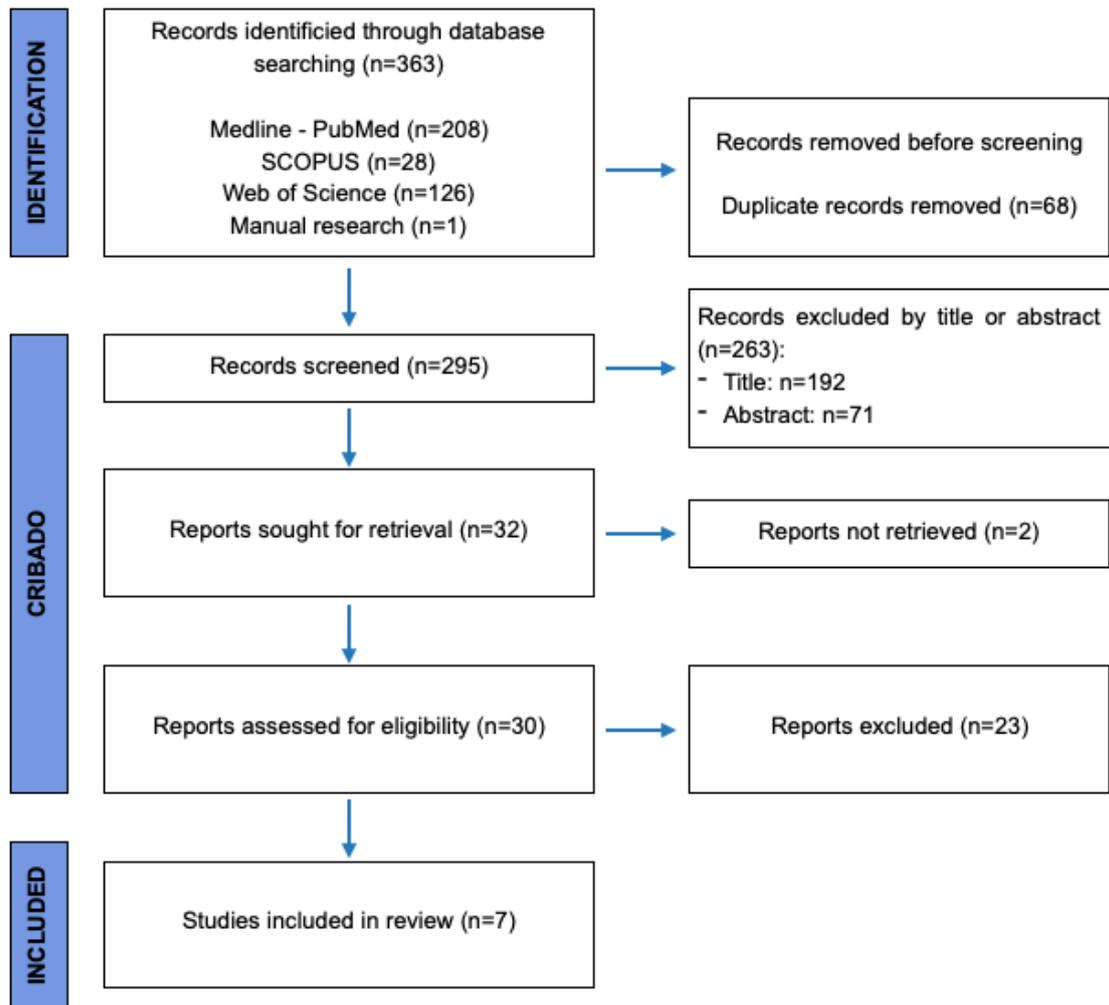


Figure 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review