

Manejo de exodoncias simples en pacientes con terapia de anticoagulantes

Management of simple exodontics in patients with anticoagulant therapy

¹ María Mercedes Burgos Cevallos, estudiante

e.mmburgos@sangregorio.edu.ec

¹ Carlos Alberto Díaz Pérez, docente

cadiaz@sangregorio.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-8473-986X>

¹ Universidad San Gregorio de Portoviejo

Resumen

Los cambios demográficos y de la situación de salud a nivel global y en el Ecuador ha influido en un aumento de la población adulta que recibe terapia de anticoagulante, lo cual implica riesgo para la realización de las exodoncias simples en esta población. Este estudio se basó en el método de revisión bibliográfica de artículos científicos desde el año 2016 hasta el 2021, en las bases de datos de Pubmed, Scielo, Redalyc, y metabuscadores tales como Google Académico. Se utilizó las palabras clave: anticoagulantes, aspirina, extracción dental, hemostáticos y sangrado. Se revisaron 356 documentos, de los cuales se seleccionaron 82 por su nivel de actualización, y de estos 45 se utilizaron para la investigación. El tratamiento sugerido en estos artículos es evaluar a los pacientes mediante el Índice Internacional Racionalizado, mantener la ingesta del fármaco anticoagulante y controlar un posible sangramiento esperado, ante la posibilidad de un tromboembolismo causado por la suspensión del fármaco anticoagulante. El manejo de exodoncias simples en pacientes con terapia anticoagulante debe seguir un protocolo acorde con las evidencias científicas y, al mismo tiempo, es un proceso que debe ser individualizado para obtener los mejores resultados y extracciones seguras.

Palabras clave: Anticoagulantes; Aspirina; Extracción dental; Hemostáticos; Sangrado.

Abstract:

Demographic changes and the health situation in the world and in Ecuador have influenced an increase in the adult population receiving anticoagulant therapy, which implies a risk for performing simple extractions in this population. This study was based on the bibliographic review method of scientific articles from 2016 to 2021, in the databases of Pubmed, Scielo, Redalyc, and metasearch engines such as Google School. The keywords were used: anticoagulants, aspirin, tooth extraction, hemostatic, and bleeding. Out of 365 documents reviewed, 82 were selected for their level of update, and from these 45 were used for research. The treatment suggested in these articles is to evaluate the patients using the Rationalized International Index, maintain the intake of the anticoagulant drug and control a possible expected bleeding, given the possibility of a thromboembolism caused by the suspension of the anticoagulant drug. The management of simple extractions in patients with anticoagulant therapy must follow a protocol in accordance with scientific evidence and, at the same time, it is a process that must be individualized to obtain the best results and safe extractions.

Keywords: Anticoagulants; Aspirin; Tooth extraction; Hemostatic; Bleeding.

Introducción

Los cambios demográficos en la población mundial y el aumento de enfermedades crónicas que causan tromboembolismo han provocado un incremento del consumo de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, estos pacientes tienen mayor riesgo de sangramiento asociado a las extracciones dentales (Cavallari y Patti, 2018; Curto, Curto y Sanchez, 2017).

Durante más de cincuenta años la warfarina fue considerada el anticoagulante de elección. Sin embargo, su uso está limitado por un índice terapéutico y farmacodinámica compleja, requiriendo ajustes y monitorizaciones regulares de la dosis (Miranda y otros, 2016; Lababidi y otros, 2018). En la última década se ha desarrollado un nuevo grupo de anticoagulantes orales directos, con claras ventajas sobre los anticoagulantes orales dicumarínicos clásicos (warfarina y acenocumarol). El etexilato de dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, fue el primer nuevo

anticoagulante oral en obtener la aprobación del mercado en el 2010, seguido de rivaroxabán (2011), apixabán (2012) y edoxabán (2015) (Curto, Curto y Sanchez, 2017; Manolopoulos y Ragia, 2019).

A nivel mundial, se prescribió anticoagulación oral al 79,9%, este fue el más alto en Europa (90,1%), seguido de América del Norte (78,3%), América Latina (85,3%), África y Oriente Medio (87,4%) y Asia (55,2%) (Dubner y Martinenghi, 2018). Sin embargo, las dosis diarias de warfarina difieren según la etnia. Se estima 5,1 mg en personas de ascendencia europea, 5,7 mg en africanos, 4,4 mg en latinos, 3,4mg en asiáticos y 4,5mg en indios americanos nativos de Alaska. (Kaye y otros, 2017).

Las personas con tratamiento de anticoagulantes tienen mayor demanda de extracción dental. Las razones por las cuales se lleva a cabo una exodoncia mayoritariamente son por caries, periodontitis u otras enfermedades dentales. Uno de los principales problemas del sangrado transoperatorio y postoperatorio, es una de las grandes preocupaciones para el profesional de la odontología. Existe una fuerte controversia al momento de seguir con el tratamiento anticoagulante oral, debido al alto riesgo de hemorragia cuando no está dentro del tiempo quirúrgico establecido de 15 minutos aproximadamente. La decisión de suspender el fármaco puede ocasionar complicaciones durante y después del procedimiento dental (Berton y otros, 2019; Engelen, Schutgens, Bunschoten, Es y PM, 2018; Yang, Shi, Liu, Li y Xu, 2016). Las tasas de incidencia de sangrado postextracción fueron de 10,4% (anticoagulantes orales), 12,0% (antagonista de vitamina K), y 0,9% (ninguno fármaco) respectivamente (Yagyuu y otros, 2017). Por esta razón, el objetivo de esta investigación fue identificar el manejo de exodoncias simples en pacientes con terapia de anticoagulantes para de esta manera dar una mejor atención odontológica.

Metodología

La presente investigación pretende identificar el manejo de exodoncias simples en pacientes con terapia de anticoagulantes. Por ello, se empleó la técnica de análisis bibliográfico, a partir de la revisión de 356 artículos científicos, de los cuales se seleccionaron 45 desde el año 2016 hasta el 2021. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, Scielo, Redalyc, y metabuscadores tales como Google Académico. Se empleó las siguientes palabras clave como:

anticoagulantes, aspirinas, exodoncias, hemostáticos, nuevos anticoagulantes orales, sangrado, warfarina. Se seleccionaron aquellos artículos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: a) revisiones sistemáticas, bibliográficas, estudios retrospectivos, estudios transversales y ensayos clínicos, b) idioma de publicación: español, inglés o portugués, c) pacientes adultos con enfermedades sistémicas, d) actualizados de los últimos cinco años. Se excluyeron todos los estudios que no cumplieran los criterios de inclusión anteriores.

Resultados

Entre las patologías más comunes asociadas al uso de anticoagulantes varios autores identifican las relacionadas al sistema cardiovascular, manteniendo mayor incidencia el consumo de anticoagulantes como parte de su terapia farmacológica (Yanelli y Olga Silvia, 2016; Rodríguez García, 2017). Por ello, estos pacientes suelen presentar hemorragias durante y después de una exodoncia, teniendo en consideración que la extracción de más de 3 piezas dentales en un tiempo superior a los 45 minutos puede aumentar las complicaciones con el sangrado, asimismo, se deberá tener en cuenta esta información para evaluar de manera individualizada a cada paciente (Miranda y otros, 2016).

Anticoagulantes

Durante los últimos años se han incrementado los pacientes con enfermedades cardiovasculares y hematológicas que acuden a la consulta odontológica. Por lo tanto, el número de personas que usan anticoagulantes para disminuir la coagulación de la sangre cada vez es mayor, por ello, el manejo de los mismos requiere de una evaluación cuidadosa de su condición clínica y del posible procedimiento a realizar (González Fernández, Álvarez Sirvent, Torres García y Hernández-Gil, 2016; Santos, Brito y Ferreira, 2018; Sambrook y Goss, 2018).

En la dosificación de la warfarina es necesario realizar exámenes de laboratorio para conocer los niveles del índice internacional normalizado (INR) de cada paciente (Febbo, Cheng, Stein, Goss y Sambrook, 2016; Loría, Masís, Calderón, Saviano y Sánchez, 2019). Por ello, se implementó agentes con menos requisitos, controles e interacciones entre alimentos y fármacos,

que llevó al desarrollo de los anticoagulantes orales directos (ACOD) (Poulakos, Walker, Baig y Tosin, 2017).

Los nuevos anticoagulantes orales directos (NOAC) son la alternativa más atractiva para los pacientes en los que la terapia tradicional puede estar contraindicada, ya que poseen una ventaja clave sobre los antagonistas de vitamina K (AVK), permitiendo un régimen de dosis fija sin la necesidad de un control regular de la coagulación. Por lo tanto, los NOAC son especialmente útiles en personas que, a pesar de un buen cumplimiento, tienden a mostrar una fluctuación considerable en los INR con el tratamiento de AVK (Loo, Dell'Aniello, Huiart y Renoux, 2017; Kaplovitch y Dounaevskaia, 2019; Altiok y Marx, 2018; Sáez-Peñataro, Avendaño-Solá y González-Juanatey, 2016).

Tabla 1.

Dosificación de los anticoagulantes

Anticoagulantes		Dosis	Referencia
Antagonistas de vitamina K	Warfarina	Según el algoritmo de Gage 5,4 mg/ diaria	(Helin y otros, 2019)
	Nuevos anticoagulantes orales		
	Rivaroxabán	15-20 mg/ diaria	(Staerk y otros, 2018)
	Apixabán	2,5-5 mg/ cd 12 h	(Byon, Garonzik, Boyd y Frost, 2019)
	Dabigatrán	110-150mg/ cd 12h	(Ferro, y otros, 2019)
	Edoxabán	30-60 mg/ diaria	(Loría, Masís, Calderón, Saviano y Sánchez, 2019)

Fuente: elaboración propia

Indicaciones

La terapia anticoagulante ha sido usada por décadas en la prevención de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y demás complicaciones embólicas en pacientes con trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular y válvulas mecánicas cardíacas (Wahl, 2018; Nikolakopoulos y Spyropoulos, 2020).

La warfarina y los otros antagonistas de vitamina K se usan en diversas situaciones clínicas, a pesar de su índice terapéutico estrecho, variaciones genéticas y dificultad en la dosificación por las diversas interacciones farmacológicas y alimentarias (Russell, García y Vazquez, 2019). Asimismo, los nuevos anticoagulantes orales han surgido como opciones favorables en la terapia que comúnmente se maneja con antagonista cumarínicos (Charan y otros, 2018; Dézsi, Dézsi y Dézsi, 2017).

Hemostasia

La hemostasia es un conjunto de mecanismos que contribuyen a la reducción de la pérdida de sangre en individuos sanos, que involucra interacciones entre 4 sistemas biológicos: la pared de los vasos sanguíneos, las plaquetas, los sistemas de coagulación y el sistema fibrinolítico (Gutierrez y Mella, 2016).

Por lo tanto, se requiere de una evaluación con pruebas de rutina y especializadas para valorar la interacción de los componentes de las plaquetas y la fibrina involucrados en la coagulación. Asimismo, los trastornos hemorrágicos también requieren exámenes con equipos sofisticados para identificar las vías funcionales alteradas (Gutierrez y Mella, 2016; Karimi, Farré-Lladós, Mir, Escolar y Casals-Terré, 2019).

Las pruebas habituales son las basales de hemostasia (TP, APTT y INR), mismas que no pueden predecir en qué paciente se producirán complicaciones hemorrágicas o trombóticas (Ceresetto, 2016). Por otra parte, el valor del INR debería permanecer en un rango de 2-3. Se tendría que verificar el valor entre las primeras 24 a 72 horas, antes del procedimiento dental, ya que si el INR es mayor a 3,5 se sugiere consultar con el médico para evaluación y continuidad del tratamiento

(Dézsi, Dézsi y Dézsi, 2017; Shikdar, Vashisht y Bhattacharya, 2020). Además, Shikdar, Vashisht y Bhattacharya (2020) mencionan que:

El índice internacional normalizado (INR) es la prueba preferida de elección para los pacientes que toman antagonistas de la vitamina K (AVK). También se puede utilizar para evaluar el riesgo de hemorragia o el estado de coagulación de los pacientes. El INR se deriva del tiempo de protrombina (TP), que se calcula como una relación entre el TP del paciente y un TP de control estandarizado. El tiempo en segundos, se mide el plasma para formar un coagulo. Los niveles de INR varían entre 2,0 y 3,0, los superiores a 4,9 se consideran valores críticos y aumenta el riesgo de hemorragia. (p.1)

Después de una cirugía dental, es habitual que el área sangre y luego se coagule. Dentro de 15 a 20 segundos aparece la hemostasia primaria, si el traumatismo de la pared vascular ha sido grave de 1 a 2 minutos; en los 3 a 6 minutos posteriores a la rotura de un vaso, este se rellena con un coagulo si el desgarró no fue demasiado grande. De 20 minutos a 1 hora, el coagulo se retrae cerrando el vaso (Cabrera, 2020). Cuando es irregular el sangrado se continua sin la formación de coágulos por más de 8 a 12 horas postcirugía (hemostasia secundaria), dando paso al proceso por el que se activa la cascada de la coagulación (Nagraj y otros, 2018).

Hemostáticos usados en odontología

Las medidas hemostáticas son un grupo de sustancias y técnicas usadas en el control de la hemorragia postoperatoria. En pacientes bajo terapia anticoagulante, sobre todo en aquellos en los que el tratamiento no se ha interrumpido, su uso ha sido eficaz para controlar el sangrado inminente y así reducir las complicaciones. Entre los agentes hemostáticos se destacan: ácido tranexámico, cera de hueso, celulosa oxidativa, pegamento de fibrina, sulfato de calcio, gelatina y esponjas de colágeno (Kaplovitch y Dounaevskaia, 2019; Crespo y otros, 2021).

Indicaciones farmacológicas

El uso de fármacos en el paciente anticoagulado debe ser cuidadoso considerando las interacciones medicamentosas y sus efectos secundarios (Bukovska y otros, 2019).

Tabla 2.

Fármacos recomendados en pacientes anticoagulados.

		Nombres	Dosis
Antimicrobianos en pacientes que toman antagonista de vitamina K	Medicamentos con bajos efectos en la síntesis de vitamina K	Amoxicilina	250-500mg/ cd 8h.
		Cefalexina	250-500mg/ cd 8h.
		Doxiclinina	100mg/ cd 12h
	Medicamentos con un mayor efecto en la síntesis de vitamina K	Amoxicilina más ácido clavulánico	500mg/125mg/ cd 8h
		Clindamicina	150-300mg/ cd 6h
	Medicamentos que inhiben el efecto de la warfarina y están contraindicados	Metrodinazol	500mg/ cd diaria
		Antibióticos macrólidos	250-500mg/ cd 3 días
		Antifúngicos azólicos	
	Antimicrobianos en pacientes que toman los nuevos anticoagulantes orales.	Se deberá evitar antifúngicos azólicos, claritromicina y eritromicina si el paciente está tomando edoxabán o dabigatrán.	
Los demás antimicrobianos puede ser recentados sin valoración de la coagulación.			
	Se aconseja el uso de acetaminofén u opioides en caso de necesitar terapia analgésica ya sea si el paciente está controlado con AVK o ACOD.		
	Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) están contraindicados en pacientes que reciben cualquier anticoagulante ya que su efecto		

	antiagregantes plaquetario aumenta significativamente el riesgo de hemorragia.
Analgésicos	Se debe realizar un monitoreo mediante la evolución de INR con el médico tratante por 2 a 4 días posteriores al inicio de la terapia farmacológica, si el paciente está usando AVK y si la medicación supera un día de duración debido a interacciones medicamentosas con los anticumarínicos.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Diferentes autores han descrito varias opciones para el manejo del paciente anticoagulado como: detener el tratamiento anticoagulante, solicitar el cambio por heparina, o mantenerlo y manejar hemostáticos durante el proceso quirúrgico. Sin embargo, las mejores evidencias indican mantener el tratamiento durante las intervenciones quirúrgicas orales menores, y que el odontólogo mantenga siempre en una adecuada interrelación con el área médica, sobre todo cuando el procedimiento quirúrgico sea mayor o el paciente ha desarrollado afectaciones que aumenten el nivel de hemorragia (Schmitt, Rusche, Clemm, Neukam y Buchbender, 2020; Raval y otros, 2017; Chahine, Khoudary y Nasr, 2019).

El INR constituye el estudio de laboratorio estándar para evaluar al paciente anticoagulado previo a una exodoncia, y sus cifras determinan la realización o no del proceder y la derivación del paciente al médico tratante. En pacientes que presentan daño renal no se puede ejecutar la intervención sin ser consultada con el equipo médico para descartar riesgos colaterales, por ello es importante escoger el momento adecuado para el proceso quirúrgico (Lababidi y otros, 2018; Chahine, Khoudary y Nasr, 2019). Además, también se recomienda modificar la terapia anticoagulante para alcanzar una concentración mínima, es decir 12 a 24 horas después de la última ingesta dependiendo de la dosis diaria. Si los medicamentos se toman por la mañana, deberá retrasarse hasta después de la exodoncia, en los casos que se mantiene 2 dosis al día se debe omitir una de ellas, de preferencia la nocturna, luego esta podrá ser administrada dentro de 6 a 8 horas

después si se logra una hemostasia completa (Dézsi, Dézsi y Dézsi, 2017; Samulak-Zielińska, Dembowska y Lizakowski, 2019).

Considerando estos elementos, es importante, además, el manejo integral del paciente como el efectivo control de la ansiedad y el dolor para reducir el aumento de la tensión arterial u otros problemas de salud que complicaría el proceder de la extracción. La técnica debe ser atraumática para que reduzca la posibilidad de sangramiento y complicaciones postoperatoria, además, se tendría que utilizar medidas hemostáticas adicionales como lo recomiendan diferentes autores (Dézsi, Dézsi y Dézsi, 2017; Kaplovitch y Dounaevskaia, 2019; Lu, Lin y Hsue, 2018).

Otro elemento importante según los autores Dézsi, Dézsi y Dézsi, (2017); Lababidi y otros, (2018); Samulak-Zielińska, Dembowska y Lizakowski, (2019), en el manejo del paciente anticoagulado lo constituyen las indicaciones postoperatorias, las cuales deben ser explicadas de manera comprensible, e incluye aspectos farmacológicos y no farmacológicos como la terapia física, dieta, higiene o el reposo físico, que contribuyen a reducir las complicaciones hemorrágicas

Recomendaciones para el manejo de pacientes anticoagulados en la clínica odontológica de la USGP:

1. Confección de una correcta historia clínica.
2. Estudio INR en la mañana de la exodoncia.
3. Si las cifras de INR están dentro del rango aceptado, proceder a realizar la exodoncia.
4. Si la cifra de INR está por encima del rango aceptado realizar interconsulta con el médico tratante del paciente para ajuste de dosis del anticoagulante.
5. Repetir INR y si está dentro del rango aceptado realizar la exodoncia.
6. Previo, durante y después de la exodoncia aplicar el protocolo para reducir la ansiedad en el paciente.
7. Utilizar anestesia con vasoconstrictor, a menos que exista una contraindicación documentada.
8. Realizar solo la extracción de un diente mediante una técnica atraumática.
9. Aplicar medidas hemostáticas adicionales.
10. Entregar por escrito y explicar con claridad las indicaciones postoperatorias.
11. Seguimiento estricto de la evolución del paciente.

Conclusión

El manejo de exodoncias simples en pacientes con terapia anticoagulante es un proceso que debe ser individualizado, de esta forma se obtiene mejores resultados y extracciones seguras sin complicaciones. Para la mayoría de tratamientos quirúrgicos se sugiere mantener la ingesta del antagonista de vitamina K, así como el anticoagulante oral directo. Se recomienda aplicar hemostáticos locales y prestar mayor atención al INR, conociendo su nivel normal, se ejecuta el tratamiento, caso contrario se suspende y se tendría que consultar con el equipo médico tratante del fármaco.

Referencias

1. Altiok, E., & Marx, N. (2018). Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*, 15 (46), 776-783. doi:10.3238/arztebl.2018.0776
2. Berton, F., Costantinides, F., Rizzo, R., Franco, A., Contarin, J., Stacchi, C., Maglione, M., Visintini, E, & Lenarda, R. D. (2019). Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple single tooth extraction? A prospective comparative study. *Clin Oral Investig*, 23 (8), 3183-3192. doi: 10.1007/s00784-018-2739-9
3. Bukovska, O., Gomez de Fiego, R., Garcia I., Mompell JL., Lara, J., Robles, D, & Moreno, P. (2019). Uso profiláctico e interacción de agentes antimicrobianos en procedimientos dentales invasivos: revision literaria. *Labor Dental Clinica*. Obtenido de <https://www.revistalabordentalclinica.com/wp-content/uploads/2019/06/Usoprofil%C3%A1ctico-e-interacci%C3%B3n-de-agentes.pdf>
4. Byon, W., Garonzik, S., Boyd, R. A., & Frost, C. E. (2019). Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*, 58 (10), 1265-1279. doi:10.1007/s40262-019-00775-z
5. Cabrera, L. B. (2020). Control de la hemostasia primaria y secundaria postexodoncia en pacientes con discrasias sanguíneas. *Universidad de Guayaquil*. Obtenido de <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/49819/1/3405CARRASCOlaura.pdf>

6. Cavallari, I., & Patti, G. (2018). Efficacy and safety of oral anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*, 19 (1), 67-71. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.8256
7. Ceresetto, J. M. (2016). Anticoagulantes orales directos y un cambio en el paradigma del monitoreo de la anticoagulación. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 50 (2), 181-192. Obtenido de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53549261003>
8. Chahine, J., Khoudary, M. N., & Nasr, S. (2019). Anticoagulation use prior common dental procedures: sustematic review. *Cardiology research and practice*, 1-13. doi:10.1155/2019/9308631
9. Charan, R., Hoaglin, D. C., McManus, D. D., Wang, V., Gore, J. M., Spencer, F. A., Pradhan, R., Tran, H., Yu, Hong., Goldberg, R. J. (2018). Efficacy and safety of direct oral anticoagulants approved for cardiovascular indications: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13 (5). doi:10.1371/journal.pone.0197583
10. Crespo, R., Herrera, M., Cremades, Q., Sánchez, L., Carreño, G., & Muñoz, A. (2021). Agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico. *ILAPHAR*. Obtenido de <https://www.revistadelaofil.org/agentes-hemostaticos-topicos-de-uso-quirurgico/>
11. Curto, A., Curto, D & Sanchez, J. (2017). Managing patients taking edoxaban in dentistry. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9 (2), 308-311. doi:10.4317/jced.53431
12. Dézsi, C. A., Dézsi, B. B., & Dézsi, A. D. (2017). Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. *Eur J Gen Pract*, 23 (1), 196-201. doi:10.1080/13814788.2017.1350645
13. Dubner, S. J., & Martinenghi, N. (2018). Edoxaban in Latin America. *J Am Coll Cardiol*, 72 (13), 1476-1477. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.038
14. Engelen, E. T., Schutgens, R. E., Bunschoten, E. P., Van Es, R. J., & Van Galen, K. (2018). Tratamiento antifibrinolítico para prevenir el sangrado oral en personas que toman anticoagulantes y se someten a cirugía oral menor o extracciones dentales. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7 (7). doi: 10.1002/14651858.CD012293.pub2

15. Febbo, A., Cheng, A., Stein, B., Goss, A., & Sambrook, P. (2016). Postoperative Bleeding Following Dental Extractions in Patients Anticoagulated With Warfarin. *J Oral Maxillofac Surg*, 74 (8), 1518-23. doi:10.1016/j.joms.2016.04.007
16. Ferro, J. M., Coutinho, J. M., Dentali, F., Kobayashi, A., Alasheev, A., Canhão, P., Karpov, D., Nagel, S., Posthuma, L., Roriz, J., Caria, J., Frassdorf, M., Huisman, H., Reilly, P., Diener, H. (2019). Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 76 (12), 1457–65. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2764
17. González Fernández, F., Álvarez Sirvent, A., Torres García, J., & Hernández-Gil, I. (2016). Novel Oral Anticoagulants; Dental Impact. *Cient.Dent*, 13 (2), 59. Obtenido de https://www.researchgate.net/profile/Francisco-Tresguerres-2/publication/328316424_Nuevos_anticoagulantes_orales_repercusion_odontologica/links/5bc60d0d299bf17a1c55bb9d/Nuevos-anticoagulantes-orales-repercusion-odontologica.pdf
18. Gutierrez, M. F., & Mella, P. O. (2016). *Revista Facultad de Odontologia Univiversidad Antioquia*, 27 (2), 389-403. Obtenido de <https://revistas.udea.edu.co/index.php/odont/article/view/16368/20780578>
19. Helin, T., Lotta, J.-K., Heidi, A., Mikko, N., Arto, O., & Riitta, L. (2019). Warfarin dose requirement in patients having severe thrombosis or thrombophilia. *Br J Clin Pharmacol*, 85 (8), 1684-1691. doi:10.1111/bcp.13948.
20. Kaplovitch, E., & Dounaevskaia, V. (2019). Tratamiento en la práctica odontológica del paciente que recibe terapia anticoagulante. *Contribuciones Originales Terapia De Anticoagulación*, 150 (7), 602-608. doi:10.1016/j.adaaj.2019.02.011
21. Karimi, S., Farré-Lladós, J., Mir, E., Escolar, G., & Casals-Terré, J. (2019). Hemostasis-On-a-Chip: Impedance Spectroscopy Meets Microfluidics for Hemostasis Evaluation. *Micromachines (Basel)*, 10 (8), 534. doi:10.3390/mi10080534

22. Kaye, J. B., Schultz, L. E., Steiner, H. E., Kittles, R. A., Cavallari, L. H., & Karnes, J. H. (2017). Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy. Farmacoterapia*, 37 (9), 1150-1163. doi: 10.1002/phar.1982
23. Lababidi, E., Breik, O., Savage, J., Engelbrecht, H., Kumar, R., & Crossley, C. (2018). Assessing an oral surgery specific protocol for patients on oral anticoagulants; a retrospective controlled cohort study. *International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 47 (7), 940- 946. doi: 10.1016/j.ijom.2018.03.009
24. Loo, S. Y., Dell'Aniello, S., Huiart, L., & Renoux, C. (2017). Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*, 83 (9), 2096-2106. doi:10.1111/bcp.13299
25. Loría, D. S., Masís, C. V., Calderón, D. S., Saviano, J. A., & Sánchez, E. S. (2019). Manejo anticoagulante del paciente con fibrilación auricular. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina*, 9 (4), 8-13. Obtenido de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/39352/40001>
26. Lu, S.-Y., Lin, L.-H., & Hsue, S.-S. (2018). Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. *J Formos Med Assoc*, 117 (11), 979-986. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.019
27. Manolopoulos, V. G., & Ragia, G. (2019). Pharmacogenomics of anticoagulation therapy: the last 10 years. *Pharmacogenomics*, 20 (16), 1113-1117. doi:10.2217/pgs-2019-0149
28. Miranda, M., Martínez, L., Franco, R., Forte, V., Jr, A. B., & Bollero, P. (2016). Differences between warfarin and new oral anticoagulants in dental clinical practice. *Oral Implantol (Rome)*, 9 (3), 151-156. doi:10.11138/orl/2016.9.3.151
29. Nagraj, S. K., Prashanti, E., Aggarwal, H., Lingappa, A., Muthu, M. S., Krishanappa, S. K., & Hassan, H. (2018). Interventions for treating post-extraction bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (3). doi:10.1002/14651858.CD011930.pub3
30. Nikolakopoulos, I., & Spyropoulos, A. C. (2020). Heparin Bridging Therapy for Patients on Chronic Oral Anticoagulants in Periprocedural Settings. *Semin Thromb Hemost*, 46 (1), 26-31. doi:10.1055/s-0039-1696945

31. Poulakos, M., Walker, J. N., Baig, U., & Tosin, D. (2017). Edoxaban: A direct oral anticoagulant. *Am J Health Syst Pharm*, 74 (3), 117-129. doi:10.2146/ajhp150821
32. Raval, A. N., Cigarroa, J. E., Chung, M. K., Díaz-Sandoval, L. J., Diercks, D., Piccini, J. P., Jung, H., Washam, J., Welch, B., Zazulia, A., Collins, S. P. (2017). Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 135 (10), 604-633. doi:10.1161/CIR.0000000000000477
33. Rodríguez García, L. P. (2017). Manejo Odontológico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Repositorio Institucional Universidad Inca Garcilaso de la Vega*. Obtenido de <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/2071>
34. Russell, H., García, D., & Vazquez, S. (2019). Biology of warfarin and modulators of INR control. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/biology-of-warfarin-and-modulators-of-inr-control?search=Biology%20of%20warfarin%20and%20modulators%20of%20INR%20control.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
35. Sáez-Peñataro, J., Avendaño-Solá, C., & González-Juanatey, J. (2016). Clinical considerations on the posology of direct oral anticoagulants. *Rev Clin Esp*, 216 (7), 384-392. doi:10.1016/j.rce.2016.04.010
36. Sambrook, P., & Goss, A. (2018). Contemporary exodontia. *Aust Dent J*, 63 (1), 11-S18. doi:10.1111/adj.12586
37. Samulak-Zielińska, R., Dembowska, E., & Lizakowski, P. (2019). Dental treatment of post-myocardial infarction patients: A review of the literature. *Dent Med Probl*, 56 (3), 291-298. doi:10.17219/dmp/109232
38. Santos, L. d., Brito, R. L., & Ferreira, L. C. (2018). Avaliação do nível de conhecimento de cirurgiões-dentistas e graduandos em Odontologia quanto ao manejo de indivíduos em uso de anticoagulantes orais. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47 (5). doi:10.1590/1807-2577.09718

39. Schmitt, C., Rusche, B., Clemm, R., Neukam, F., & Buchbender, M. (2020). Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clin Oral Investig*, 24 (8), 2653-2662. doi:10.1007/s00784-019-03124-3
40. Shikdar, S., Vashisht, R., & Bhattacharya, P. T. (2020). International Normalized Ratio (INR). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939529/>
41. Staerk, L., TA, G., GYH, Lip., B, Ozenne., AN, Bonde., M, Lamberts., . . . JB., Olesen. (2018). Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Intern Med*, 283 (1), 45-55. doi:10.1111/joim.12683
42. Wahl, M. J. (2018). The mythology of anticoagulation therapy interruption for dental surgery. *J Am Dent Assoc*, 149 (1), 1-10. doi:10.1016/j.adaj.2017.09.054
43. Yagyuu, T., Kawakami, M., Ueyama, Y., Imada, M., Kurihara, M., Matsusue, Y., Kirita, T. (2017). Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 7 (8). doi:10.1136/bmjopen-2017-015952
44. Yanelli, V. N., & Olga Silvia, P. B. (2016). Adherencia terapéutica a los anticoagulantes orales y su importancia en la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*, 17 (1). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372016000100008
45. Yang, S., Shi, Q., Liu, J., Li, J., & Xu, J. (2016). Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health*, 16 (1), 81. doi: 10.1186/s12903-016-0278-9