



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Cirugía de implantes dentales en pacientes en tratamiento
con dabigatrán.

Autor:

Esther Fernández Cejas

Directores:

Dr. D. José Luis Calvo Guirado

Dr. D. Gerardo Gómez Moreno

Murcia, Abril 2018



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencia de la Salud.

Cirugía de implantes dentales en pacientes en tratamiento
con dabigatrán.

Autor:

Esther Fernández Cejas

Directores:

Dr. D. José Luis Calvo Guirado

Dr. D. Gerardo Gómez Moreno

Murcia, Abril 2018



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. José Luis Calvo Guirado y el Dr. D. Gerardo Gómez Moreno como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Cirugía de implantes dentales en pacientes en tratamiento con dabigatrán" realizada por D^a. Esther Fernández Cejas en el Departamento de Biomedicina, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firman, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 5 de abril de 2018.

D. José Luis Calvo Guirado

D. Gerardo Gómez Moreno

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to evaluate the incidence of bleeding complications after dental implant placement in patients in treatment by the oral anticoagulant dabigatran following two specific protocols.

Material and methods: Twenty-nine subjects who had been taking dabigatran (antidote was not available) for more than 6 months (150 mg orally every 12 h) before surgery and a control group composed of 42 healthy subjects were placed in different positions dental implants. To dabigatran group patients 12 h after the last dose of dabigatran. Dabigatran group patients resumed the medication 8 h after the procedure, resuming the usual dose the day after. The same procedure was performed in 34 healthy subjects and 19 with dabigatran (with an antidote available) and they took it again 1 hour later. Non-absorbable sutures were used and patients were given gauzes impregnated with tranexamic acid 5% to bite on for 30–60 min. Patients were treated in an outpatient setting.

Results: No statistically significant differences were found ($P = 0.542$) in relation to episodes of bleeding taking dabigatran 8 h after surgery. No statistically significant differences ($P = 0.126$) regarding bleeding episodes taking dabigatran 1 h after surgery were found.

Conclusions: Dental implant surgery in patients taking dabigatran can be performed safely providing 12 h have passed since the last dose and local hemostatic measures are applied. Normal dosage can be resumed 8 hours after implant surgery (when antidote was not available) and 1 hour later (with an antidote available).

Key words: bleeding, dabigatran, dental implants, tranexamic acid

RESUMEN

Objetivos: el objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras la colocación de implantes dentales en pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán siguiendo dos protocolos específicos.

Material y métodos: A 29 sujetos que habían estado tomando dabigatrán (sin disponer de antídoto) durante más de 6 meses (150 mg por vía oral cada 12 h) antes de la cirugía y un grupo control compuesto por 42 sujetos sanos se les colocaron implantes dentales en diferentes posiciones. A los pacientes del grupo dabigatrán 12 h después de la última dosis de dabigatrán. Los pacientes del grupo dabigatrán reanudaron la medicación 8 h después del procedimiento, retomando la dosis habitual el día después. El mismo procedimiento se realizó en 34 sujetos sanos y 19 con dabigatrán (disponiendo de antídoto) y volvieron a tomarlo 1 hora después. Se utilizaron suturas no reabsorbibles y se les dio a los pacientes gasas impregnadas con ácido tranexámico 5% para que las mordieran durante 30-60 min. Los pacientes fueron tratados en ámbito ambulatorio. **Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,542$) en relación con episodios de sangrado al tomar dabigatrán 8 h después de la cirugía. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,126$) en relación con los episodios de sangrado tomando dabigatrán 1 h después de la cirugía.

Conclusiones: La cirugía de implantes dentales en pacientes que toman dabigatrán puede realizarse de forma segura 12 h después de la última dosis aplicando medidas hemostáticas locales. La dosis normal puede reanudarse 8 h después de la cirugía de implante (cuando no se disponía de antídoto) y 1 hora después (teniendo el antídoto).

Palabras clave: sangrado, dabigatrán, implantes dentales, ácido tranexámico

DEDICATORIA

A Gerardo, mi marido, amigo y colega, del que he aprendido mucho a lo largo de mi vida y del que me siento muy orgullosa de que esté a mi lado.

A mis hijos, Norberto y Esther, mi fuerza y mi orgullo.

A mis padres, Michu y Elita, que siempre me han inculcado el estudio y esfuerzo por superarme y ser alguien en la vida.

A mis hermanos, Miguel y Silvia y a sus parejas Auri y Juan Miguel; siempre juntos y apoyándonos de forma incondicional.

A mis abuelos, Norberto y Eloína, que ya no están conmigo, pero que los llevo en mi corazón y sé que estarían muy orgullosos de mí.

A mis suegros, Gerardo e Isabel, que siempre han estado de mi lado y ayudándome, como si fueran mis padres.

A mi familia y amigos de Granada, por el cariño que siempre me han dado.

A mis amigas de siempre de Tenerife: Isa, Mari Trini y Eugenia.

Esta Tesis se la dedico a todos ellos.

Muchas gracias por todo.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. José Luis Calvo Guirado por la oportunidad que me ha dado de llevar a cabo mi doctorado en la UCAM, por su labor en la dirección, por su entusiasmo, ayuda y apoyo en la realización de esta Tesis.

Al Prof. D. Gerardo Gómez Moreno, mi pareja y colega, por ofrecerme sus conocimientos y guiarme en el camino de la investigación, por su confianza en mí. Sin él no hubiera podido llevarse a cabo este proyecto.

Al Prof. D. Antonio Aguilar-Salvatierra por su ayuda constante y desinteresada a lo largo de estos años de investigación.

A mis compañeros de carrera y de doctorado, Montse y Andrés.

A todos los pacientes que han participado en la investigación, sin los cuales esta Tesis no hubiera sido posible.

“Lo que sabemos es una gota de agua, lo que ignoramos es el océano”
(Isaac Newton)

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	
ABSTRACT	
RESUMEN	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE	
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	19
ÍNDICE DE FIGURAS.....	21
ÍNDICE DE TABLAS.....	23
ÍNDICE DE ANEXOS.....	25
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	27
1.1. HEMOSTASIA.....	29
1.2. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES.....	33
1.3. DABIGATRÁN.....	36
1.4. MANEJO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN....	43
1.5. ANTÍDOTO DE DABIGATRÁN.....	46
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN.....	47
CAPÍTULO III: OBJETIVOS.....	51
IV MATERIAL Y MÉTODO.....	57
4.1. GUÍAS ÉTICAS.....	58
4.2. PACIENTES.....	58
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	61
4.4. PROTOCOLO QUIRÚRGICO.....	63
4.5. RESTABLECIMIENTO DE TOMA DE DABIGATRÁN.....	68
4.6. CUIDADOS POSTOPERATORIOS Y SEGUIMIENTO.....	68
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	73

CAPÍTULO V: RESULTADOS	75
5.1. TIEMPO DE TROMBINA.....	77
5.2. EPISODIOS DE SANGRADO.....	83
5.3. POSTOPOERATORIO.....	90
5.4. DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES.....	100
CAPÍTULO VI DISCUSIÓN.....	107
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES	117
CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	121
CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124
CAPÍTULO X: ANEXOS	133

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Acr: aclaramiento de creatinina.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
CBCT: Cone Beam Computed Tomography.
DE: dabigatrán etexilato.
ETE: enfermedad tromboembólica.
FDA: Food and Drug Administration.
FII: protrombina.
FX: factor X de la coagulación o factor de Stuart-Prower.
FXa: factor Xa de la coagulación.
gp-P: glicoproteína P.
HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c.
INR: Razón Normalizada Internacional.
NYHA: New York Heart Association.
PT: tiempo de protrombina.
PTA: tromboplastina plasmática.
rFVIIa: factor VIIa recombinante.
tPA: activador del plasminógeno tisular.
TXA2: Tromboxano A2.
TT: tiempo de trombina.
TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.
vWF: Factor de von Willebrand.
PAS: Presión arterial sistólica.
PAD: Presión arterial diastólica.

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Cascada de la coagulación (Escribá et al. 2010).....	31
Fig. 2. Presentación comercial de dabigatrán 150mg cápsulas en España.....	37
Fig. 3. Mecanismo de acción de dabigatrán, rivaroxabán y warfarina (Gómez-Moreno et al. 2010).....	38
Fig. 4. Cápsulas de dabigatrán 150 mg vía oral que tomaban los participantes en el estudio.....	60
Fig. 5. Odontóloga que colocó los implantes dentales.....	60
Fig. 6. Motor de implantes utilizado para colocar los implantes dentales.....	64
Fig. 7. Fig. 7. Fresas e instrumental empleados para la colocación de implantes dentales	65
Fig. 8. Implantes dentales Straumann colocados en el estudio	66
Fig. 9. Realizando la sutura de la zona de los implantes en paciente en tratamiento con dabigatrán.....	69
Fig. 10. Colocación de implantes dentales tras suturar en sector anterosuperior en paciente en tratamiento con dabigatrán.....	70
Fig. 11. Ácido tranexámico 5% en ampollas empleados en el estudio.....	70
Fig. 12. Paciente en tratamiento con dabigatrán mordiendo gasa con ácido tranexámico 5% tras la colocación de implantes dentales en sector anterosuperior.....	71
Fig. 13. Retirada de la sutura a los ocho días de la colocación de implantes en paciente en tratamiento con dabigatrán.....	71
Fig. 14. Graduación del dolor: de 1 a 3 dolor leve-moderado, de 4 a 6 dolor moderado-grave y más de 6 dolor muy intenso (Pardo et al. 2006).....	72
Fig. 15. Representación de los valores de tiempo de trombina con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.....	79
Fig. 16. Representación de los valores de tiempo de trombina con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.....	82
Fig. 17. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán sin disponer de antídoto (Praxbind®).....	85
Fig. 18. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo control cuando se realizó la cirugía de implantes sin disponer de antídoto.....	86

Fig. 19. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.	88
Fig. 20. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo control aplicando el protocolo de tomar dabigatrán una hora después de la intervención quirúrgica.	89
Fig. 21. Valores del dolor medidos con una escala EVA a las 24 horas de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.	92
Fig. 22. Valores del dolor medidos con una escala EVA a los 3 días de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.	93
Fig. 23. Valores del dolor medidos con una escala EVA a los 8 días de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después de la colocación de implantes dentales.	93
Fig. 24. Valores del dolor medidos con una escala EVA a las 24 horas de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.	97
Fig. 25. Valores del dolor medidos con escala EVA a los 3 días de la cirugía implantológica al volver a tomar dabigatrán 1h después.	98
Fig. 26. Valores del dolor medidos con una escala EVA a los 8 días de la cirugía, tras tomar dabigatrán 1h después.	98
Fig. 27. Representación de los valores de presión arterial sistólica con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.	101
Fig. 28. Representación de los valores de presión arterial diastólica con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.	102
Fig. 29. Representación de los valores de frecuencia cardiaca con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.	102
Fig. 30. Representación de los valores de saturación de oxígeno con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.	103
Fig. 31. Representación de los valores de presión arterial sistólica con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.	105
Fig. 32. Representación de los valores de presión arterial diastólica con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.	105
Fig. 33. Representación de los valores de frecuencia cardiaca con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.	106
Fig. 34. Representación de los valores de saturación de oxígeno con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.	106

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de la coagulación sanguínea (Osorio et al. 2013).....	30
Tabla 2. Comparación de la vida media, eliminación, unión a proteína plasmática y biodisponibilidad de dabigatrán, rivaroxabán y warfarina (Gómez-Moreno et al. 2010).....	40
Tabla 3. Tabla 3. Posición y número de los implantes dentales colocados en pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.....	63
Tabla 4. Posición y número de los implantes dentales colocados en pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.....	63
Tabla 5. Valores de tiempo de trombina (TT) con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.....	73
Tabla 6. Valores de tiempo de trombina (TT) con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.....	73
Tabla 7. Pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles que presentaron episodios de sangrado después de la cirugía de colocación de implantes con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.....	75
Tabla 8. Pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles que presentaron episodios de sangrado después de la colocación de implantes dentales con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.....	75
Tabla 9. Distribución de los valores de dolor de los participantes a 1, 3 y 8 días de la cirugía medido con escala EVA con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.....	80

Tabla 10. Valores de dolor medido con escala EVA (0 no dolor-10 el peor dolor imaginado) en el día 1, 3 y 8 tras la cirugía implantológica con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.....80

Tabla 11. Distribución de los valores de dolor de los participantes tras aplicar protocolo cuando estaba disponible el antídoto de dabigatrán, a 1, 3 y 8 días de la cirugía medido con escala EVA con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.....82

Tabla 12. Valores de dolor medido con escala EVA (0 no dolor-10 el peor dolor imaginado) en el día 1, 3 y 8 tras la cirugía implantológica, con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.....83

Tabla 13. Valores de los parámetros hemodinámicos tomados antes de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.....83

Tabla 14. Valores de los parámetros hemodinámicos tomados antes de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después de la cirugía.....83

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Informe del Comité Ético de Investigación Humana de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada.....107

I - INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. HEMOSTASIA

Varios mecanismos fisiológicos mantienen la sangre constantemente en un estado fluido, para permitir una perfusión tisular adecuada, mientras que otros mecanismos son responsables de generar coágulos sanguíneos localizados o trombos en aquellas situaciones y localizaciones que implican daño endotelial vascular para evitar que la sangre "escape" del sistema vascular. El término "hemostasia" se utiliza en referencia a los mecanismos globales implicados en mantener el equilibrio interno de la sangre, y que funcionan en cinco fases secuenciales (Gómez-Moreno et al. 2005).

Vasoconstricción

Esto ocurre en la zona donde un vaso sanguíneo se rompe o se ha dañado. Aunque esta primera reacción sola, es incapaz de detener el sangrado, reduce la pérdida de sangre (Troy, 1988).

Agregación plaquetaria

Las plaquetas (o trombocitos) se adhieren a la matriz subendotelial expuesta como consecuencia del daño en la pared del vaso sanguíneo. Las plaquetas producen serotonina y tromboxano A₂ (TXA₂), que, a su vez, tienen tres funciones: mejora adicional del proceso de agregación plaquetaria iniciado, aumento de la vasoconstricción y la activación de factores de coagulación sanguínea (F) X (factor de Stuart-Prower) y II (protrombina) (Rand et al. 2003). Las plaquetas requieren la intervención de una proteína plasmática conocida como factor de Von Willebrand (vWF), que facilita la adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial de la exposición.

Endotelio

A medida que progresan los diferentes pasos de coagulación de la sangre, la acción hemostática se intensifica. Los trastornos plaquetarios causan un deterioro

severo de esta segunda y subsiguiente etapa hemostática, y la hemostasia finalmente se ve comprometida (Kehrel, 2003).

Factor	Nombre
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor Antihemofílico A
IX	Factor Antihemofílico B (Christmas)
X	Factor de Stuart-Prower
XI	Antecesor tromboplástico del plasma
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizante de la fibrina

Tabla 1. Factores de la coagulación sanguínea (Osorio et al. 2013).

Participación de las proteínas de la coagulación

Las proteínas de coagulación son proteínas plasmáticas (cerca de 20 en total) sintetizadas en el hígado. De hecho, esto no representa un verdadero "tercer paso" de un proceso secuencial. La acción de la proteína de la coagulación busca lograr los mismos efectos que la cuarta etapa hemostática, aunque a través de una vía diferente: la formación de trombina. El proceso de coagulación implica dos vías diferentes: la vía de coagulación intrínseca o cascada, y la vía extrínseca mucho más rápida (Fig. 1). Algunas proteínas de la coagulación participan de forma característica en la primera cascada, mientras que otras están involucradas en la segunda. Ambas vías convergen para formar protrombina (o factor II) y trombina (Narayanan & Hamasaki 1998).

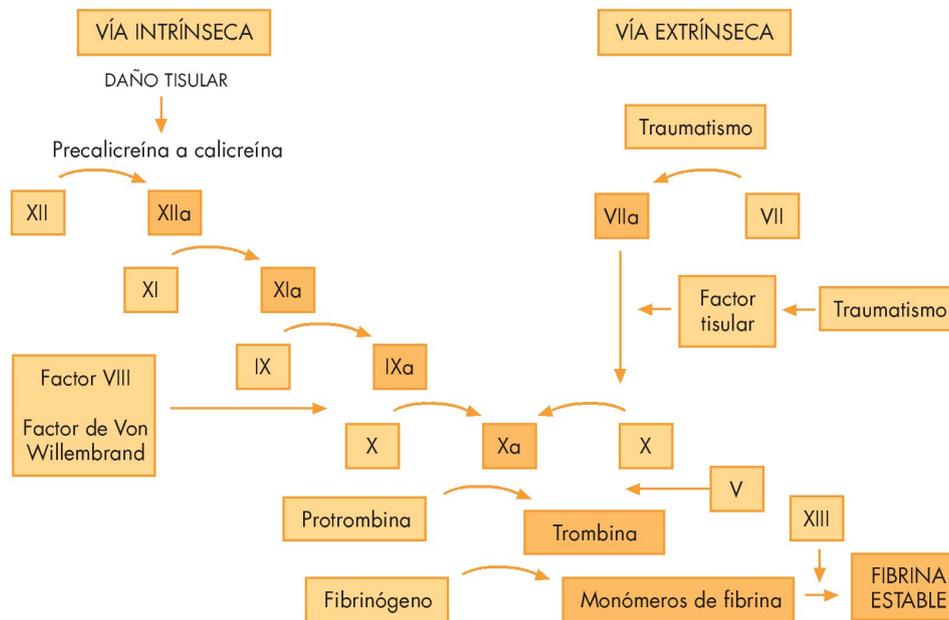


Fig. 1. Cascada de la coagulación (Escribá et al. 2010).

La vía de coagulación extrínseca se activa cuando el factor VII circulante inactivo (proconvertina) se activa por la presencia de un factor tisular liberado del endotelio vascular dañado. El F VII activado, a su vez, activa los factores IX (factor de Christmas) y X. El factor X activado hace que la protrombina inactiva (F II) se convierta a la forma activa (trombina), lo que finalmente facilita la conversión de fibrinógeno en fibrina. En este sentido, la trombina se localiza claramente en el centro del proceso hemostático global.

La vía de coagulación intrínseca se inicia por la presencia en el plasma de los llamados factores de contacto con el plasma, que atraen el factor XII (factor Hageman) y la pre-kalikreína. En este contexto, un papel importante es desempeñado por los fosfolípidos, que, a su vez, atraen F XI (antecedente de la tromboplastina plasmática [PTA]). Este último activa F IX en presencia de calcio iónico (Ca^{2+}). El F IX, a su vez, activa F X en presencia de factor VIII (factor antihemofílico A), y F X activado activa F II (protrombina) en presencia de factor V (acelerador de globulina), lo que produce trombina.

Una vez que se han generado pequeñas cantidades, la trombina actúa sobre los F V y VIII para aumentar su propia producción a un ritmo mucho más rápido (retroalimentación positiva) (Troy, 1988). La proteína C inactiva los factores V y VIII (Norris, 2003; Gómez-Moreno et al. 2005).

Cuando cualquiera de los factores de coagulación antes mencionados es defectuoso, deficiente o algún fármaco o sustancia, como los anticoagulantes orales actúa sobre ellos, se produce tendencia a la hemorragia

Formación de fibrina

La fibrina forma una red que estabiliza el coágulo plaquetario recién formado y facilita el crecimiento celular y la regeneración del tejido dañado. La acción de la trombina está intrínsecamente limitada, asegurando así que el proceso de coagulación no se extiende más allá de los estrictos requisitos de detener la hemorragia y restaurar la integridad del vaso. Tal acción limitante es ejercida por la propia trombina, a través de la activación de un receptor localizado en la membrana celular endotelial y conocido como trombomodulina. Desde el momento de la unión de trombina a este receptor, se produce un potente inhibidor de la coagulación, denominado proteína C (Norris, 2003).

Dstrucción del coágulo sanguíneo

Mientras que la formación del coágulo de sangre es necesaria para detener el sangrado y regenerar el endotelio vascular dañado, su persistencia sería perjudicial. Un mecanismo fisiológico denominado fibrinólisis es responsable de destruir el coágulo sanguíneo, un proceso que comienza cuando el plasminógeno de la proteína plasmática se activa a la plasmina (una proteasa). Dicha conversión es inducida por dos activadores: activador del plasminógeno tisular (tPA) y uroquinasa. La activación en este sentido tiene lugar directamente en el sitio del coágulo sanguíneo. A su vez, y con el propósito de prevenir la fibrinólisis excesiva (que implicaría un riesgo de hemorragia), el cuerpo produce antiplasmina-alfa 2, que inhibe la acción de la plasmina (Nilsson, 1987; Diethorn & Weld 1989; Gómez-Moreno et al. 2005).

La acción fibrinolítica puede prevenirse mediante el uso de agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, que atraen el plasminógeno y la plasmina y evitan la activación del plasminógeno. (Favier et al. 2001).

Independientemente de la fibrinólisis propiamente dicha, la formación continua de coágulos sanguíneos también debe estar contenida. A este efecto, la proteína C (activada a través del complejo de trombina-trombomodulina) media la inactivación de los factores V y VIII. La proteína C, un potente anticoagulante, es asistida en su función por la proteína S, que fragmenta los factores V y VIII. Otra proteína plasmática, la antitrombina III, a su vez inhibe la trombina.

1.2. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales tradicionales son la warfarina y acenocumarol, cuyo mecanismo de acción es inhibir los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. La heparina también es considerada como un anticoagulante oral tradicional, con una vida media más corta que el acenocumarol y vía de administración diferente. Estos fármacos constituyen la base de la prevención de fenómenos tromboembólicos. Los anticoagulantes orales tradicionales presentan una serie de inconvenientes, fundamentalmente el presentar un bajo índice terapéutico, lo que implica que el intervalo entre la dosis que produce el efecto terapéutico y la dosis que tiene efecto tóxico es muy pequeño. A nivel clínico, esta circunstancia se traduce en que pequeñas variaciones en los niveles plasmáticos de acenocumarol hará o que no ejerza su efecto terapéutico (con el consiguiente riesgo de tromboembolismo) o que aumente sus concentraciones y se produzcan efectos indeseables (fundamentalmente hemorragias internas de gravedad que pasan desapercibidas). Todo esto hace que se necesiten rigurosos controles de laboratorio, además de que el número de interacciones farmacológicas es elevado.

Por estas razones, durante años se ha intentado hallar nuevos anticoagulantes orales que tengan mayor margen terapéutico, menor riesgo de interacciones farmacológicas y que no sea necesario rigurosos controles de laboratorio (Arribalzaga Juaristi et al. 2012).

En el estudio RE-LY, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, realizado con la participación de más de 18.000 pacientes con fibrilación auricular no valvular, se comparó el dabigatrán (a dosis de 110 mg/12 h y 150 mg/12 h) frente a la warfarina (con dosis ajustada para que el valor de la Razón Normalizada Internacional -INR- estuviera entre 2 y 3), durante 2 años. Se estudió como variable de eficacia del fármaco la aparición de ictus tromboembólico y como variable de seguridad la aparición de hemorragia grave. Se concluyó que el dabigatrán 150 mg se asoció a una menor tasa de ictus que la warfarina. Las hemorragias mayores fueron significativamente menores con dabigatrán de 110 mg. Sin embargo, el porcentaje de abandono del tratamiento con dabigatrán fue mayor, debido a la aparición de dispepsia (Connolly et al. 2009; Gómez-Moreno et al. 2010; Arribalzaga Juaristi et al. 2012; González Fernández-Tresguerres et al. 2016).

En el estudio ROCKETAF, realizado en 14.000 pacientes con fibrilación auricular no valvular, se estudió rivaroxabán (20 mg/ día) *versus* warfarina. Se concluyó que el rivaroxabán era no inferior a la warfarina en la prevención de ictus o embolismo, sin diferencias en el riesgo de sangrado (Patel et al. 2011; Gómez-Moreno et al. 2016a).

En el estudio ARISTOTLE realizado con la colaboración de más de 18.000 pacientes con FA no valvular, se comparó el apixabán (5 mg/12 h) versus la warfarina (a la dosis adecuada para que el valor de INR estuviera entre 2 y 3). Los resultados mostraron que el apixabán era superior a la warfarina en la prevención del ictus tromboembólico, causaba menos sangrado y la mortalidad anual era menor (Granger et al. 2011; González Fernández-Tresguerres et al. 2016).

Los anticoagulantes orales de nueva incorporación van constituyendo progresivamente una alternativa a warfarina y acenocumarol. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, las principales indicaciones de los anticoagulantes orales de nueva incorporación son:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla.

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar (excepto dabigatrán).

Entre las contraindicaciones de los nuevos anticoagulantes orales destacan las siguientes (Barón-Esquivias et al. 2013, Fernández-Tresguerres et al. 2016):

- Pacientes con prótesis valvulares cardíacas (en los que es mejor el uso de antagonistas de la vitamina K).
- Pacientes con fibrilación auricular que además tengan un stent (se tratan con acenocumarol y además doble antiagregación con ácido acetil salicílico y clopidogrel).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (con aclaramiento de creatinina <15 ml/min).
- Pacientes con enfermedad hepática grave (asociado a coagulopatías).
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con enfermedades que cursan con riesgo de sangrado (úlceras gastrointestinales, aneurismas y neoplasias.).

Uno de los nuevos anticoagulantes orales es rivaroxabán (Xarelto®), que inhibe de forma directa y reversiblemente el factor Xa, por lo que interrumpe la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación. El efecto de rivaroxabán comienza entre los 30 y 180 minutos de su toma y la vida media oscila entre 7 y 9 horas (Harder et al. 2013). El rivaroxabán se une a proteínas en un 95%, por lo que, si se realiza hemodiálisis, ésta no permite que se elimine el anticoagulante. El 50% del rivaroxabán se metaboliza en el hígado a través de las enzimas oxidativas que conforman el citocromo P450 y el resto se elimina por vía renal sin cambios, por lo que, en personas que estén diagnosticadas de insuficiencia renal muy grave y que tengan un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min, no se debería prescribir el rivaroxabán (Gómez- Moreno et al. 2010; DeWald et al. 2014).

En España existe rivaroxabán desde 2012. La dosis habitual son 20 mg al día en comprimidos, en una única toma, con los alimentos, para evitar la dispepsia, menos en la prevención del tromboembolismo venoso en cirugías de reemplazo de rodilla y cadera que son 10 mg (Cohen et al. 2015, Gómez-Moreno et al. 2015).

Otro nuevo fármaco que pertenece a la familia de los “nuevos anticoagulantes orales” es el apixabán (Eliquis®), que es un inhibidor directo y reversible del factor Xa de la coagulación. La biodisponibilidad oral de apixabán es 66%, tarda entre 30 y 120 minutos en ejercer su efecto y su vida media está en torno a 8-15 horas. El apixabán tiene una fuerte unión a proteínas plasmáticas, por lo que, como en el caso de rivaroxabán tampoco es susceptible de que se puede realizar diálisis del mismo. El apixabán se metaboliza en un 30% en el hígado por el conjunto de enzimas oxidativas (oxidadas) del citocromo P450 y se elimina vía fecal en un 70% y vía renal en el 30% restante. Al igual que el rivaroxabán, el apixabán no está indicado prescribirlo en sujetos que presenten insuficiencia renal grave (Lopez-Galindo & Bagan, 2015; González Fernández-Tresguerres et al. 2016).

La posología habitual es de 2.5 mg/ 12 h, pero en ciertos casos puede verse aumentada, como en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, en el cual la dosis inicial es de 20 mg al día durante los siete primeros días, luego se reduce a 10 mg (Granger et al. 2011; Cohen et al. 2015).

1.3. DABIGATRÁN

El dabigatrán (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, España) es un anticoagulante que pertenece a la familia de los “nuevos anticoagulantes orales” (Fig. 2). El principio activo comercializado en España es dabigatrán etexilato, que es un profármaco de dabigatrán. El mecanismo de acción de dabigatrán es inhibir de forma directa y reversible la trombina. La vía de administración de dabigatrán etexilato es en comprimidos vía oral; tiene un rápido inicio de acción, por lo que tiene un efecto anticoagulante uniforme, lo que conlleva que no sea necesario realizar estrictos controles de laboratorio a las personas que lo toman.

En diversos estudios se ha podido comprobar que dabigatrán no es inferior en comparación a heparina. Además, las investigaciones Remodel y Renovate demostraron que dabigatrán tiene un rango de seguridad aceptable, por lo que fue aprobado para su comercialización por la Food and Drug Administration (FDA).

En Europa se comercializó en primera instancia para la profilaxis primaria en la cirugía ortopédica de recambio de rodilla y cadera. Como se ha expuesto previamente, el estudio RE-LY “Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy” valoró la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en sujetos diagnosticados de fibrilación auricular no valvular y alto riesgo de ictus. Los resultados arrojaron a la luz que dabigatrán reduce de manera significativa la incidencia de ictus trombóticos y hemorrágicos cuando se compara con warfarina, presentando tanto dabigatrán como warfarina un riesgo hemorrágico grave parecido (RE-MOBILIZE Writing Committee et al. 2009).



Fig. 2. Presentación comercial de dabigatrán 150mg cápsulas en España.

En el proyecto RE-LY se evaluó el efecto de dabigatrán tomando comprimidos de 110 mg cada 12 horas y de 150 mg/12h. Se concluyó que cuando se administran un comprimido de dabigatrán de 110mg cada 12 horas de dabigatrán, la tasa de ictus es similar que cuando se toma warfarina. Se observó que había una disminución significativa de los episodios de sangrado, sin que hubiera efectos de toxicidad del nuevo anticoagulante oral. Cuando los participantes tomaban un comprimido de 150mg cada 12 horas, se apreció que la la tasa de ictus disminuía de forma significativa respecto a la warfarina, con un riesgo de sangrado similar, así como de otros efectos secundarios (Connolly et al. 2009; Arribalzaga Juaristi et al. 2012; Gómez-Moreno et al. 2016b).

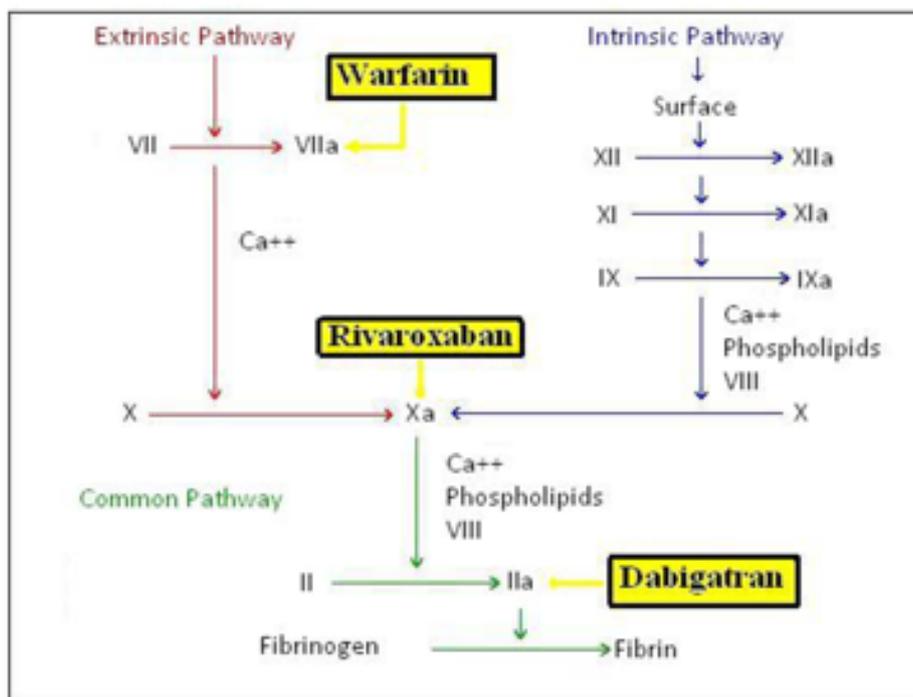


Fig. 3. Mecanismo de acción de dabigatrán, rivaroxabán y warfarina (Gómez-Moreno et al. 2010).

A la hora de valorar la prescripción de nuevos anticoagulantes orales y en concreto, dabigatrán, se debe tener en cuenta el estado general del paciente, pues en muchas ocasiones se trata de adultos mayores. Estos pacientes presentan varias patologías, por lo que están tomando varios fármacos que pueden influir en la efectividad de dabigatrán. En concreto, uno de los datos más importantes a tener en cuenta a la hora de recetar dabigatrán es la función renal. Si la función renal no es adecuada, objetivada a través del aclaramiento de creatinina, el paciente que presente una fibrilación auricular no valvular no será candidato para iniciar el tratamiento con dabigatrán.

El nuevo anticoagulante oral dabigatrán está indicado fundamentalmente en pacientes con fibrilación auricular no valvular (ya que es donde se ha demostrado su eficacia), para prevenir la aparición de embolismo e ictus, que tengan uno o más de los factores de riesgo que se indican a continuación: antecedente de ictus, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico, insuficiencia cardiaca \geq grado 2 en la escala NYHA (New York Heart Association), personas mayores de 75 años, sujetos mayores de 65 años en los que se asocie diabetes, hipertensión arterial o cardiopatía isquémica.

En España el dabigatrán aparece en el mercado como Dabigatrán etexilato (Pradaxa[®], Boehringer Ingelheim, España), esto es, como un profármaco. El mecanismo de acción de dabigatrán se puede observar en la Tabla 2. Se puede apreciar que inhibe de forma directa y reversible la trombina (Tabla 2). El dabigatrán etexilato se administra por vía oral en forma de comprimidos y tiene una biodisponibilidad del 5%. Una vez absorbido, se transforma en el hígado en su metabolito activo, el dabigatrán. Se elimina principalmente por vía renal (80%), por lo que no se recomienda su prescripción en sujetos que presenten una insuficiencia renal severa. La concentración máxima plasmática se alcanza entre los 30 minutos y dos horas tras su administración oral en comprimidos, lo que permite que aparezca el efecto rápidamente, con una vida media de 12 a 17 horas (Ezekowitz et al. 2007).

	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban
Type	Vitamin K-dependent factors inhibitor	Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibitor
Half-life	2.5 days	14-17 h.	5-13 h.
Elimination	92 % renal	80 % renal 20% biliary	33% renal (unchanged) 33% renal (as inactive metabolites) 33 % biliary
Plasmatic protein binding	99.5 %	25-30 %	90 %
Bioavailability	100 %	5 %	> 80 %

Tabla 2. Comparación de la vida media, eliminación, unión a proteína plasmática y biodisponibilidad de dabigatrán, rivaroxabán y warfarina (Gómez-Moreno et al. 2010).

Dabigatrán en la profilaxis de tromboembolismo venoso. Este inhibidor directo de la trombina ha sido evaluado para la prevención del tromboembolismo venoso en dosis de 150 mg o 220 mg vía oral tras cirugías de artroplastia de cadera y de rodilla en comparación con la enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) (Ginsberg et al. 2009; Eriksson et al. 2007a; Eriksson et al. 2007b; Ginsberg et al. 2009). Los resultados de estos estudios han demostrado la no-inferioridad del dabigatrán al compararlo con 40 mg de enoxaparina vía oral en ambos procedimientos quirúrgicos.

Además, dabigatrán fármaco se ha asociado a sangrados clínicamente menos relevantes que los producidos por las pautas actuales de heparinas de bajo peso molecular (Bounameaux, 2009). *Dabigatrán versus warfarina*. La efectividad clínica del dabigatrán, que actúa al final de la cascada de la coagulación (Turpie, 2008), parece ser muy diferente del efecto de la warfarina, que actúa casi a todos los niveles de la cascada. Los estudios que han comparado warfarina *vs* dabigatrán han mostrado que el dabigatrán es un buen sustituto de la warfarina en pacientes con fibrilación auricular, donde el riesgo de fenómenos tromboembólicos a nivel sistémico está aumentado (Ezekovitz et al. 2007a; Connolly et al. 2009; Camm, 2009).

Como se ha comentado, Connolly et al. 2009 publicaron los resultados de una evaluación de la terapia anticoagulante a largo plazo, comparando el dabigatrán en comprimidos, a dosis de 110 mg y 150 mg cada 12 horas, con warfarina (terapia farmacológica clásica de la fibrilación auricular). El ensayo se realizó en 18.113 pacientes con fibrilación auricular durante 2 años. Los resultados del estudio sugieren que la terapia de la fibrilación auricular con 150 mg de dabigatrán dos veces al día está ligada a menores tasas de infarto, así como tromboembolismo sistémico, si bien, la incidencia de fenómenos hemorrágicos mayores es similar al compararlos con los resultados de la warfarina.

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los pacientes tratados con dabigatrán o con warfarina. A pesar de tener efectos similares en cuanto a fenómenos hemorrágicos, el tratamiento con dabigatrán no requirió monitorización continua. Tampoco se asoció a la aparición de efectos adversos importantes (Camm, 2009).

La terapia con dabigatrán es más sencilla, debido a su administración oral y, por ello, la adhesión del paciente al fármaco será mejor que con la warfarina. El nuevo fármaco es más costoso, si bien permite reducir en gran medida los costes debido a la disminución en la tasa de infartos, además del hecho de no requerir monitorización de manera continua.

En este sentido, hay autores que preconizaron en 2009 el dabigatrán como el sustituto en un futuro próximo de la warfarina como terapia de elección en la prevención de fenómenos tromboembólicos e infartos en personas con fibrilación auricular, aunque aún se necesitan más estudios que permitan conocer mejor los efectos del fármaco a largo plazo, además de posibles efectos adversos (Camm, 2009).

En cuanto a la posología, para prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo y tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y prevención de recurrencias es una cápsula de 150 mg/12 horas. En pacientes tras una artroplastia de rodilla programada, la dosis recomendada de dabigatrán es de 220 mg una vez

al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

En pacientes tras una artroplastia de cadera programada, la dosis recomendada de dabigatrán es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total. En todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min).

Dabigatrán está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

Para evaluar el riesgo de hemorragia de dabigatrán el tiempo de protrombina (TP) y el INR no son válidos. El tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPa) proporciona una medición cualitativa pero no cuantitativa, si bien, podría ser útil para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoagulante. Un TPPa mayor de 80 segundos está asociado con un mayor riesgo de sangrado, y si es menor de 30 segundos indica ausencia de actividad anticoagulante (Du et al. 2015, González Fernández-Tresguerres et al. 2016). En julio de 2015 se desarrolló un antídoto para el dabigatrán, denominado idarucizumab (Hu et al. 2016).

Actualmente, dabigatrán es el único de los nuevos anticoagulantes orales que tiene antídoto. Los antídotos para rivaroxabán, apixabán y edoxabán están siendo estudiados en ensayos clínicos que se encuentran en fase II (Hu et al. 2016).

En relación a las interacciones farmacológicas, dabigatrán no se metaboliza en hígado y no es sustrato del citocromo P450; es sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Por tanto, los inhibidores de la gp-P como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina aumentan la concentración plasmática de dabigatrán.

Del mismo modo, los inductores de la gp-P (rifampicina, carbamacepina o fenitoína) la disminuyen. Dabigatrán también interfiere con otros fármacos antirretrovirales que afectan a la gp-P (ritonavir, inhibidores de la proteasa), con otros anticoagulantes (acenocumarol, heparina) y antiagregantes plaquetarios (ácido acetil salicílico y clopidogrel) (Connolly et al. 2009; Abo-Salem & Becker 2014).

El efecto secundario más frecuente de dabigatrán es la dispepsia.

1.4. MANEJO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN

La realización de tratamientos quirúrgicos en pacientes que están en tratamiento con dabigatrán conlleva un mayor riesgo de sangrado. Esto implica que siempre se deberá valorar la posibilidad de suspender la toma de dabigatrán antes de realizar una cirugía, como la colocación de implantes dentales. La planificación cómo será la posología de dabigatrán es la clave de trabajar con seguridad en estos pacientes.

La cirugía de colocación de implantes dentales se considera un procedimiento quirúrgico no urgente que tiene riesgo de hemorragia, por lo que previamente a la cirugía se debe valorar con el médico prescriptor la necesidad o no de interrumpir la toma de dabigatrán. La suspensión de dabigatrán depende de dos variables: i) cómo está la función renal del paciente; y ii) riesgo de hemorragia. La función renal es fundamental conocerla antes de realizar una cirugía (Arribalzaga Juaristi et al. 2012) y el riesgo de hemorragia depende del procedimiento que se realice.

En intervenciones quirúrgicas menores, en las que el riesgo de hemorragia es bajo, probablemente no es necesario interrumpir la toma de dabigatrán o puede ser suficiente suspender una dosis.

El tratamiento quirúrgico se realizaría a las 12 horas de la última toma de dabigatrán o las 24 horas de la última dosis si se omite una toma (Arribalzaga Juaristi et al. 2012). Se pueden considerar procedimientos quirúrgicos menores:

- Exodoncia no complicada (1 molar o 1-2 dientes), endodoncias, limpieza bucal, frenulectomía y realización de obturaciones dentales.

- Drenaje de abscesos en zonas poco vascularizadas.

Se recomienda suspender la toma de dabigatrán en procedimientos quirúrgicos con alto riesgo de hemorragia o cirugía mayor. Tanto en intervenciones quirúrgicas menores como en cirugías mayores, antes de realizarlas, se deben solicitar pruebas de coagulación y en el caso de dabigatrán es razonable solicitar el tiempo de trombina (TT). Si el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) antes de una cirugía está aumentado, se debe retrasar la realización de la cirugía. Si el TTPa es normal y el TT está aumentado se pueden realizar “cirugías menores”. En procedimientos quirúrgicos con elevado riesgo de hemorragia, siempre el TTPa y TT tienen que encontrarse dentro de los valores normales.

Después de la cirugía, el paciente volverá a tomar la dosis de dabigatrán en función del riesgo de hemorragia que conlleve el procedimiento realizado y el estado general del paciente. No se debe olvidar que no tomar dabigatrán pone en peligro la vida del paciente, pues aumenta el riesgo de que se produzca un fenómeno tromboembólico.

En los pacientes a los que se haya realizado cirugía con bajo riesgo de hemorragia (como son exodoncias), con una hemostasia dentro de la normalidad, teniendo en cuenta la poca experiencia clínica que existe, la toma de la cápsula habitual de dabigatrán puede reanudarse tras las ocho horas de la cirugía. La

posología habitual se reanuda al día siguiente cada 12 horas a la dosis que tenga que cada paciente.

En cirugías mayores o procedimientos en los que hay sangrado por los drenajes o la herida quirúrgica, se debe retrasar la toma de dabigatrán, que se reiniciará cuando no exista sangrado con estrecha supervisión de su médico prescriptor. Los nuevos anticoagulantes orales tienen una vida media corta, como dabigatrán, lo que conlleva que en la mayoría de los casos de hemorragia el protocolo sea suspender la terapia, observar al paciente y tratamiento de soporte cuando sea necesario.

La utilización de agentes reversores sistémicos solo será necesario en situaciones más graves, que representen un riesgo vital para el paciente. Cuando la última toma de dabigatrán ha sido reciente, de menos de dos horas, la administración de carbón activado oral podría disminuir su absorción (Pernod et al. 2013).

La administración de plasma fresco congelado reduce el volumen de hemorragia en pacientes que toman dabigatrán a dosis altas, aunque es menos efectivo en los que lo toman a dosis bajas. El factor VIIa recombinante también ha demostrado revertir de forma eficaz el efecto anticoagulante de dabigatrán. La hemodiálisis ha demostrado ser un método eficaz en casos de sobredosificación plasmática de dabigatrán, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas. La hemoperfusión con carbón activado podría ser un método efectivo para la eliminación de dabigatrán, pero requiere ser más estudiado (Eerenberg et al. 2011).

En los pacientes con alto riesgo de tromboembolismo no se puede suspender dabigatrán (González Fernández-Tresguerres et al. 2016). Cuando el procedimiento dental conlleva un bajo riesgo de hemorragia, no es necesario modificar la pauta de dabigatrán (en este caso es similar a los anticoagulantes tipo acenocumarol) (Rodríguez-Cabrera et al. 2011).

Antes de realizar un procedimiento quirúrgico a nivel oral que conlleve riesgo de hemorragia, hay que consultar con el médico prescriptor para instaurar la pauta

más segura (en función del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado), que puede ser: no retirar el fármaco, posponer la toma de la dosis diaria después de la cirugía o retirar 24-48 horas antes de la cirugía y retomar el día después.

1.5. ANTÍDOTO DE DABIGATRÁN

Tras diversas investigaciones en relación a posibles antídotos de los nuevos anticoagulantes orales, destaca por su importancia el estudio REVERSE-AD publicado en el año 2015 (Pollack et al. 2015), cuyos resultados clínicos permitieron que se aprobase en primer lugar por la Food and Drug Administration en octubre de 2015, y al mes por la Agencia Europea del Medicamento en noviembre del mismo año; si bien, en España tardó un año más en comercializarse, tras permiso de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, en concreto en el mes de junio del año 2016.

El antídoto del dabigatrán se trata de una porción de un anticuerpo monoclonal humano, denominado idarucizumab, cuyo mecanismo de acción consiste en unirse de un modo directo al anticoagulante oral dabigatrán y también a sus metabolitos.

El nombre comercial de este anticuerpo monoclonal es Praxbind® 2.5g/50 ml, cuya presentación está disponible en solución para inyección y para perfusión, siempre a nivel de centros hospitalarios (con dos unidades en cada envase) y con un precio alrededor de mil setecientos euros. El tema del antídoto, en relación a los nuevos anticoagulantes orales, es uno de los aspectos más controvertidos de estos fármacos, pues no tienen antídoto como en el caso de los anticoagulantes tradicionales (warfarina y acenocumarol).

El antídoto de los anticoagulantes tradicionales es vitamina K, fitomenadiona, (nombre comercial: Konakion®), lo que hace que, ante un sangrado importante en un paciente en tratamiento con Sintrom, éste pueda ser minimizado. Por este motivo, y a pesar de las numerosas ventajas que Rivaroxabán (Xarelto®), apixabán (Eliquis®) y edoxabán (Lixiana®, Savaysa®), fundamentalmente tienen, esto significa un inconveniente a tener muy en cuenta en la práctica de la consulta

dental diaria en el ámbito de la cirugía oral y maxilofacial (aunque su margen o índice terapéutico sea elevado respecto a anticoagulantes orales tradicionales).

De lo anteriormente expuesto, se deriva la importancia de la incorporación del antídoto de dabigatrán, siendo en la actualidad el único nuevo anticoagulante oral que dispone de antídoto. En la actualidad se están realizando investigaciones en relación a nuevos antídotos que sean más seguros y cuyo coste económico sea menor, aunque todavía no existen estudios concluyentes que permitan su incorporación al mercado.

Por tanto, la clave para realizar tratamientos quirúrgicos seguros en la cavidad oral en pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales residen en conocer su función renal, valorar todos los posibles factores de riesgo y una estrecha colaboración previa con el médico prescriptor.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

Actualmente, existe una nueva generación de anticoagulantes orales, como dabigatrán (inhibidores directos de la trombina), que son menos complejos que los tradicionales antagonistas de la vitamina K por diversos motivos: i) se pueden administrar en dosis fijas, ii) no precisan sistemáticamente de monitorización y ajuste de dosis para asegurar su eficacia y acción; iii) no interaccionan con otros medicamentos o alimentos. Estos fármacos tienen ventajas a largo plazo para el paciente anticoagulado.

El nuevo anticoagulante oral dabigatrán es un inhibidor directo y reversible de la trombina, que es la enzima clave de la cascada de la coagulación. Su indicación es la prevención de tromboembolia venosa y de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. El mecanismo de acción de dabigatrán se basa en que inhibe su diana terapéutica (trombina) directamente y no a través de un cofactor o indirectamente, como los otros anticoagulantes. Su unión es reversible y cuando realizamos el estudio no se disponía de antídoto.

Hay muy poca experiencia clínica en relación a dabigatrán en procedimientos quirúrgicos en la cavidad oral, y concretamente en relación a la cirugía de implantes dentales. En la revisión de la literatura previa a plantear nuestra investigación, no encontramos estudios que valorasen el riesgo de sangrado en pacientes que están en tratamiento con dabigatrán, a los que se va a colocar implantes dentales, ni la existencia de un protocolo a seguir. El estudio que hemos llevado a cabo tiene una aplicación clínica directa en pacientes que toman nuevos anticoagulantes orales del tipo dabigatrán.

Se ha realizado siguiendo: i) un protocolo que ha demostrado ser seguro y aplicable por parte de los profesionales de la salud bucal cuando no existía en el mercado antídoto; ii) un protocolo seguro cuando ya el antídoto está disponible (Idarucizumab -Praxbind® 2,5 g/50 ml inyectable o perfusión-) que se aplicó a los

participantes que solicitaron tratamiento implantológico a partir de noviembre de 2016. En definitiva, se trata de uno de los primeros estudios clínicos sobre dabigatrán y colocación de implantes dentales, que ha sido publicado en *Clinical Oral Implants Research*, revista indexada en JCR en la categoría de Dentistry, Oral Surgery & Medicine (factor de impacto 3.624, 6/90):

Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatrán. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Jan 16. doi: 10.1111/clr.12785.

Es importante destacar que los “tradicionales” anticoagulantes orales como acenocumarol disponen de antídoto, en este caso, la fitomenadiona. Los nuevos anticoagulantes orales no tienen actualmente antídoto. Es en junio de 2015 cuando apareció el antídoto de dabigatrán (Idarucizumab -Praxbind® 2,5 g/50 ml inyectable o perfusión-), por lo que cuando iniciamos nuestra investigación tuvimos que ser cautos a la hora de diseñar el primer protocolo que planteamos en esta Tesis Doctoral. Posteriormente, y a partir de septiembre de 2015 aplicamos un protocolo diferente con menos tiempo entre la cirugía implantológica y la toma del comprimido de dabigatrán correspondiente.

En ambos casos, se trata de protocolos seguros para los pacientes en tratamiento con dabigatrán, pues hemos podido constatar que se minimiza el riesgo de fenómeno tromboembólico y el riesgo de hemorragia.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

1-Diseñar un protocolo seguro y con aplicabilidad clínica para la colocación de implantes dentales 12 horas después de la última dosis de dabigatrán 150 mg y tomar la dosis correspondiente 8 h después de la cirugía, cuando no existía antídoto.

2-Evaluar la incidencia de complicaciones hemorrágicas después de la colocación de implantes en pacientes con dabigatrán sin la existencia de antídoto.

3-Elaborar un protocolo seguro para la colocación de implantes 12 horas después de la última dosis de dabigatrán 150 mg (teniendo antídoto) y tomar la dosis correspondiente 1h después de la cirugía.

4-Evaluar la incidencia de episodios de sangrado tras la colocación de implantes en pacientes en tratamiento con dabigatrán, disponiendo de antídoto.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1. GUÍAS ÉTICAS

El diseño de nuestro estudio siguió las guías establecidas por la Declaración de Helsinki (versión revisada en 2002) para las investigaciones que se realizan en sujetos humanos. A todos los pacientes se les informó sobre la naturaleza y características del estudio, así como de la seguridad del mismo. Antes de entrar a formar parte del estudio cada paciente dio por escrito su consentimiento informado. Los posibles efectos secundarios derivados de la cirugía de colocación de implantes dentales se manejaron siguiendo las normas vigentes en la práctica privada.

El estudio obtuvo informe favorable del Comité Ético de Investigación Humana de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada con código de protocolo número FOD/UGR/59/2015 (Anexo 1).

4.2 PACIENTES

Se realizó un estudio de cohortes. La cohorte expuesta correspondió a los pacientes en tratamiento con dabigatrán, mientras que la cohorte no expuesta fueron sujetos sanos. Por lo que se llevó a cabo un muestreo no probabilístico consecutivo, en el que se seleccionaban los pacientes que cumplían los criterios a medida que acudían a la consulta dental y se aplicaron dos protocolos:

- 1) Cuando no existía en el mercado el antídoto para dabigatrán (se reanudó la toma de dabigatrán 8 horas después de la cirugía) se reclutaron veintinueve pacientes (19 hombres y 10 mujeres) en consultas dentales privadas, que se encontraban en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, España) (Fig. 4), con edades comprendidas en un rango de 49 a 71 años (edad media $66,7 \pm 9,15$ años). Todos los pacientes habían solicitado la

colocación de implantes dentales endoóseos. El grupo control estuvo formado por 42 pacientes sanos sin alteraciones primarias o secundarias de la coagulación, comparables en edad, sexo, extensión y localización de los procedimientos quirúrgicos para la colocación de implantes dentales.

2) Cuando apareció en el mercado el antídoto para dabigatrán (se reanudó la toma de dabigatrán 1 hora después de la cirugía) se realizó un reclutamiento de diecinueve pacientes (12 hombres y 7 mujeres) en consultas dentales privadas, que se encontraban en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, España), con edades comprendidas en un rango de 51 a 75 años (edad media $69,4 \pm 10,33$ años). Todos los pacientes habían solicitado la colocación de implantes dentales endoóseos. El grupo control estuvo formado por 34 pacientes sanos sin alteraciones primarias o secundarias de la coagulación, comparables en edad, sexo, extensión y localización de los procedimientos quirúrgicos para la colocación de implantes dentales.

Todos los participantes (tanto del grupo cuando no existía antídoto como cuando se dispuso) cumplieron los siguientes requisitos para la inserción de implantes dentales: suficiente altura de hueso (por lo menos 5 mm) y una anchura que permitiera la inserción de implantes de 3,3-4,1 mm de diámetro y longitud de 8-12 mm; un patrón oclusal que asegurase la estabilidad de los dientes adyacentes y 3mm como mínimo de tejido blando para establecer una adecuada anchura biológica y reducir la reabsorción ósea.

A todos los pacientes se les informó sobre las características del protocolo que se iba a seguir y la seguridad del mismo. La cirugía de implantes se realizó 12 horas después de la última toma (cuando correspondía la de la mañana) (Fig. 5). Después de la cirugía, se realizaron medidas hemostáticas locales que consistieron en sutura no reabsorbible y compresión con gasas estériles impregnadas con una solución de ácido tranexámico 5% (Amchafibrin® 500 mg ampollas de 5 ml, Rottapharm Madaus S.L., Barcelona, España).

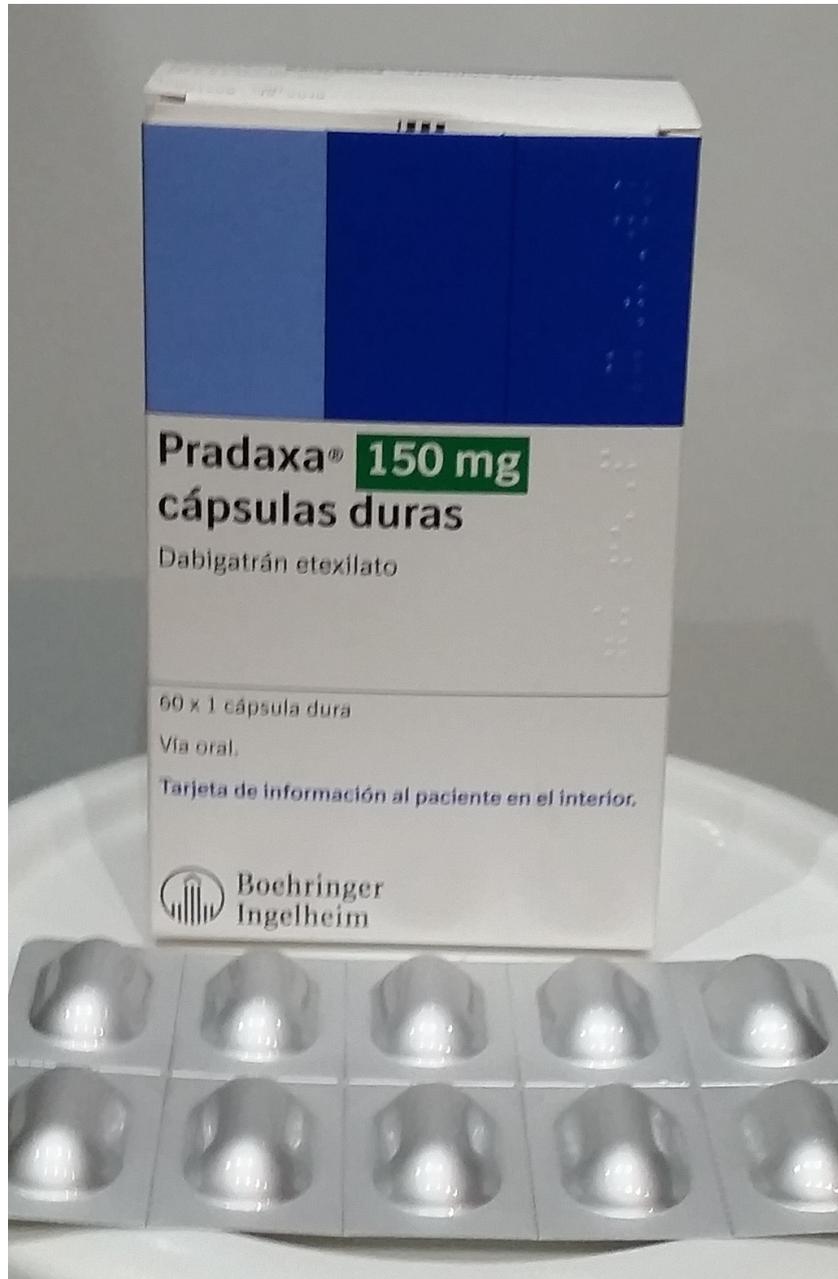


Fig. 4. Cápsulas de dabigatrán 150 mg vía oral que tomaban los participantes en el estudio.



Fig. 5. Odontóloga que colocó los implantes dentales.

Se realizó una historia médica completa a cada paciente, en todos los casos consulta previa con su hematólogo y se siempre se solicitó una analítica general: hemograma completo, valores de hemoglobina, función renal y tiempo de trombina (TT), cuyos valores se definieron por el laboratorio entre 15-20 segundos. La participación en el estudio no provocó ninguna alteración entre los sujetos.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

A continuación, se enumeran los criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta en nuestro estudio para el reclutamiento de los participantes en medio ambulatorio.

Criterios de inclusión

- Pacientes que tomaban dabigatrán (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, España) 150mg vía oral cada 12 horas (desde hacía 6 meses), antes de la cirugía de implantes dentales, para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico con fibrilación auricular no valvular.
- Edad entre 18 y 75 años
- Solicitaban tratamiento de implantes dentales, teniendo las condiciones óseas y tisulares favorables para dicho tratamiento.
- Valores de hemoglobina normal.
- Función renal normal (aclaramiento de creatinina >80mL/min).

Criterios de exclusión

- Antecedentes de sangrado en tratamientos quirúrgicos orales anteriores.
- Tratamientos farmacológicos que alteran la hemostasia.
- Hemofilia.
- Diabetes mellitus con HbA1c>8.
- Tiempo de trombina aumentado.
- Complicaciones microvasculares o macrovasculares derivadas de la diabetes mellitus.
- Trastornos óseos metabólicos.
- Toma de medicación relacionada con osteonecrosis de los maxilares.
- Tratamientos de radioterapia de cabeza y cuello.
- Tratamiento reciente de quimioterapia.
- Embarazo.
- Fallo renal.
- Drogas.
- Alcohol.
- Mala higiene oral.
- Enfermedad periodontal.
- Índice de sangrado gingival >20%.
- Fumador.

4.4. PROTOCOLO QUIRÚRGICO

Todos los procedimientos quirúrgicos (tanto cuando no existía antídoto como cuando se dispuso de él) se realizaron a nivel ambulatorio en consulta dental privada, 12 horas después de la última dosis de dabigatrán. Durante todas las cirugías se controló en todos los pacientes la saturación de oxígeno con pulsioxímetro (Datex-Ohmeda, Louisville, CO, Estados Unidos), frecuencia cardíaca y presión arterial mediante tensiómetro de muñeca (BC 80, Beurer GmbH, Ulm, Alemania).

Siguiendo un protocolo a simple ciego, una dentista realizó todas las cirugías de implantes, sin saber la asignación de grupo de los pacientes (tanto cuando no existía antídoto como cuando se dispuso del mismo). De esta manera, el procedimiento quirúrgico del implante no varió y las medidas postoperatorias fueron las mismas en todos los participantes del estudio.

Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo anestesia local con articaína con 0,5 mg de epinefrina (Ultracain® 0,5%, Normon S.L., Barcelona, España) siguiendo el protocolo del fabricante. En todos los casos se realizó una incisión crestal con prolongación intrasurcular a los dientes adyacentes con hoja de bisturí número 15c elevando un colgajo mucoperióstico a espesor total.

Las mediciones de hueso horizontal y vertical se realizaron mediante CBCT (Cone Beam Computed Tomography) (Planmeca USA, Inc, Roselle, IL, EE.UU.) para permitir una correcta planificación del tratamiento implantológico. Los lechos de los implantes se prepararon siguiendo las instrucciones del fabricante para la colocación de Straumann® Implant Standard PLUS (Straumann AG, Basilea, Suiza) 8, 10 ó 12 mm de longitud y 3,3 ó 4,1 mm de diámetro (en el grupo de pacientes a los que se le realizó la cirugía sin disponer de antídoto como cuando se dispuso de él) (Fig. 6-8). Los implantes se cubrieron con un tornillo de cierre para evitar la carga durante el proceso de cicatrización.

En los pacientes en tratamiento con dabigatrán cuando no existía antídoto, en las áreas posteriores del maxilar no fueron necesarios procedimientos de elevación de seno. En nueve pacientes del grupo control que presentaron una altura ósea residual de 5-8 mm, se realizaron procedimientos de elevación de suelo sinusal (uno con abordaje lateral y ocho con abordaje crestal) con una matriz orgánica de hueso bovino (Bio-Oss, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suiza) como material de injerto.



Fig. 6. Motor de implantes utilizado para colocar los implantes dentales.

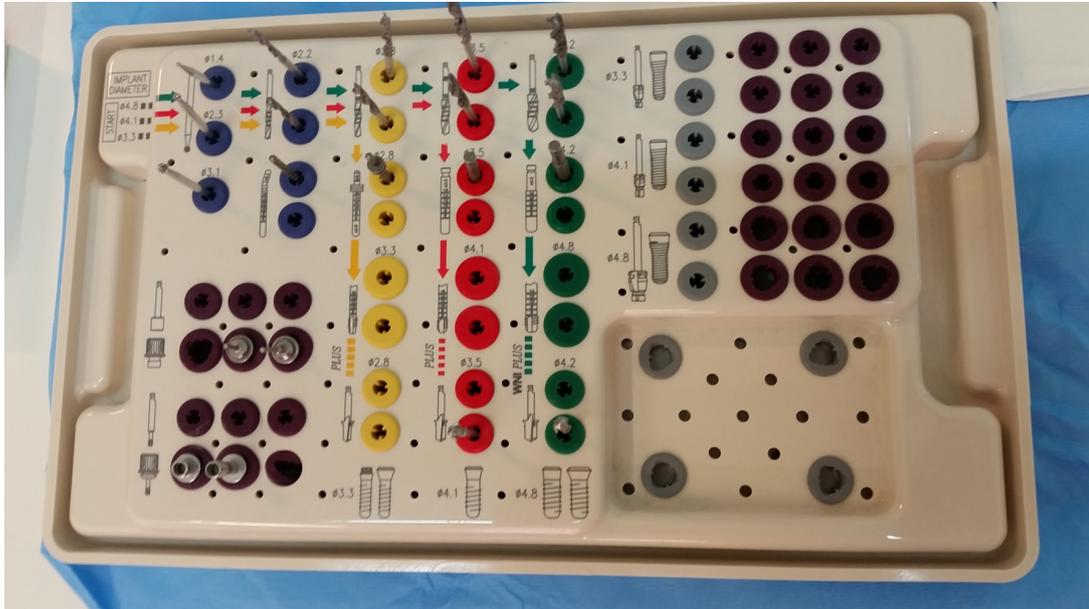


Fig. 7. Fresas e instrumental empleados para la colocación de implantes dentales.

La Tabla 3 muestra la posición y número de implantes dentales colocados en el grupo de tratamiento con dabigatrán y el grupo de control. En el grupo de dabigatrán, el número máximo de implantes dentales colocados en el sector anterior fue de tres y en el sector posterior dos.

Este límite en el número de implantes fue para minimizar el riesgo de sangrado. Tras la colocación de los implantes se realizaron suturas no reabsorbibles de los colgajos con polifluoruro de vinilideno (PVDF) 4-0 o seda trenzada multifilamento no absorbible 4-0 (Lab. Aragón, Barcelona, España) (Fig. 9, 10).

Posición de los implantes	Número de implantes en pacientes con dabigatrán	Número de implantes en pacientes controles
Maxilar posterior	20	36
Maxilar anterior	12	17
Mandíbula posterior	19	28
Mandíbula anterior	16	17
Total	67	98

Tabla 3. Posición y número de los implantes dentales colocados en pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.



Fig. 8. Implantes dentales (Straumann) colocados en el estudio.

En los pacientes en tratamiento con dabigatrán cuando existía antídoto, en las áreas posteriores del maxilar tampoco fueron necesarios procedimientos de elevación de seno. En dos pacientes del grupo control que presentaron una altura ósea residual de 5-8 mm, se realizaron procedimientos de elevación de suelo sinusal (los dos con abordaje lateral), con una matriz orgánica de hueso bovino (Bio-Oss, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suiza) como material de injerto.

La Tabla 4 muestra la posición y número de implantes dentales colocados en el grupo de tratamiento con dabigatrán y el grupo de control cuando se dispuso de antídoto. En el grupo de dabigatrán, el número máximo de implantes dentales colocados en el sector anterior también fue de tres y en el sector posterior dos. Este límite en el número de implantes, al igual que en el grupo de pacientes cuando no existía antídoto, fue para minimizar el riesgo de sangrado.

Del mismo modo, tras la colocación de los implantes dentales se realizaron suturas no reabsorbibles de los colgajos con polifluoruro de vinilideno (PVDF) 4-0 o seda trenzada multifilamento no absorbible 4-0 (Lab. Aragón, Barcelona, España) (Fig. 9, 10).

Posición de los implantes	Número de implantes en pacientes con dabigatrán	Número de implantes en pacientes controles
Maxilar posterior	13	16
Maxilar anterior	7	9
Mandíbula posterior	12	16
Mandíbula anterior	10	12
Total	42	53

Tabla 4. Posición y número de los implantes dentales colocados en pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

4.5. RESTABLECIMIENTO DE TOMA DE DABIGATRÁN

SIN DISPONER DE ANTÍDOTO

Cuando se realizaron las cirugías implantológicas cuando no existía en el mercado antídoto para dabigatrán, todos los pacientes reanudaron la dosis habitual de dabigatrán 150 mg cápsulas 8 horas después de la colocación de los implantes, y al día siguiente de la cirugía de implantes reanudaron su pauta habitual cada 12 horas.

DISPONIENDO DE ANTÍDOTO

Cuando apareció en el mercado en noviembre de 2016 el antídoto para dabigatrán, los pacientes reanudaron la dosis habitual de dabigatrán 150 mg cápsulas 1 hora después de la colocación de los implantes. Por la noche se tomaron la dosis correspondiente y al día siguiente de la cirugía de implantes continuaron su pauta habitual cada 12 horas de mañana y noche.

4.6. CUIDADOS POSTOPERATORIOS Y SEGUIMIENTO

Después de la cirugía, las medidas hemostáticas locales que se tuvieron en cuenta (fueron las mismas cuando se aplicó el protocolo sin disponer de antídoto y disponiendo del mismo) consistieron en:

1. Realizar suturas no absorbibles.
2. Compresión con gasas estériles empapadas en ácido tranexámico 5% (Amchafibrin® 500 mg ampollas de 5 ml, Rottapharm Madaus S.L., Barcelona, España) (Fig. 11,12).
3. Una vez que se suturaba, a cada paciente se le colocaba una gasa estéril impregnada con ácido tranexámico 5%, que mordía durante durante 30-60 min.
4. Posteriormente, el paciente fue examinado nuevamente para asegurar que no había sangrado.

5. Una vez confirmada que no había hemorragia, al paciente se le dio un paquete de gasas estériles y una ampolla de ácido tranexámico 5% y se envió a casa.
6. Todos los pacientes recibieron instrucciones de que se colocaran bolsas de hielo externas en el área quirúrgica donde se había intervenido, hasta 6-8 horas después de la cirugía.
7. Se aconsejó a todos los pacientes que no realizaran enjuagues bucales durante las primeras 24 horas después de la cirugía, evitar movimientos de aspiración y manipulación del área quirúrgica, y se les insistió en que evitaran el contacto de la lengua con el área.
8. A los pacientes que llevaban prótesis dentales removibles se les aconsejó que no se las colocaran hasta 2-3 semanas después de la cirugía de implantes.

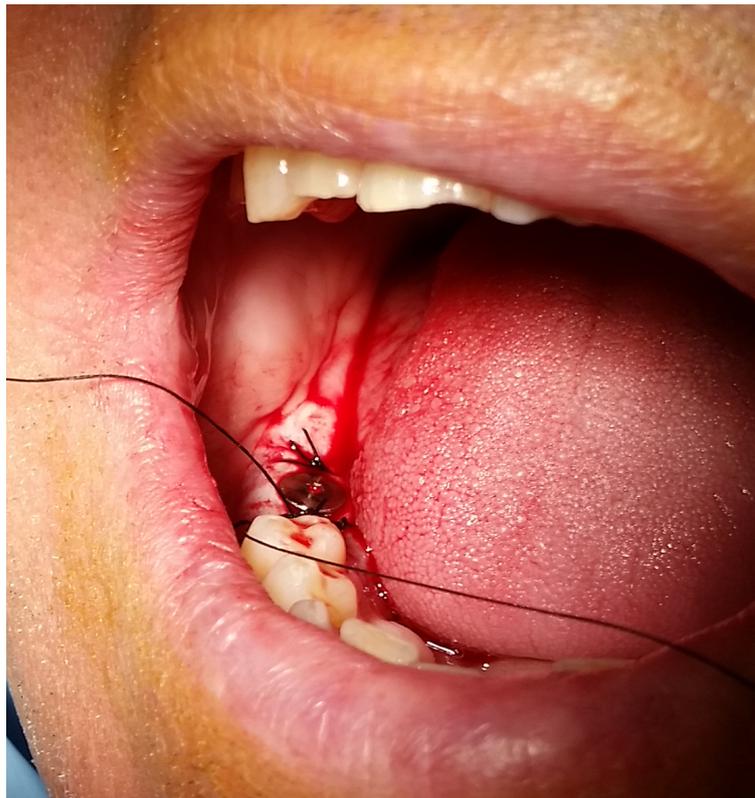


Fig. 9. Realizando la sutura de la zona de los implantes en paciente en tratamiento con dabigatrán.

Para prevenir la aparición de infección postoperatoria, se prescribió a cada paciente amoxicilina 1 g tres veces al día durante siete días y 1 g de paracetamol cada 8 horas como analgésico (en caso de que el paciente lo necesitara).



Fig. 10. Colocación de implantes dentales tras suturar en sector anterosuperior en paciente en tratamiento con dabigatrán.



Fig. 11. Ácido tranexámico 5% en ampollas utilizados en el estudio.



Fig. 12. Paciente en tratamiento con dabigatrán mordiéndose gasa con ácido tranexámico 5% tras la colocación de implantes dentales en sector anterosuperior.



Fig. 13. Retirada de la sutura a los ocho días de la colocación de implantes en paciente en tratamiento con dabigatrán.

Las visitas postoperatorias fueron programadas al tercer y octavo día después de la cirugía y las suturas se retiraron ocho días después de la intervención

quirúrgica (Fig. 13). En las visitas postoperatorias se valoró por la misma profesional que había realizado la cirugía de implantes: presencia de infección local, sangrado, estado del tejido peri-implantario, signos de inflamación y el proceso de cicatrización.

El parámetro del dolor se evaluó utilizando una escala analógica visual (EVA). La EVA permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores.

Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma, con una puntuación de 0-10, en la que 0 indica “ningún dolor” y 10 “el peor dolor imaginable” (Fig. 14).

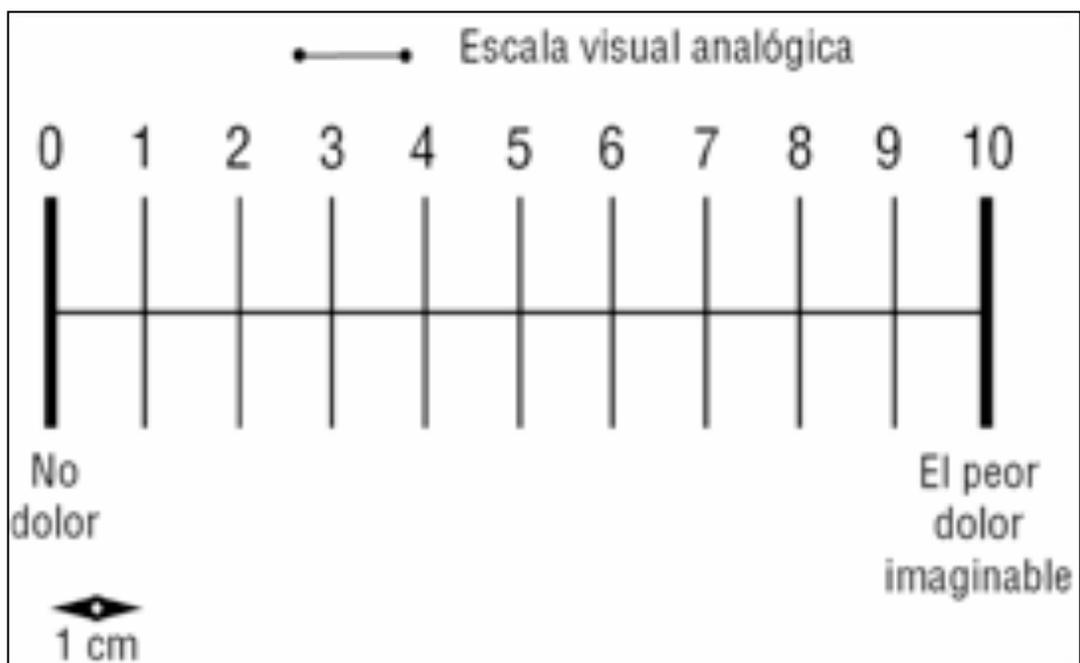


Fig. 14. Graduación del dolor: de 1 a 3 dolor leve moderado, de 4 a 6 dolor moderado-grave y más de 6 dolor muy intenso (Pardo et al. 2006).

A todos los participantes se les solicitó que, si presentaban algún tipo de sangrado, anotasen el momento en el que éste se produjera. Se realizó una evaluación semicuantitativa de la posible hemorragia postoperatoria durante los ocho días posteriores a la inserción de los implantes, según el sistema propuesto por Bacci et al, 2011:

- (1) No sangrado.
- (2) Sangrado leve, entendido como ligero exudado en la incisión de la herida controlado sólo comprimiendo una gasa.
- (3) Sangrado moderado, entendido como grandes coágulos que alteran el área quirúrgica y que requiere medidas hemostáticas adicionales.
- (4) Hemorragia severa, que requiere un tratamiento médico importante.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó con el software IBM SPSS Statistics 20.0 (Nueva York, NY, Estados Unidos). Se utilizó la prueba exacta de Fisher para calcular las diferencias en la incidencia de sangrado postoperatorio entre los grupos de pacientes en tratamiento con dabigatrán y los grupos control. Se consideraron estadísticamente significativos valores de P de dos colas $\leq 0,05$.

Se aplicó el test t-Student de muestras independientes para calcular la posible existencia de diferencias significativas con un valor de $P < 0,05$ en relación a la escala analógica visual para el dolor, después de la colocación de implantes dentales, en los pacientes en tratamiento con dabigatrán y el grupo de sujetos control.

V - RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. TIEMPO DE TROMBINA

PROTOCOLO SIN DISPONER DE ANTÍDOTO

En el grupo de pacientes a los que se realizó la intervención quirúrgica en la cavidad oral cuando no se disponía de antídoto para dabigatrán, los valores del tiempo de trombina (TT), que es la prueba de laboratorio que se solicitó a todos los participantes antes del tratamiento implantológico dental, se pudo observar como un paciente que estaba en tratamiento con dabigatrán presentó un tiempo de trombina ligeramente prolongado antes de la intervención odontológica, si bien, no se acompañó clínicamente de ningún episodio de sangrado en los días siguientes, tras la colocación de dos implantes dentales en la localización del 34 y 35. El valor del tiempo de trombina en este paciente fue de 23 segundos y se trató de un hombre de 67 años de edad.

El resto de los pacientes en tratamiento con dabigatrán presentaron valores normales de tiempo de trombina (15-20 segundos, que fueron las cifras de referencia del laboratorio). En el grupo de dabigatrán la media del tiempo de trombina fue de 17,76 con una desviación estándar de 1,57. En el grupo control todos los valores del tiempo de trombina se encontraron dentro de los valores normales.

En el grupo de pacientes que sirvieron de control el valor medio del tiempo de trombina fue de 17,26 con una desviación estándar de 1,01. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que estaba en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán y el grupo control, encontrándose un valor de P que fue de 0,110. Para poder calcular el valor de P se aplicó el test t-Student de muestras independientes. Todos los pacientes del grupo

control presentaron unos valores de tiempo de trombina normales como se puede observar en los datos presentados en la Tabla 5.

En relación al género, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán ni el grupo control con un valor de $P < 0,05$. En cuanto a la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el grupo en tratamiento con dabigatrán ni el grupo control con un valor de $P < 0,05$.

Pacientes	Tiempo de Trombina
Grupo Dabigatrán	17,76 (1,57)
Grupo Control	17,26 (1,01)
Valor de P	0,110

Los valores son medias (Desviación Estándar). Se aplicó el test t-Student de muestras independientes. *Diferencias significativas ($P < 0,05$).

Tabla 5. Valores de tiempo de trombina (TT) con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

En la Figura 15 se puede observar la representación de los valores del tiempo de trombina (expresado en segundos), de tal modo que en el eje de abscisas se indica el tiempo de trombina en segundos y en el eje de ordenadas se incluyen los dos grupos: grupo de pacientes en tratamiento del anticoagulante oral dabigatrán (en la columna de la izquierda) y el grupo constituido por los controles (columna de la derecha). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un valor de $P < 0,05$.

Se puede apreciar como los valores del tiempo de trombina están en torno a los 18 segundos en ambos grupos. En este sentido, en el grupo de pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán (150 mg/12 horas) los valores del tiempo de trombina oscilaron entre 17 y 18 segundos y en el grupo control también los valores del tiempo de trombina se encontraron entre los 17 y 18 segundos.

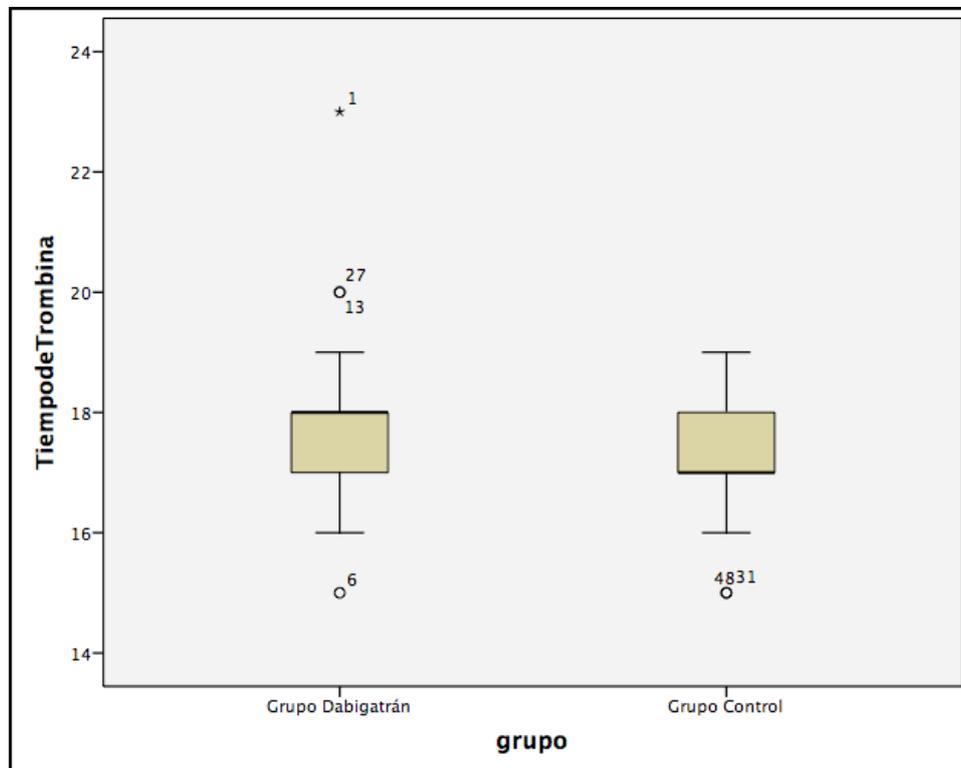


Fig. 15. Representación de los valores de tiempo de trombina con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

PROTOCOLO DISPONIENDO DE ANTÍDOTO

Cuando se realizó la intervención implantológica en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán cuando se disponía de antídoto, también se solicitaron los valores del tiempo de trombina (TT). Tras estudiar los resultados del tiempo de trombina, se pudo constatar como dos pacientes que estaban en tratamiento con dabigatrán presentaron unos tiempos de trombina ligeramente aumentados antes de la intervención odontológica, si bien, no se acompañaron clínicamente de ningún episodio de sangrado en los días siguientes. Estos dos pacientes fueron: i) un hombre de 69 años que presentó un valor de tiempo de trombina de 22 segundos al que se colocaron dos implantes dentales en la

localización del 14 y 15; ii) una mujer de 64 años que presentó unas cifras de tiempo de trombina de 21 segundos, a la que se colocaron dos implantes en 33 y 43.

El resto de los pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán presentaron valores de tiempo de trombina entre 17-19 segundos, que fueron las cifras de referencia del laboratorio. En el grupo de pacientes con dabigatrán la media del tiempo de trombina fue de 17,95 con una desviación estándar de 1,13. En el grupo control todos los valores del tiempo de trombina se pudo comprobar que se encontraban dentro de los valores normales de referencia del laboratorio de análisis clínicos.

En el grupo de pacientes que sirvieron de control cuando se disponía de antídoto, el valor medio del tiempo de trombina fue de 17,46 con una desviación estándar de 1,09. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que estaba en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán y el grupo control, encontrándose un valor de P que fue de 0,105. Al igual que en el grupo de pacientes en el que se realizó la intervención de colocar implantes dentales cuando no se disponía de antídoto, para poder obtener el valor de P se aplicó el test t-Student de muestras independientes. Todos los pacientes del grupo control mostraron unos valores de tiempo de trombina normales como se indica en los datos presentados en la Tabla 6.

En cuanto a la variable género, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán ni el grupo control con un valor de $P < 0,05$. En cuanto a la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el grupo en tratamiento con dabigatrán ni el grupo control con un valor de $P < 0,05$.

El resto de los pacientes en tratamiento con dabigatrán presentaron valores normales de tiempo de trombina entre 15 y 20 segundos, que fueron las cifras de referencia del laboratorio). Todos los pacientes del grupo control presentaron unos valores de TT normales como se puede apreciar en la Tabla 6.

Pacientes	Tiempo de Trombina
Grupo Dabigatrán	17,95 (1,13)
Grupo Control	17,46 (1,09)
Valor de P	0,105

Los valores son medias (Desviación Estándar). Se aplicó el test t-Student de muestras independientes. *Diferencias significativas ($P < 0,05$).

Tabla 6. Valores de tiempo de trombina (TT) con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

En la Figura 16 se puede observar la representación de los valores del tiempo de trombina (expresado en segundos) cuando existía antídoto, del mismo modo que en el grupo de pacientes con dabigatrán y controles cuando no había antídoto. En el eje de abscisas se expresa el tiempo de trombina en segundos y en el eje de ordenadas se observan los dos grupos: grupo de pacientes en tratamiento del anticoagulante oral dabigatrán (en la columna de la izquierda) y el grupo constituido por los controles (columna de la derecha). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un valor de $P < 0,05$, al igual que cuando se colocaron los implantes dentales cuando no había antídoto.

Se puede apreciar como los valores del tiempo de trombina son más dispares en el grupo de pacientes con dabigatrán en comparación con los controles, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al tiempo de trombina entre el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán y el grupo control. De este modo, en la Figura 16 en el grupo de pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán (150 mg/12 horas) los valores del tiempo de trombina oscilaron entre 17 y 19 segundos y en el grupo control los valores del tiempo de trombina se encontraron entre los 17 y 18 segundos.

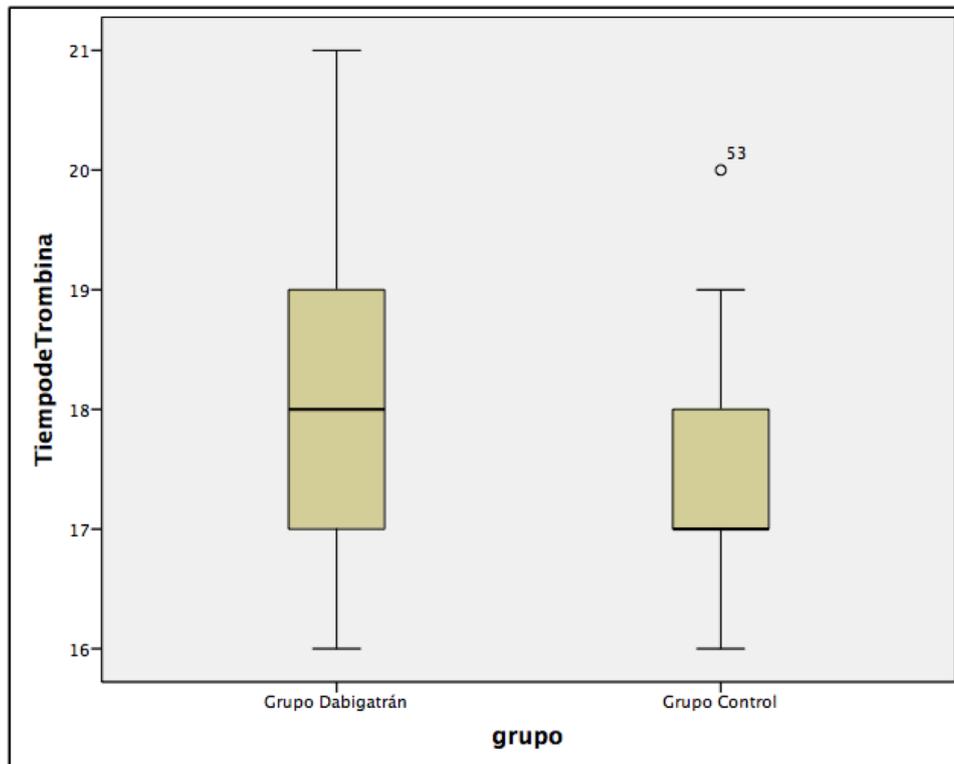


Fig. 16. Representación de los valores de tiempo de trombina con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

Como se ha podido comprobar en este apartado 5.1 las cifras del tiempo de trombina sirvieron para indicarnos de forma aproximada cuál era la situación de la cascada de la coagulación a nivel de la trombina, si bien, no es la prueba de laboratorio exacta para los pacientes que toman dabigatrán, antes de la intervención quirúrgica de colocar implantes dentales. Se vio que cuando el tiempo de trombina estaba ligeramente aumentado no se correspondió con sangrado tras la colocación de los implantes dentales en el grupo de dabigatrán, tanto cuando no había antídoto, como cuando se dispuso de antídoto.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de trombina en el grupo de dabigatrán cuando se comparó con el grupo control con valores de $P < 0,05$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres tanto en el grupo de dabigatrán y controles. En relación a

la edad, no se observó que los pacientes mayores tuvieran valores más elevados de TT.

5.2. EPISODIOS DE SANGRADO

Como se explicó en el apartado Material y métodos, a todos los participantes del estudio se les realizó una evaluación semicuantitativa de la posible hemorragia postoperatoria durante los ocho días posteriores a la inserción de los implantes dentales (según el sistema propuesto por Bacci et al, 2011): (1) no sangrado; (2) sangrado leve, entendido como ligero exudado en la incisión de la herida controlado sólo comprimiendo una gasa; (3) sangrado moderado, entendido como grandes coágulos que alteran el área quirúrgica y que requiere medidas hemostáticas adicionales; (4) hemorragia severa, que requiere un tratamiento médico importante.

PROTOCOLO SIN DISPONER DE ANTÍDOTO

En la Tabla 7 se pueden observar los episodios de sangrado y las características del mismo, que se produjeron en los pacientes en tratamiento con dabigatrán y en los pacientes controles cuando no se disponía de antídoto. Durante el período de seguimiento postoperatorio, de los 29 pacientes en tratamiento con el anticoagulante oral dabigatrán, dos pacientes presentaron un ligero sangrado el día después de la cirugía, que fue solucionado haciendo a los pacientes que mordieran una gasa empapada en ácido tranexámico 5% durante una hora en la zona donde se realizó la maniobra quirúrgica. Se trató de un hombre de 68 años y una mujer de 64 años a los que se colocaron dos implantes dentales en 45, 46 y 25, 26, respectivamente. Estos dos pacientes presentaron cifras normales de tiempo de trombina antes de la colocación de implantes dentales.

En los dos casos, se recomendó a los pacientes que repitieran este procedimiento como medida preventiva tres veces al día durante los siguientes cuatro días. El sangrado se controló a los 50 minutos y no se requirió intervención quirúrgica, suturas adicionales o cualquier otra medida hemostática.

En el grupo de controles, dos pacientes tuvieron sangrado leve el día después de la cirugía de implantes. Se trató de una mujer de 69 años y un hombre de 68 años, a los que se colocaron dos implantes en 24, 25 y 44, 45, respectivamente. En ambos casos, el sangrado se controló a los 30 minutos haciendo a los pacientes que mordieran una gasa empapada en ácido tranexámico 5% durante una hora en la zona donde se realizó la maniobra quirúrgica y aplicando las medidas preventivas hemostáticas.

Pacientes	No sangrado	Sangrado ligero*	Sangrado moderado	Sangrado severo
Dabigatrán	27	2	0	0
Control	40	2	0	0

*Riesgo relativo = 0,675; P = 0,542; Intervalo de confianza 95% = 0,090-5,088.

Tabla 7. Pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles que presentaron episodios de sangrado después de la cirugía de colocación de implantes con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

En la Tabla 7 se puede observar como después de realizar el análisis estadístico, mediante el test de Fisher, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,542$) en relación con los episodios de sangrado entre el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán y el grupo de sujetos control, con un riesgo relativo de 0,675 basado en los grupos agrupados y un intervalo de confianza al 95% de 0,090-5,088.

En los pacientes en tratamiento con dabigatrán no se presentó sangrado moderado ni sangrado severo en los días siguientes a la colocación de los implantes dentales. En el grupo control no apareció tampoco sangrado moderado ni sangrado severo en los días posteriores a la intervención quirúrgica implantológica realizada (Tabla 7).

En el diagrama de sectores de la Figura 17 se puede apreciar la distribución y porcentaje en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán, sin disponer

de antídoto (Praxbind®), donde el 7% del total presentaron un sangrado leve y 93% no tuvieron episodio de sangrado en los días posteriores a la cirugía implantológica.

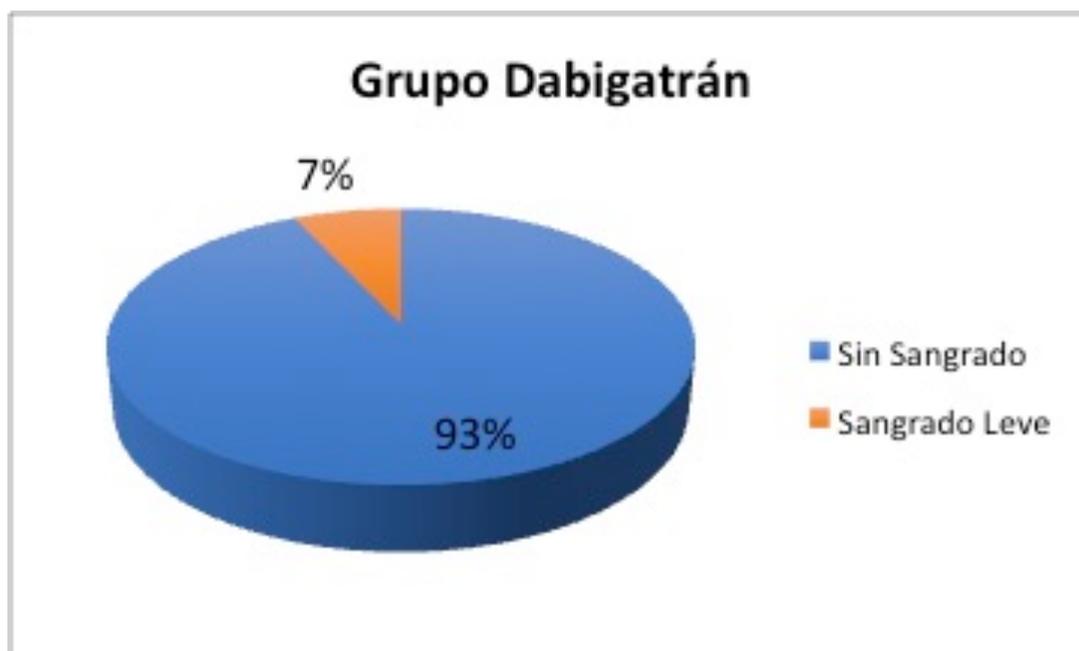


Fig. 17. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán sin disponer de antídoto (Praxbind®).

En cuanto a los episodios de sangrado en el grupo control, cuando no se dispuso de antídoto (Praxbind®), de forma gráfica en la Figura 18 se representa el diagrama de sectores de episodios de sangrado. En lo que respecta al porcentaje, el 5% de los controles presentó sangrado leve, frente al 95% en los que hubo la ausencia de episodio de sangrado en periodo posoperatorio.

En cuanto al género, en relación a los episodios de sangrado, cuando se realizaron las intervenciones quirúrgicas sin disponer de antídoto, en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, con un valor de $P < 0,05$.

En el grupo control no se encontraron diferencias significativas en relación a episodios de sangrado entre hombres y mujeres con un valor de $P < 0,05$. Cuando se comparó entre el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán con el grupo control teniendo en cuenta el género, no se obtuvieron diferencias significativas entre hombre y mujeres obteniéndose un valor de $P < 0,05$.



Fig. 18. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo control cuando se realizó la cirugía de implantes sin disponer de antídoto.

Teniendo en cuenta la edad, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $P < 0,05$.

PROTOCOLO DISPONIENDO DE ANTÍDOTO

En la Tabla 8 se pueden observar los episodios de sangrado y las características del mismo, que se produjeron en los pacientes en tratamiento con dabigatrán y en los pacientes controles cuando se colocaron los implantes dentales disponiendo de antídoto. Durante el período de seguimiento postoperatorio, tres pacientes en tratamiento con dabigatrán presentaron un ligero sangrado el día

después de la cirugía, que fue solucionado haciendo a los pacientes que mordieran una gasa empapada en ácido tranexámico 5% durante una hora en la zona donde se realizó la maniobra quirúrgica.

Se recomendó a los tres pacientes en tratamiento con dabigatrán que repitieran este procedimiento como medida preventiva tres veces al día durante los siguientes cuatro días. El sangrado se controló a los 50 minutos y no se requirió intervención quirúrgica, suturas adicionales o cualquier otra medida hemostática. Por tanto, no fue necesaria la administración de antídoto para controlar el ligero sangrado que se produjo, ni tampoco fue necesario suspender ninguna toma de dabigatrán ese día ni en días posteriores.

En el grupo de controles, un paciente tuvo sangrado leve el día después de la cirugía de implantes. En este caso, el sangrado se controló a los 35 minutos, de la misma manera que se ha descrito anteriormente en los pacientes con dabigatrán, aplicando las mismas medidas preventivas hemostáticas. No fue necesaria la administración de antídoto ni suspender ninguna toma de dabigatrán ese día ni en días posteriores.

Pacientes	No sangrado	Sangrado ligero*	Sangrado moderado	Sangrado severo
Dabigatrán	16	3	0	0
Control	33	1	0	0

* Riesgo relativo= 2,297; P=0,126; Intervalo de confianza del 95%=1,147-4,598.

Tabla 8. Pacientes en tratamiento con dabigatrán y pacientes controles que presentaron episodios de sangrado después de la colocación de implantes dentales con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

Después de realizar el análisis estadístico, mediante el test de Fisher, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,288$) en relación con los episodios de sangrado entre el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán y el grupo de sujetos control, con un riesgo relativo de 0,186 basado en los grupos agrupados y un intervalo de confianza al 95% de 0,018-1,918 (Tabla 8).

En el diagrama de sectores de la Figura 19 se puede apreciar la distribución y porcentaje en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán, cuando se aplicó el protocolo disponiendo de antídoto (Praxbind®), donde el 14% del total presentaron un sangrado leve y el 86% no tuvieron episodio de sangrado en los días posteriores tras la realización de la cirugía implantológica.

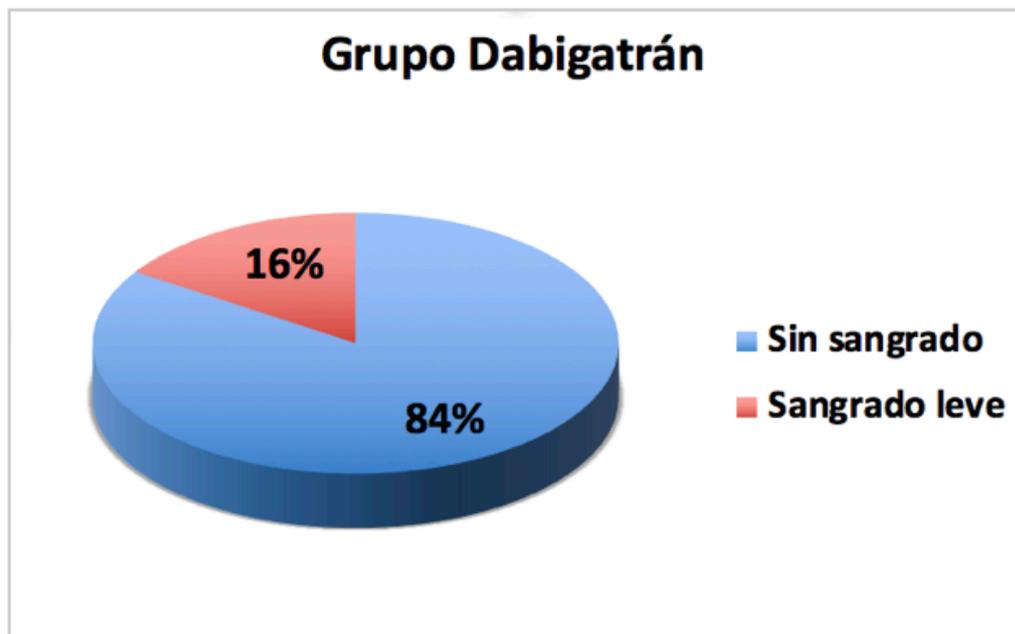


Fig. 19. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo de pacientes en tratamiento con dabigatrán con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

En la Figura 20 se puede observar en el diagrama de sectores que el 97% de los pacientes pertenecientes al grupo control cuando se disponía de antídoto aplicando el protocolo explicado anteriormente no presentaron sangrado. El 3% de los pacientes de este grupo control presentaron sangrado leve.

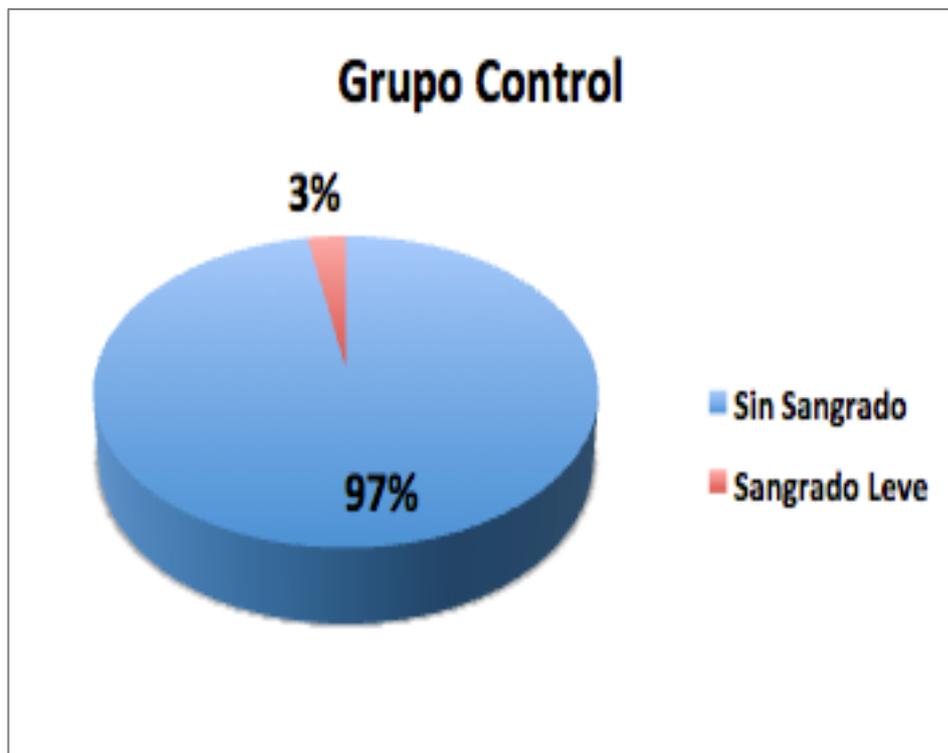


Fig. 20. Distribución y porcentaje del sangrado en el grupo control aplicando el protocolo de tomar dabigatrán una hora después de la intervención quirúrgica.

5.3. POSTOPERATORIO

PROTOCOLO SIN DISPONER DE ANTÍDOTO

Cuando se colocaron los implantes dentales en pacientes en tratamiento con dabigatrán y en sujetos controles, cuando no estaba comercializado el antídoto de dabigatrán, se realizó un seguimiento a todos los participantes durante el postoperatorio inmediato tras la realización de la cirugía (a las 24 horas, a los tres días y a los ocho días de la intervención). En cuanto al estado de los tejidos periimplantarios se pudo observar que fue bueno en todos los participantes, no se observaron signos de inflamación ni infección local y la cicatrización fue normal. En cuanto al dolor que experimentaron los pacientes tras la colocación de los implantes dentales, teniendo en cuenta los resultados obtenidos tras aplicar la valoración EVA que se pasó a todos los sujetos, ningún participante refirió molestias por encima del umbral leve a moderado (Tabla 9) (Figs. 21-23).

ID Paciente	Grupo	EVA Día 1	EVA Día 3	EVA Día 8
1	Grupo Dabigatrán	1	0	0
2	Grupo Dabigatrán	2	1	0
3	Grupo Dabigatrán	1	1	0
4	Grupo Dabigatrán	2	1	0
5	Grupo Dabigatrán	3	2	0
6	Grupo Dabigatrán	2	1	0
7	Grupo Dabigatrán	2	0	0
8	Grupo Dabigatrán	2	1	0
9	Grupo Dabigatrán	1	0	0
10	Grupo Dabigatrán	1	0	0
11	Grupo Dabigatrán	1	0	0
12	Grupo Dabigatrán	1	1	1
13	Grupo Dabigatrán	2	1	1
14	Grupo Dabigatrán	2	1	1
15	Grupo Dabigatrán	1	1	1
16	Grupo Dabigatrán	1	1	0
17	Grupo Dabigatrán	1	0	0
18	Grupo Dabigatrán	1	1	0

19	Grupo Dabigatrán	1	0	0
20	Grupo Dabigatrán	0	0	0
21	Grupo Dabigatrán	0	0	0
22	Grupo Dabigatrán	0	0	0
23	Grupo Dabigatrán	3	2	1
24	Grupo Dabigatrán	3	2	2
25	Grupo Dabigatrán	2	2	1
26	Grupo Dabigatrán	3	2	1
27	Grupo Dabigatrán	3	3	2
28	Grupo Dabigatrán	3	3	2
29	Grupo Dabigatrán	2	2	1
30	Grupo Control	1	1	0
31	Grupo Control	2	1	0
32	Grupo Control	2	1	0
33	Grupo Control	2	1	0
34	Grupo Control	2	1	0
35	Grupo Control	2	1	0
36	Grupo Control	2	1	0
37	Grupo Control	1	1	1
38	Grupo Control	1	1	1
39	Grupo Control	1	0	1
40	Grupo Control	1	1	1
41	Grupo Control	1	0	1
42	Grupo Control	2	1	1
43	Grupo Control	2	1	0
44	Grupo Control	2	1	0
45	Grupo Control	2	0	0
46	Grupo Control	2	0	0
47	Grupo Control	2	0	0
48	Grupo Control	2	0	0
49	Grupo Control	2	1	0
50	Grupo Control	2	1	0
51	Grupo Control	1	1	0
52	Grupo Control	1	1	0
53	Grupo Control	1	0	0
54	Grupo Control	1	0	0
55	Grupo Control	0	0	0

56	Grupo Control	0	0	0
57	Grupo Control	0	0	0
58	Grupo Control	0	0	0
59	Grupo Control	0	0	0
60	Grupo Control	0	0	0
61	Grupo Control	0	0	0
62	Grupo Control	0	0	0
63	Grupo Control	3	2	1
64	Grupo Control	2	2	1
65	Grupo Control	2	2	1
66	Grupo Control	3	3	2
67	Grupo Control	3	2	1
68	Grupo Control	3	3	2
69	Grupo Control	3	2	1
70	Grupo Control	3	2	1
71	Grupo Control	2	1	1

Tabla 9. Distribución de los valores de dolor de los participantes a 1, 3 y 8 días de la cirugía medido con escala EVA con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

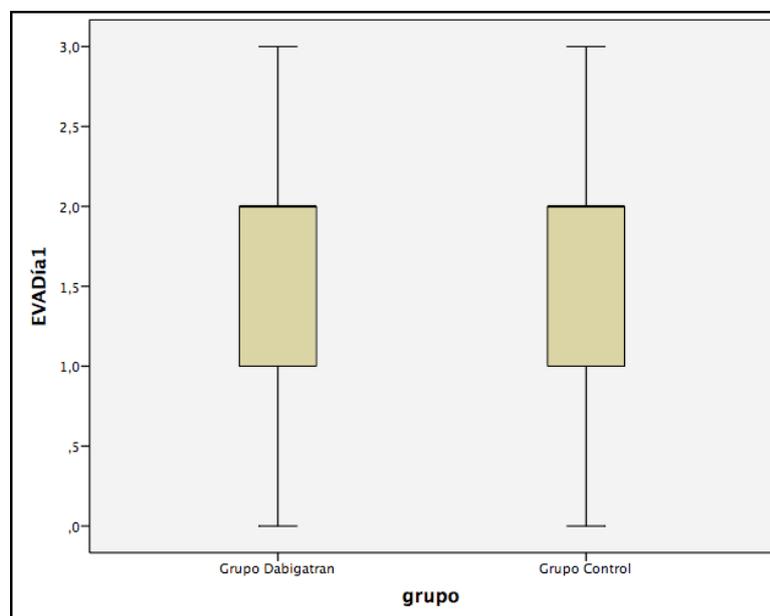


Fig. 21. Valores del dolor medidos con una escala EVA a las 24 horas de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

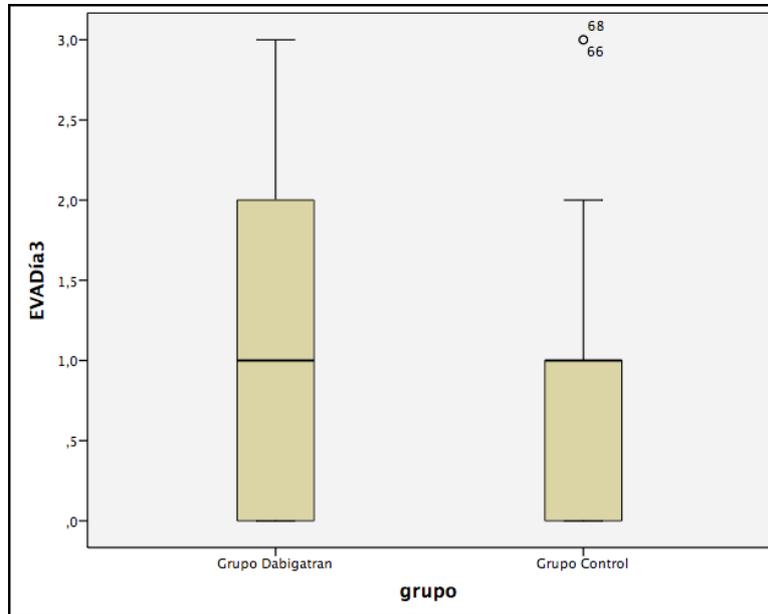


Fig. 22. Valores del dolor medidos con una escala EVA a los 3 días de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

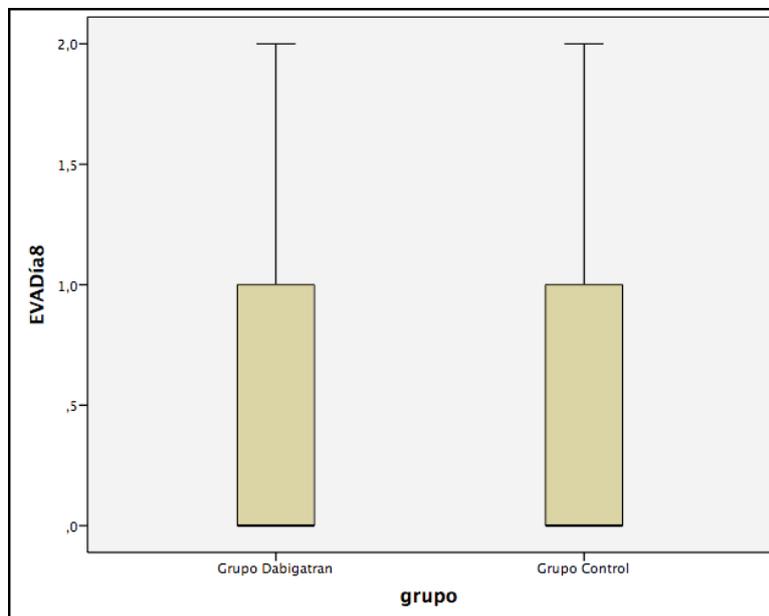


Fig. 23. Valores del dolor medidos con una escala EVA a los 8 días de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después de la colocación de implantes dentales.

En la Tabla 10 se indican los valores de dolor medido con escala EVA en todos los participantes tras la intervención quirúrgica aplicando el protocolo sin disponer de antídoto. Se observa como a las 24 horas los valores son más elevados y cómo progresivamente en el día 3 a los ocho días de la intervención el dolor va disminuyendo.

Pacientes	Día 1	Día 3	Día 8
Dabigatrán (n=29)	1,62 (0,94)	1,00 (0,93)	0,48 (0,69)
Controles (n=42)	1,52 (0,97)	0,86 (0,84)	0,40 (0,59)
Valor de P	0,68	0,50	0,61

Los valores son medias (Desviación Estándar). Se aplicó el test t-Student de muestras independientes. *Diferencias significativas ($P < 0,05$).

Tabla 10. Valores de dolor medido con escala EVA (0 no dolor-10 el peor dolor imaginado) en el día 1, 3 y 8 tras la cirugía implantológica con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

Los valores obtenidos mediante escala EVA en relación al dolor tras la colocación de los implantes dentales, fueron compatibles con lo que se observó clínicamente, ya que ningún paciente presentó inflamación extraoral ni ulceración en los tejidos orales cercanos a la zona donde se realizó la intervención quirúrgica.

Otro modo en el que se pudo constatar el malestar postoperatorio fue en función de la necesidad de tratamiento analgésico-antiinflamatorio que tomaron los pacientes del estudio. A todos los participantes se les indicó que podían utilizar medicación analgésica a demanda con un máximo de 3 tomas diarias.

En la visita de retirada de sutura se indagó en la toma de fármacos y en ningún caso se superó en tres días la necesidad de medicación analgésica.

 PROTOCOLO DISPONIENDO DE ANTÍDOTO

Cuando se aplicó el protocolo de volver a tomar dabigatrán una hora después de realizar la cirugía de implantes, también se realizó un seguimiento a los participantes durante el postoperatorio inmediato (a las 24 horas, a los tres días y a los ocho días de la intervención).

Tras la aplicación de este protocolo, se pudo observar que el estado de los tejidos periimplantarios fue bueno en todos los pacientes. En relación a signos de inflamación no se observaron y tampoco se constató infección local. En cuanto a la cicatrización, ésta fue normal.

En relación al dolor que sintieron los participantes, de acuerdo con la valoración EVA, se pudo comprobar que ningún paciente refirió molestias por encima del umbral leve a moderado. Los valores EVA en el día 1, día 3 y día 8 se encuentran descritos en la Tabla 11 y representado gráficamente en las Figuras 24-26.

ID Paciente	Grupo	EVA Día 1	EVA Día 3	EVA Día 8
1	Grupo Dabigatrán	3	2	2
2	Grupo Dabigatrán	2	2	1
3	Grupo Dabigatrán	1	1	1
4	Grupo Dabigatrán	1	1	0
5	Grupo Dabigatrán	2	2	1
6	Grupo Dabigatrán	2	1	1
7	Grupo Dabigatrán	1	1	1
8	Grupo Dabigatrán	2	2	2
9	Grupo Dabigatrán	1	1	1
10	Grupo Dabigatrán	1	0	1
11	Grupo Dabigatrán	2	2	1
12	Grupo Dabigatrán	2	1	1
13	Grupo Dabigatrán	2	1	0
14	Grupo Dabigatrán	2	1	0

15	Grupo Dabigatrán	2	0	0
16	Grupo Dabigatrán	1	1	1
17	Grupo Dabigatrán	1	1	0
18	Grupo Dabigatrán	1	0	0
19	Grupo Dabigatrán	1	0	0
20	Grupo Control	2	2	1
21	Grupo Control	2	1	1
22	Grupo Control	3	2	0
23	Grupo Control	3	2	1
24	Grupo Control	3	2	2
25	Grupo Control	2	2	1
26	Grupo Control	3	2	1
27	Grupo Control	3	3	2
28	Grupo Control	3	3	2
29	Grupo Control	2	2	1
30	Grupo Control	2	1	0
31	Grupo Control	3	2	0
32	Grupo Control	2	2	0
33	Grupo Control	1	1	0
34	Grupo Control	1	1	1
35	Grupo Control	2	1	0
36	Grupo Control	2	2	1
37	Grupo Control	3	2	1
38	Grupo Control	2	0	0
39	Grupo Control	1	0	1
40	Grupo Control	2	1	1
41	Grupo Control	1	0	1
42	Grupo Control	1	1	1
43	Grupo Control	2	1	1
44	Grupo Control	2	1	1
45	Grupo Control	2	0	1
46	Grupo Control	2	1	0
47	Grupo Control	2	0	0
48	Grupo Control	1	1	0
49	Grupo Control	2	1	0
50	Grupo Control	2	1	0
51	Grupo Control	1	1	0

52	Grupo Control	1	1	0
53	Grupo Control	1	0	0

Tabla 11. Distribución de los valores de dolor de los participantes tras aplicar protocolo cuando estaba disponible el antídoto de dabigatrán, a 1, 3 y 8 días de la cirugía medido con escala EVA con el protocolo de tomar dabigatrán 1 horas después.

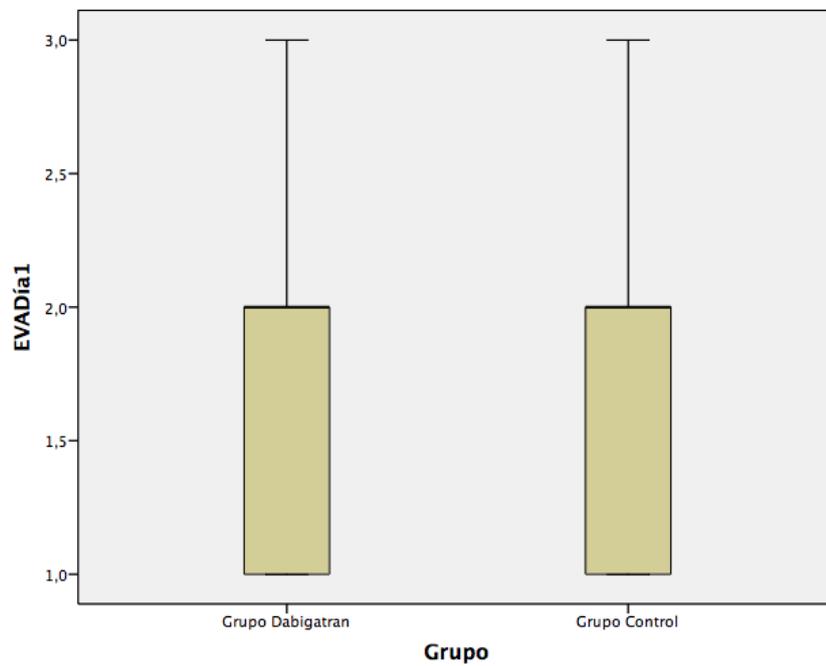


Fig. 24. Valores del dolor medidos con una escala EVA a las 24 horas de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

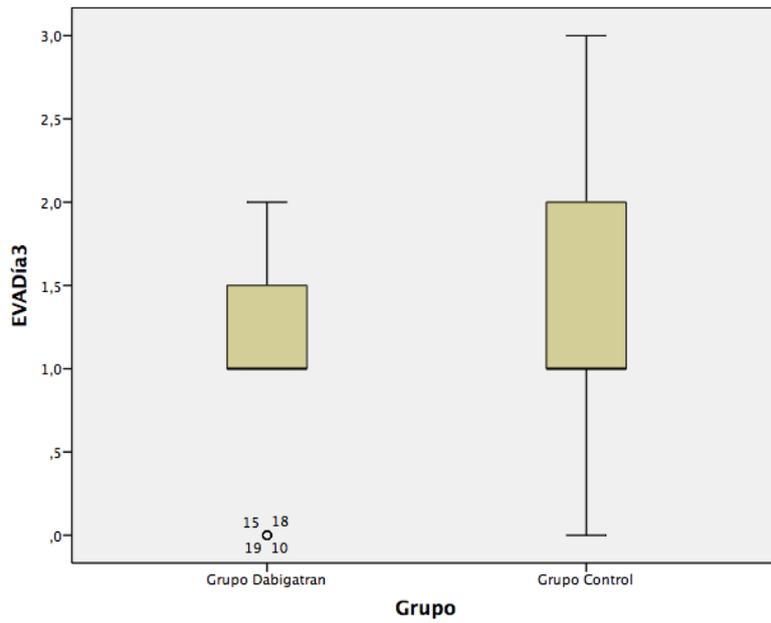


Fig. 25. Valores del dolor medidos con escala EVA a los 3 días de la cirugía implantológica al volver a tomar dabigatrán 1h después.

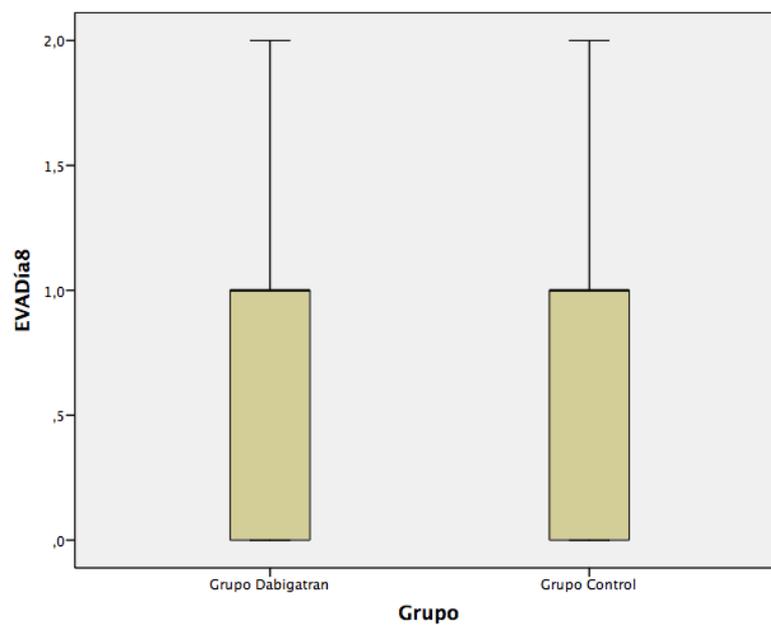


Fig. 26. Valores del dolor medidos con una escala EVA a los 8 días de la cirugía, tras tomar dabigatrán 1h después.

En la Tabla 12 se representan los valores de dolor obtenidos en función de una escala EVA, en todos los sujetos cuando se aplicó el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después de la cirugía implantológica. Se puede apreciar que a las 24 horas los valores son más elevados y progresivamente en el día 3 y a los ocho días de la intervención el dolor va disminuyendo.

Pacientes	Día 1	Día 3	Día 8
Dabigatrán (n=19)	1,58 (0,61)	1,05 (0,71)	0,74 (0,65)
Controles (n=34)	1,97 (0,72)	1,26 (0,83)	0,65 (0,65)
Valor de P	0,05*	0,35	0,63

Los valores son medias (Desviación Estándar). Se aplicó el test t-Student de muestras independientes. *Diferencias significativas ($P < 0,05$).

Tabla 12. Valores de dolor medido con escala EVA (0 no dolor-10 el peor dolor imaginado) en el día 1, 3 y 8 tras la cirugía implantológica, con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

Se pudo comprobar que las cifras obtenidas mediante la realización de escala EVA en relación al dolor tras la colocación de los implantes dentales, fueron compatibles con lo que se observaron desde un punto de vista clínico, pues ningún participante manifestó inflamación extraoral, ni ulceración en los tejidos orales cercanos a la zona donde se realizó la intervención quirúrgica de colocación de implantes dentales.

Del mismo modo que cuando no se dispuso de antídoto, otro modo en el que se pudo constatar el discomfort postoperatorio fue en función de la necesidad de tratamiento analgésico-antiinflamatorio que tomaron los pacientes. A todos los participantes se les indicó que podían utilizar medicación analgésica a demanda con un máximo de 3 tomas diarias. En la visita de retirada de sutura se indagó en la toma de fármacos y en ningún caso se superó en tres días la necesidad de medicación analgésica.

5.4. DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES

PROTOCOLO SIN DISPONER DE ANTÍDOTO

Además de los valores presentados anteriormente, se midieron parámetros hemodinámicos, que se utilizaron por norma en el estudio, para controlar a los pacientes y trabajar con seguridad. Estos parámetros fueron: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno (Tabla 13).

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	Frecuencia Cardíaca	Saturación de oxígeno (%)
Grupo Dabigatrán	131,72 (10,88)	81,55 (7,21)	76,59 (9,35)	97,14 (0,74)
Grupo Control	122,14 (8,42)	69,88 (6,85)	74,86 (6,15)	96,88 (0,77)
Valor de P	0,01*	0,01*	0,35	0,16

Los valores son medias (Desviación Estándar). Se aplicó el test t-Student de muestras independientes.
*Diferencias significativas ($P < 0,05$).

Tabla 13. Valores de los parámetros hemodinámicos tomados antes de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

En relación a los valores de PAS y PAD los pacientes mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo test en comparación con el grupo control. Como uno de los requisitos para entrar en el estudio fue que

los pacientes estuvieran controlados desde un punto de vista hemodinámico, se pudo comprobar que los valores de presión arterial se encontraban controlados (Figs. 27-28). Es de destacar que solo dos pacientes del grupo test presentaron valores de PAS 150 mm Hg antes de comenzar la cirugía de implantes, si bien se pudo establecer que esto era un aumento puntual, ya que en sus análisis previos estaban normales y se controlaron en visitas posteriores.

Los valores de saturación de oxígeno y de frecuencia cardíaca se mantuvieron como en el caso de la presión arterial, dentro de la normalidad. En ninguno de los grupos se observaron cifras descompensadas a las esperadas, teniendo en cuenta el estrés con el que suelen acudir los pacientes a la consulta dental (Figs. 29-30).

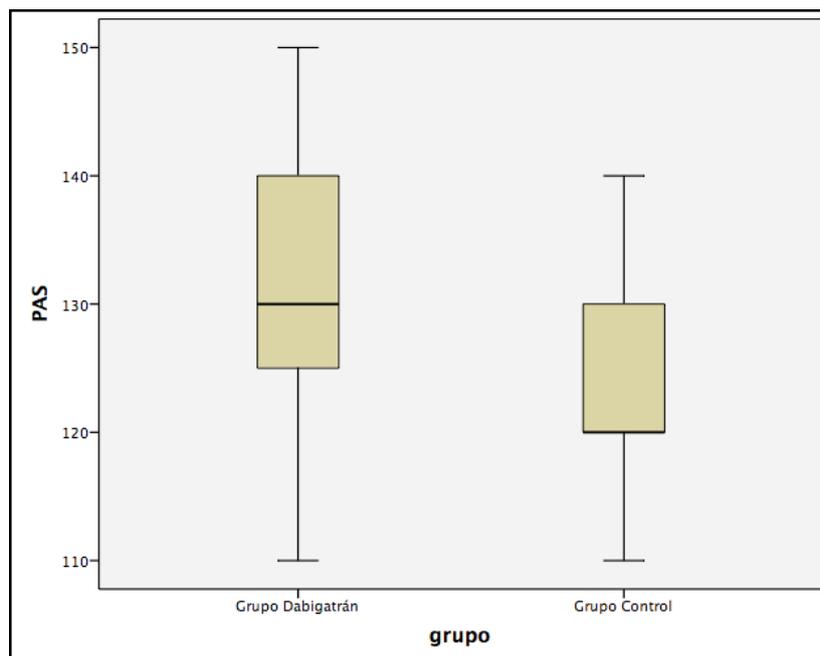


Fig. 27. Representación de los valores de presión arterial sistólica con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

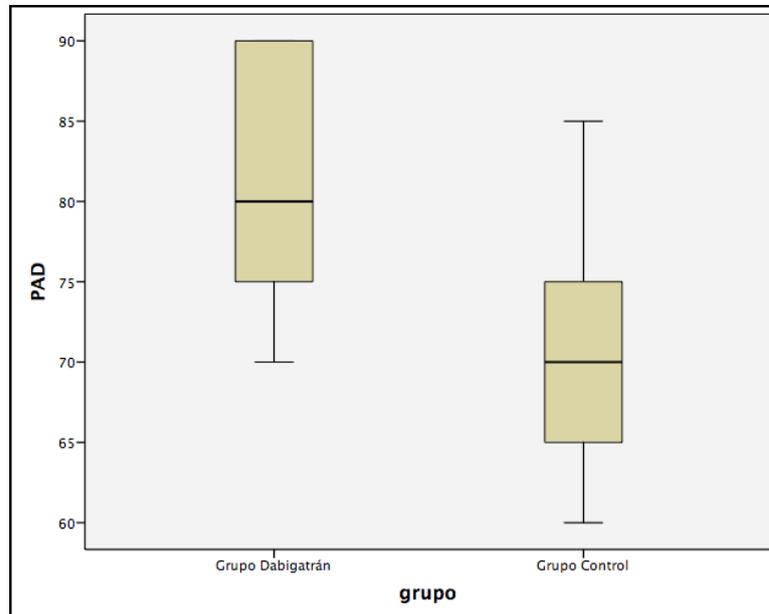


Fig. 28. Representación de los valores de presión arterial diastólica con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

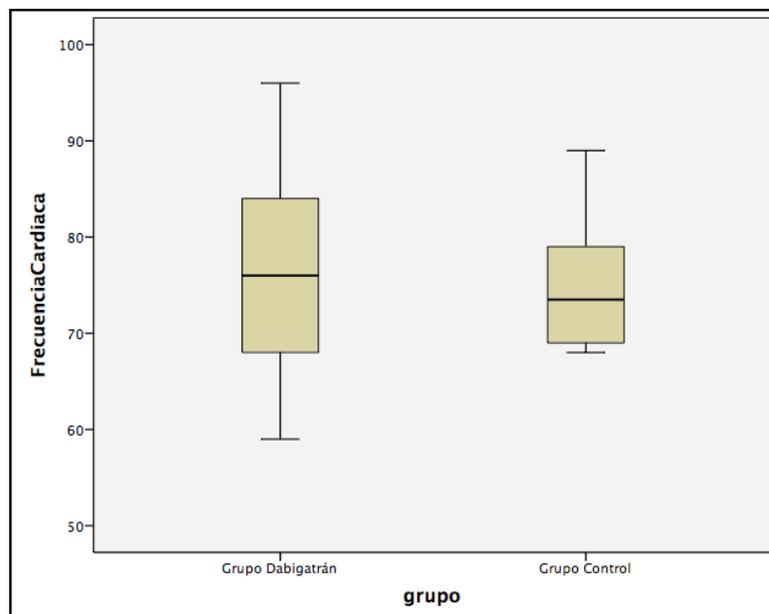


Fig. 29. Representación de los valores de frecuencia cardiaca con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

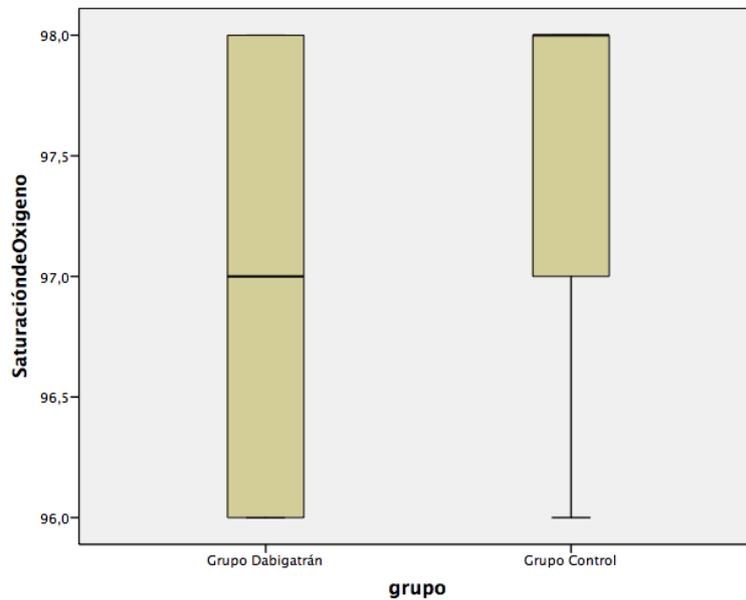


Fig. 30. Representación de los valores de saturación de oxígeno con el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después.

PROTOCOLO DISPONIENDO DE ANTÍDOTO

Cuando se realizó la cirugía implantológica disponiendo de antídoto, también se determinaron parámetros hemodinámicos para controlar a los pacientes y trabajar con seguridad.

Los parámetros que se midieron fueron: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno. En la Tabla 14 se pueden observar los valores obtenidos en relación a PAS, PAD, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno.

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	Frecuencia cardiaca	Saturación de oxígeno (%)
Grupo Dabigatrán	133,86 (7,94)	82,59 (8,11)	77,77 (7,70)	96,95 (0,72)
Grupo Control	127,43 (7,71)	72,14 (6,34)	75,51 (6,48)	97,14 (0,73)
Valor de P	0,004*	0,000*	0,239	0,347

Los valores son medias (Desviación Estándar). Se aplicó el test t-Student de muestras independientes.
*Diferencias significativas ($P < 0,05$).

Tabla 14. Valores de los parámetros hemodinámicos tomados antes de la cirugía con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después de la cirugía.

En relación a los valores de PAS y PAD aplicando el protocolo de tomar dabigatrán una hora después de la cirugía, se pudieron observar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tomaban dabigatrán en comparación con los sujetos sanos. Los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica se encontraban controlados en el momento de realizar la cirugía implantológica (Figs. 31-32).

Los valores de saturación de oxígeno y de frecuencia cardiaca se mantuvieron como en el caso de la presión arterial, dentro de la normalidad. En ninguno de los grupos se observaron cifras descompensadas a las esperadas, teniendo en cuenta el estrés con el que suelen acudir los pacientes a la consulta dental (Figs. 33-34).

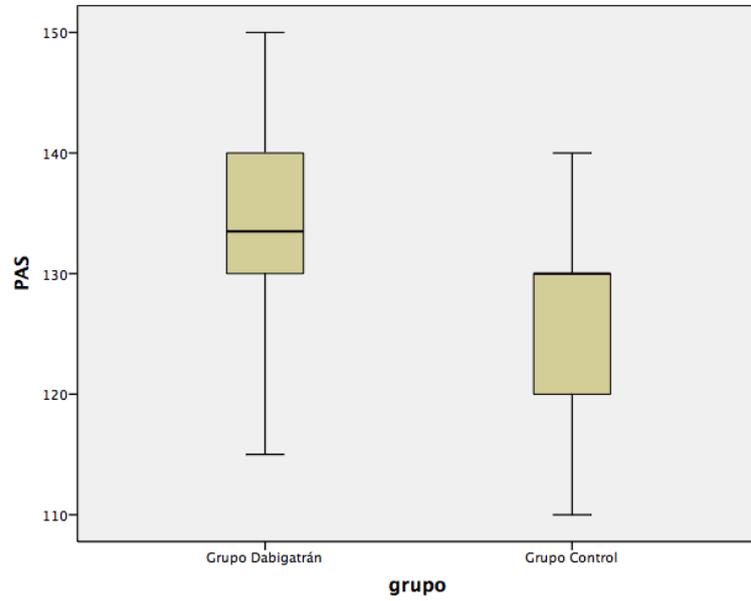


Fig. 31. Representación de los valores de presión arterial sistólica con el protocolo de tomar dabigatran 1 hora después.

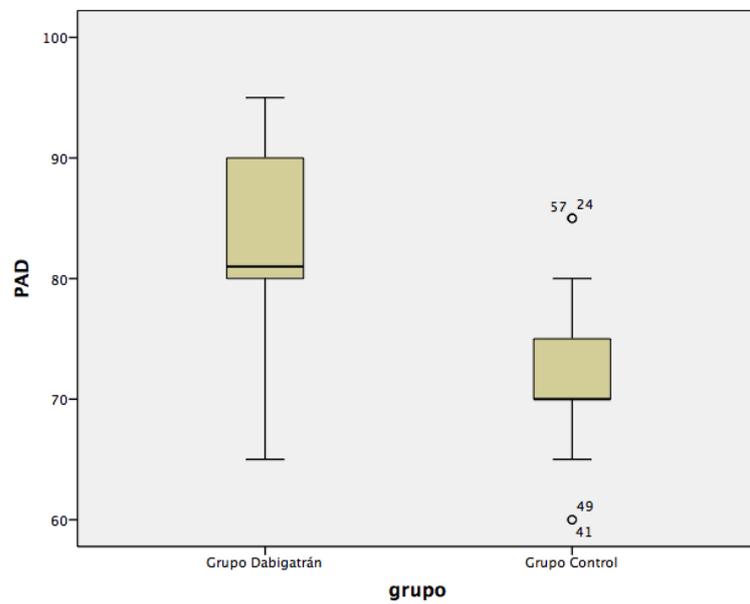


Fig. 32. Representación de los valores de presión arterial diastólica con el protocolo de tomar dabigatran 1 hora después.

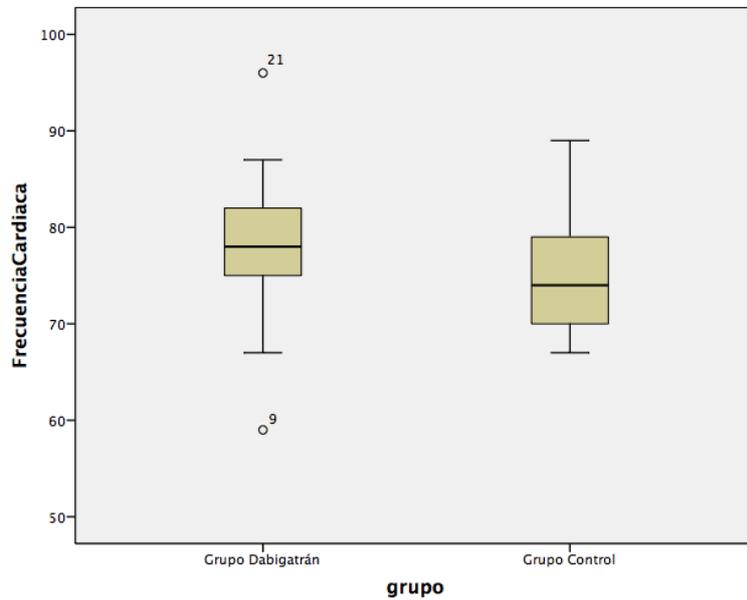


Fig. 33. Representación de los valores de frecuencia cardiaca con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

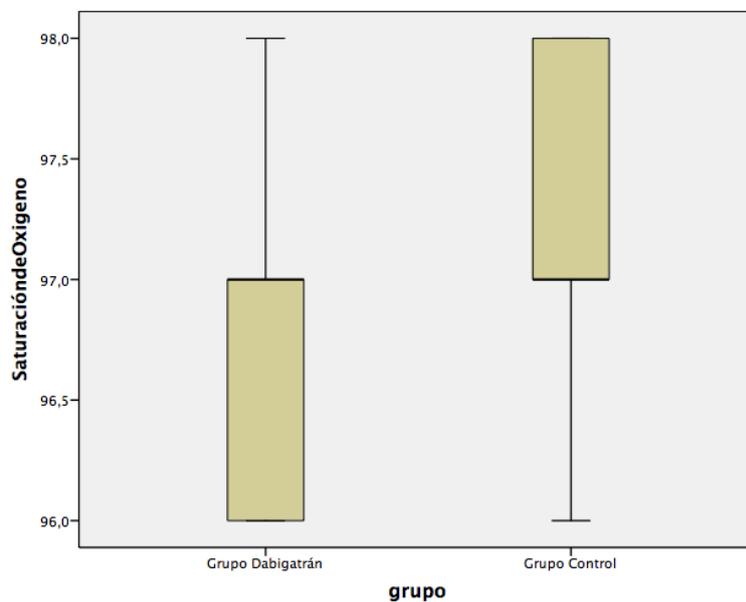


Fig. 34. Representación de los valores de saturación de oxígeno con el protocolo de tomar dabigatrán 1 hora después.

VI - DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

6.1. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales son un grupo de fármacos que se utilizan en el tratamiento de numerosas patologías cardiovasculares, así como en la profilaxis del tromboembolismo sistémico (cuyo riesgo está aumentado en pacientes que padecen fibrilación auricular o han sido sometidos a cirugía ortopédica).

Los anticoagulantes orales “tradicionales”, antagonistas de la vitamina K como el acenocumarol, presentan bajo índice terapéutico (Gómez-Moreno et al. 2009) por lo que su manejo farmacológico es difícil y necesitan una monitorización continua; además, presentan múltiples interacciones con otros medicamentos y alimentos (Gómez-Moreno et al. 2010).

Por estos motivos, muchos de los pacientes que están siendo tratados con acenocumarol tienen una anticoagulación inadecuada. De esta situación, surgió la necesidad de investigar en nuevos agentes anticoagulantes orales que fueran efectivos, más seguros y fáciles de usar. La reciente aparición de nuevos anticoagulantes orales ha generado grandes expectativas. Especial atención merecen los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del FXa (rivaroxabán) y apixabán. Estos nuevos anticoagulantes tienen una efectividad similar a los clásicos y presentan menos efectos adversos.

Además, el manejo odontológico de los pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales puede ser más sencillo, ya que no requieren monitorización y presentan menos interacciones farmacológicas. No obstante, hay poca experiencia de uso en relación a intervenciones quirúrgicas en la cavidad oral.

El manejo de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales “tradicionales” siempre debe ser cuidadoso, especialmente ante aquellos tratamientos más invasivos que pueden ocasionar hemorragia, como son las

intervenciones quirúrgicas en la cavidad oral. El profesional de la salud bucal debe conocer bien la pauta que toma el paciente y, en función de ésta, evaluar el riesgo del potencial sangrado ante un determinado tratamiento odontológico.

6.2. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA DABIGATRÁN

El manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes antagonistas de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K como el acenocumarol siempre es controvertido, pues un ligero incremento en las concentraciones plasmáticas va asociado a la aparición de hemorragia, mientras que si los niveles plasmáticos son insuficientes aumenta el riesgo de que se produzcan fenómenos tromboembólicos. Esta circunstancia obliga a una continua monitorización del INR, que es la prueba específica para los pacientes que están en tratamiento con acenocumarol o warfarina (Jiménez et al. 2008).

Una de las ventajas de los anticoagulantes orales de nueva generación, como dabigatrán, respecto a acenocumarol o warfarina, es que no necesitan una estricta monitorización de laboratorio. Sin embargo, en los pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán será necesario realizar pruebas de coagulación si se produce una hemorragia imprevista, una complicación trombótica, cuando haya que intervenirlos quirúrgicamente de urgencia o se les vaya a realizar una intervención quirúrgica planificada (como la colocación de implantes dentales).

Por tanto, en los pacientes que están en tratamiento con estos nuevos fármacos también es necesario realizar estudios de coagulación para prevenir la aparición de sangrado o fenómeno tromboembólico, sobre todo si es necesario realizar un procedimiento quirúrgico de urgencia o una intervención programada como es la cirugía de colocación de implantes dentales (Mingarro-de-León et al. 2014; Firriolo & Hupp 2012; Gómez-Moreno et al. 2015; Fakhri et al. 2014).

Actualmente, no existe una prueba específica de laboratorio, como es el INR para pacientes en tratamiento con acenocumarol, para evaluar el estado de anticoagulación de los pacientes que toman dabigatrán. Se han desarrollado tests

que cuantifican los niveles plasmáticos de este fármaco, si bien, se trata de pruebas con un elevado coste económico costosas y no todos los laboratorios disponen de los reactivos necesarios para realizarlas (Brown et al. 2016).

No hay suficiente experiencia que permita establecer una relación entre el grado de prolongación de estas pruebas de laboratorio, entre la cantidad de dabigatrán en plasma y la tendencia al sangrado de un paciente o el umbral de seguridad para poder realizar tratamientos quirúrgicos. Esta poca evidencia ha sido particularmente relevante por el hecho de que no existió un antídoto (idarucizumab) para dabigatrán hasta 2015, año en el que fue aprobado por la FDA, y en España no se dispuso de él hasta octubre de 2016, ya que sus efectos son difíciles de revertir (Firriolo & Hupp 2012). Actualmente, es el único “nuevo” anticoagulante oral que tiene antídoto, mientras que rivaroxabán, apixabán y edoxabán no disponen del mismo. Posteriormente, en el apartado de “Seguridad en el manejo odontológico” se describirán con más detalle ciertas características del antídoto y qué implicaciones ha tenido en el diseño de nuestros protocolos el no disponer de antídoto durante la realización de nuestra investigación hasta noviembre de 2016.

Para valorar el efecto anticoagulante del dabigatrán en nuestra investigación solicitamos a todos los participantes un estudio de coagulación y el TT, ya que el TT es especialmente sensible al dabigatrán (van Ryn et al. 2010). Un dato importante es que si el TT es normal descarta la presencia de dabigatrán en plasma (Brown et al. 2016). En relación al tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), éste no es exacto para establecer el grado de anticoagulación en pacientes con dabigatrán, aunque si las cifras de TTPa son normales se puede inferir que los niveles plasmáticos de dabigatrán son mínimos (Castellone & Van Cott 2010; Firriolo & Hupp 2012). El dabigatrán tiene un ligero efecto sobre el tiempo de protrombina (PT) e INR en concentraciones en plasma clínicamente relevantes (Castellone & Van Cott 2010; van Ryn et al. 2010).

En función de lo anteriormente expuesto, en nuestra investigación a todos los participantes les solicitamos un TT antes de la colocación de los implantes dentales, para que nos pudiera servir como un indicador de la anticoagulación en relación

con dabigatrán que estaban tomando cada 12 horas (Castellone & Van Cott 2010). El TT fue solicitado a todos los participantes cuando no se disponía de antídoto y cuando estuvo disponible.

6.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Para diseñar el protocolo quirúrgico cuando no se disponía de antídoto para dabigatrán nos hemos basado en el trabajo de Firriolo & Hupp (Firriolo & Hupp 2012). Estos autores indicaron que, en pacientes con función renal normal, en tratamiento con dabigatrán y en ausencia de otros factores de riesgo que puedan alterar la hemostasia, no parece que sea necesario suspender el uso de dabigatrán antes de realizar un tratamiento dental que pueda producir sangrado, incluyendo la mayoría de las exodoncias no complicadas, si se utilizaban posteriormente medidas hemostáticas locales (Firriolo & Hupp 2012).

Siguiendo la misma filosofía de trabajo propuesta por estos autores, y teniendo en cuenta que evitar fenómenos tromboembólicos es el objetivo en estos pacientes, en el protocolo quirúrgico que llevamos a cabo cuando el antídoto estuvo disponible en España (noviembre de 2016), fue que el paciente tomaba la dosis de la mañana una hora después de haber colocado los implantes dentales y tras comprobar que no había sangrado.

En situaciones donde los procedimientos quirúrgicos orales y/o maxilofaciales puedan requerir la suspensión temporal de dabigatrán, porque se pueda producir sangrado excesivo y/o alteraciones de la hemostasia, la toma de dabigatrán debería suspenderse por lo menos 24 horas antes de realizarse la cirugía. Esta suspensión de dabigatrán dependerá del riesgo de sangrado, del tipo y complejidad del procedimiento quirúrgico, la presencia y grado de alguna afectación renal y la existencia de otros factores de riesgo que puedan alterar la hemostasia. La administración de dabigatrán debería reanudarse a las 24-48 horas después de la cirugía.

Se ha descrito que la colocación de implantes dentales tiene un bajo riesgo de sangrado, por lo que se considera una cirugía menor y no requiere la suspensión o modificación de la dosis de anticoagulantes orales tradicionales como la warfarina (Madrid & Sanz 2009). Cuando se compara la colocación de implantes dentales con exodoncias simples en términos de cierre primario de la herida, la colocación de implantes permite el cierre primario del colgajo, lo que implica probablemente una mejor hemostasia y potencialmente una incidencia más baja de sangrado (Bacci et al. 2011).

6.4. MEDIDAS HEMOSTÁTICAS LOCALES

En este sentido, Bacci et al. 2011 observaron que, aplicando medidas locales de hemostasia en la cirugía de implantes dentales, era posible prevenir complicaciones de sangrado en tratamiento con warfarina sin interrumpir o modificar la dosis, lo que permitía que estos procedimientos quirúrgicos se llevaran a cabo a nivel ambulatorio.

Gómez-Moreno et al. en un estudio realizado en pacientes en tratamiento con el nuevo anticoagulante oral rivaroxabán, a los que les colocaron implantes dentales, observaron que no hubo más episodios de sangrado que en sujetos controles sin suspender la toma de rivaroxabán (Gómez-Moreno et al. 2015). Estos resultados coinciden con los nuestros en pacientes con dabigatrán con función renal normal sin suspender la medicación, con la diferencia de que la posología de dabigatrán es cada 12 horas, mientras que la de rivaroxabán es cada 24 horas.

Por este motivo, en nuestra investigación las cirugías implantológicas se realizaron a las 12 horas después de la última dosis, tanto sin disponer de antídoto como cuando ya estaba disponible a nivel hospitalario. Del mismo modo, en todos los participantes, después de la cirugía se aplicaron medidas de hemostasia local que consistieron en realizar suturas no reabsorbibles y compresión con gasas estériles impregnadas en una solución de ácido tranexámico 5% en el área quirúrgica durante 30-60 minutos. No encontramos diferencias significativas entre los pacientes con dabigatrán y los sujetos controles sanos en relación al sangrado tras aplicar los dos protocolos. Al revisar la literatura, no encontramos

publicaciones que evaluaran los episodios de sangrado en pacientes que toman dabigatrán a los que se les va a colocar implantes dentales, por lo que consideramos que nuestra investigación es pionera en relación al manejo odontológico de estos pacientes.

En nuestro estudio dos pacientes con dabigatrán presentaron ligero sangrado el día después de la cirugía por la mañana, cuando se realizó el protocolo sin disponer de antídoto y tres pacientes cuando tomaron dabigatrán una hora después de realizar la cirugía (cuando ya estaba disponible el antídoto). En los cinco pacientes el sangrado leve se controló totalmente aplicando una gasa empapada con una solución de ácido tranexámico 5%. La aplicación local de ácido tranexámico ha demostrado que estabiliza la formación del coágulo en diversas intervenciones quirúrgicas a nivel oral (Ramström et al. 1993; Nkenke et al. 2007; Ferrieri et al. 2007; Rodríguez-Cabrera et al. 2011, Sánchez-Palomino et al. 2015). La eficacia de este medio para controlar la hemorragia se basa en la capacidad que tiene el ácido tranexámico de inhibir el proceso de activación del plasminógeno, lo que reduce la actividad fibrinolítica del plasma humano.

6.5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

A los pacientes de nuestro trabajo se les prescribió amoxicilina como antibiótico para prevenir la infección postoperatoria después de la intervención quirúrgica. En relación a los antibióticos macrólidos, éstos se pueden prescribir de forma segura a pacientes que están tomando dabigatrán, a diferencia de rivaroxabán, donde se deben evitar, especialmente eritromicina y claritromicina, ya que son potentes inhibidores enzimáticos y aumentan las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

Para controlar el dolor postoperatorio prescribimos solo paracetamol, en caso de que el paciente lo necesitara. Aunque el uso concomitante de dabigatrán y antiinflamatorios no esteroideos (especialmente diclofenaco) no parece que tenga interacción farmacológica clínicamente relevante (Stangier 2008), en los dos protocolos que hemos seguido se evitó prescribir antiinflamatorios no esteroideos, porque inhiben la agregación plaquetaria y podía aumentar el riesgo de padecer

un episodio hemorrágico en los pacientes con dabigatrán. En líneas generales, dabigatrán presenta menos interacciones farmacológicas que rivaroxabán y los anticoagulantes orales clásicos como warfarina y acenocumarol. Por lo que podemos afirmar que constituye una gran ventaja y lo hace más seguro a la hora de prescribir fármacos en la práctica dental diaria.

6.6. SEGURIDAD EN EL MANEJO ODONTOLÓGICO

Desde nuestra experiencia, es obligado consultar con el prescriptor de dabigatrán en cuanto a la planificación previa del procedimiento implantológico y la posibilidad o no de suspender la toma de dabigatrán antes de realizar la cirugía, así como cuándo tomar la dosis correspondiente en la mañana que se colocan los implantes dentales. La seguridad de poder colocar implantes dentales en ámbito ambulatorio a pacientes que están tomando dabigatrán, reside en el hecho de que los pacientes presenten buena función renal y que se conozca de antemano que tengan una buena hemostasia.

Si se produce sangrado postquirúrgico en un paciente que toma dabigatrán, el dentista debe ponerse en contacto con el médico del paciente e interrumpir la toma de dabigatrán. Hasta noviembre de 2016 había que valorar la transfusión con eritrocitos envasados o plasma fresco congelado y considerar la posibilidad de realizar hemodiálisis y/o factor VIIa recombinante (rFVIIa) en casos de sangrado grave o persistente (Firriolo & Hupp 2012). Es a partir de noviembre de 2016, que a esta pauta se le añade la posibilidad de inyectar al paciente idarucizumab si aparece hemorragia tras una intervención quirúrgica. Este es el motivo por el que el protocolo fue modificado y el paciente con dabigatrán tomaba la dosis de la mañana una hora después de la colocación de implantes y no esperamos 8 horas como cuando no existía idarucizumab.

Durante los primeros años en los que realizamos nuestra investigación no había antídoto para dabigatrán, por eso aplicamos el protocolo de tomar dabigatrán 8 horas después de realizar la cirugía. Este hecho condicionó nuestro protocolo quirúrgico y postoperatorio, pues el objetivo principal fue garantizar la seguridad de nuestros pacientes. Hay que tener en cuenta que nuestros pacientes tomaban

150 mg de dabigatrán, que es la dosis más elevada que hay disponible y, por tanto, la que tiene mayor riesgo de sangrado.

Es en noviembre de 2016 cuando aparece en el mercado el antídoto de dabigatrán: idarucizumab (Praxbind® 2,5 g/50 ml inyectable o perfusión). En este momento, nosotros habíamos finalizado el reclutamiento de los pacientes y se había realizado el tratamiento quirúrgico siguiendo el protocolo que hemos descrito anteriormente. Siempre estuvo presente que había que minimizar el riesgo de un fenómeno tromboembólico y el riesgo de sangrado en los pacientes que tomaban dabigatrán (Hu et al. 2016). Es a partir de entonces, como se ha descrito anteriormente, cuando aplicamos un nuevo protocolo para minimizar la aparición de un fenómeno tromboembólico en nuestros pacientes.

Idarucizumab es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con Pradaxa® (dabigatrán etexilato). Se produce mediante la tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Idarucizumab está indicado cuando se necesita una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán: para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes y en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas. Actualmente, los otros nuevos anticoagulantes orales como rivaroxabán, apixabán y edoxabán no tienen antídoto.

El momento adecuado para reiniciar el dabigatrán después de realizar una cirugía a nivel oral viene determinado por el riesgo hemorrágico de la intervención, la urgencia de reiniciar la tromboprolifaxis y el estado hemostático del paciente. Como hemos podido comprobar en nuestro estudio, la colocación de implantes dentales a nivel ambulatorio es un procedimiento con bajo riesgo de hemorragia, cuando se realiza en pacientes que toman dabigatrán con una hemostasia satisfactoria y estable. Aunque no hay gran experiencia, debido a las características de dabigatrán y a sus indicaciones, en nuestros pacientes los protocolos realizados fueron seguros, tanto reanudando la dosis habitual a partir de las 8 horas de la colocación de los implantes, como a la hora.

VII - CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

1-La cirugía de implantes dentales en pacientes que están en tratamiento con dabigatrán con función renal normal, se puede realizar de forma segura 12 horas después de la última dosis, aplicando medidas hemostáticas locales y restableciendo el régimen de prescripción 8 horas después.

2-No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de complicaciones hemorrágicas entre pacientes con dabigatrán y sujetos sanos, cuando se reanuda la dosis habitual a las 8 horas de la cirugía.

3-La colocación de implantes en pacientes que toman dabigatrán se puede realizar con seguridad 12 horas tras la última dosis, con medidas hemostáticas locales y tomando la dosis correspondiente 1 hora tras la cirugía.

4-No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios de sangrado entre pacientes con dabigatrán y sujetos controles sanos, reanudando la dosis 1 hora después.

VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En relación a las limitaciones de nuestro estudio, el tamaño de muestra será necesario incrementarlo en las futuras investigaciones, si bien, esta limitación reside en lo novedoso del mismo, ya que hay muy poca experiencia clínica con los nuevos anticoagulantes orales, como es dabigatrán, en intervenciones quirúrgicas en la cavidad oral. Siempre nuestro objetivo es minimizar el riesgo de un fenómeno tromboembólico a la vez que el riesgo de sangrado en los pacientes que están tomando nuevos anticoagulantes orales.

Nuestras futuras líneas de investigación van encaminadas a establecer protocolos de actuación a la hora de colocar implantes dentales en pacientes que están en tratamiento con los otros nuevos anticoagulantes orales, como apixabán y edoxabán, pues no tienen actualmente antídoto; hecho que limita en gran medida las investigaciones en relación al manejo quirúrgico en la cavidad oral y el riesgo de hemorragia en pacientes que toman esta medicación.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abo-Salem E, Becker R. Transitioning to and from the novel oral anticoagulants: a management strategy for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37(3): 372-81.

Arribalzaga Juaristi K, Asenjo Correa S, Cesar Pérez JM, Llamas Sillero P, Oña Compán F, Rodríguez Huerta AM, Vidal Laso R. Guía de uso de dabigatrán etexilato (Pradaxa®) en la prevención del ictus y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y otros factores de riesgo. Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). 2012:1-29.

Bacci C, Berengo M, Favero L, Zanon E. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case-control study. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(2):151-6.

Barón-Esquivias G. Nuevas alternativas en el tratamiento anticoagulante oral. *Cardiología y Atención primaria*. 2013;10(1):26-30.

Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(5-6):60-4.

Brown KS, Zahir H, Grosso MA, Lanz HJ, Mercuri MF, Levy JH. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant activity: challenges in measurement and reversal. *Crit Care*. 2016;20(1):273.

Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Longterm anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2554-5.

Castellone DD, Van Cott EM. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol*. 2010;85(3):185-7.

Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, Tushabe D, Batson S. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.

DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulant. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):217-33.

Diethorn ML, Weld LM. Physiologic mechanisms of hemostasis and fibrinolysis. *J Cardiovasc Nurs*. 1989;4(1):1-10.

Du S, Weiss C, Christina G, Krämer S, Wehling M, Krämer R, Harenberg J. Determination of dabigatran in plasma, serum, and urine samples: comparison of six methods. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1237-47.

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo- controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124(14):1573-81.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.

Escribá A, Gil R, del Río R. Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. *An Pediatr Contin*. 2010;8:64-72.

Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007;100(9):1419-26.

Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, Baird AE, Dinnocenzo R, Meurman JH. Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(3):e461-72.

Favier R, Aoki N, de Moerloose P. Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. *Br J Haematol*. 2001;114(1):4-10.

Ferrieri GB, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmenger L, Abati S. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(6):1149-54.

Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(4):431-41.

Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res*. 2016a;27(6):730-3.

Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Martín-Piedra MA, Guardia J, Calvo-Guirado JL, Cabrera M, López-Gallardo C, Castillo T. Dabigatran and rivaroxaban, new oral anticoagulants. new approaches in dentistry. *J Clin Exp Dent*. 2010;2(1):e1-5.

Gómez-Moreno G, Cutando-Soriano A, Arana C, Scully C. Hereditary blood coagulation disorders: management and dental treatment. *J Dent Res*. 2005;84(11):978-85.

Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res*. 2016b. doi: 10.1111/clr.12785.

Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of vasoconstrictors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(1):E20-7.

González Fernández-Tresguerres F, Álvarez Sirvent A, Torres García-Denche J, Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I. Nuevos anticoagulantes orales: repercusión odontológica. *Cient Dent*. 2016;13(2):139-48.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.

Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(9):1617-33.

Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:35-44.

Jiménez Y, Poveda R, Gavaldá C, Margaix M, Sarrión G. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(3):E176-9.

Kehrel BE. Blood platelets: biochemistry and physiology. *Hamostaseologie*. 2003;23(4):149-58.

Lopez-Galindo M, Bagan JV. Apixaban and oral implications. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e528-34.

Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20 Suppl 4:96-106.

Mingarro-de-León A, Chaveli-López B, Gavaldá-Esteve C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(2):e155-61.

Narayanan S, Hamasaki N. Current concepts of coagulation and fibrinolysis. *Adv Clin Chem*. 1998;33:133-68.

Nilsson IM. Coagulation and fibrinolysis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;137:11-8.

Nkenke E, Eitner S, Radespiel-Tröger M, Vairaktaris E, Neukam FW, Fenner M. Patient-centred outcomes comparing transmucosal implant placement with an open approach in the maxilla: a prospective, non-randomized pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(2):197-203.

Norris LA. Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):369-83.

Osorio J, Quenán Y, Borja W. Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión. *Rev Univ Salud*. 2013;15(2):225-37.

Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med. Intensiva*. 2006;30(8):379-85.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.

Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sié P; Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on longterm treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP). *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(6-7):382-93.

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal (REVERSE-AD). *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.

Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Alander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(11):1211-6.

Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Sci*. 2003;28(3):307-17.

RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24(1):1-9.

Rodríguez-Cabrera MA, Barona-Dorado C, Leco-Berrocal I, Gómez-Moreno G, Martínez-González JM. Extractions without eliminating anticoagulant treatment: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(6):e800-4.

Sánchez-Palomino P, Sánchez-Cobo P, Rodríguez-Archilla A, González-Jaranay M, Moreu G, Calvo-Guirado JL, Peñarrocha-Diago M, Gómez-Moreno G. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(5):e616-20.

Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120(15):2954-62.

Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):285-95.

Troy GC. An overview of hemostasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1988;18(1):5-20.

Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(2):155-65.

van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-27.

X - ANEXOS

ANEXO 1: Informe del Comité Ético de Investigación Humana de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada.



Universidad de Granada



Facultad de Odontología

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN HUMANA. FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA. UNIVERSIDAD DE GRANADA (ESPAÑA)

Alberto Rodríguez Archilla, Presidente del Comité Ético de Investigación Humana de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada (España)

INFORMA

Que este Comité ha evaluado la propuesta realizada por D^a. Esther Fernández Cejas bajo la supervisión del profesor Gerardo Gómez Moreno para desarrollar el trabajo de investigación titulado: **"Implantes dentales en pacientes en tratamiento con dabigatran"** (código de protocolo nº FOD/UGR/59/2015; 30 de noviembre de 2015) y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y posibles molestias para los sujetos incluidos.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previsto.

Por todo ello, este Comité AUTORIZA la ejecución de dicha investigación por los/as investigadores/as anteriormente mencionados/as.

Lo que firmo en Granada a treinta de noviembre de dos mil quince.

Fdo.: Alberto Rodríguez Archilla
Presidente

