



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



González Fernández-Tresguerres, Francisco
Especialista en Medicina Oral y alumno del Máster en Cirugía Oral e Implantología. DDS. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense, Madrid, España.

Álvarez Sirvent, Alejandra
Especialista en Medicina Oral. DDS. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense, Madrid, España.

Torres García-Denche, Jesús
Profesor Asociado. DDS. PhD. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense, Madrid, España.

Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, Isabel
Profesor Contratado Doctor Interino. MD. PhD. DDS. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense, Madrid, España.

Indexada en / Indexed in:
- IME
- IBECS
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:
Francisco González
Fernández-Tresguerres
Dpto. de Medicina y Cirugía Bucofacial
Facultad de Odontología. UCM
28040 Madrid
franglezfdz92@gmail.com
Tel.: 639 968 216

Fecha de recepción: 25 de abril de 2016.
Fecha de aceptación para su publicación:
13 de junio de 2016.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: REPERCUSIÓN ODONTOLÓGICA

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: 139-148

RESUMEN

Durante los últimos años se está incrementando el número de pacientes con problemas cardiovasculares que acuden a la consulta odontológica. Las patologías cardiovasculares más prevalentes son: la hipertensión, la cardiopatía isquémica y las arritmias, siendo la fibrilación auricular (FA) la arritmia más frecuente. Uno de los pilares fundamentales de la atención médica en los pacientes con FA es la prevención del ictus de origen tromboembólico, por su gravedad y su potencial prevención mediante fármacos anticoagulantes.

Los dicumarínicos han sido los anticoagulantes más usados durante los últimos 50 años, sin embargo, la llegada de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs), avalados mediante ensayos clínicos en más de 50.000 pacientes, ha supuesto una revolución en la terapéutica cardiovascular, que está cambiando las recomendaciones de las guías internacionales de práctica clínica para el tratamiento de la FA. Por ello, la terapia anticoagulante con los NACOs, supone actualmente un reto en la actitud terapéutica de los odontólogos y deberíamos familiarizarnos con su protocolo de manejo, pues aún siendo fármacos muy seguros podrían complicar una situación hemorrágica, ya que no tienen antídoto (excepto el Dabigatran).

El propósito de esta revisión es realizar una puesta al día acerca de los nuevos anticoagulantes orales y su repercusión en el tratamiento odontológico.

Se revisan los fármacos Dabigatran, Rivaroxaban y Apixaban, sus propiedades farmacológicas, sus indicaciones y contraindicaciones, así como el protocolo a seguir ante una intervención que produzca sangrado en la cavidad oral.

NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS: DENTAL IMPACT

ABSTRACT

During the last years, cardiovascular patients who come to the dental office are increasing. The more prevalent cardiovascular pathologies are: hypertension, ischemic heart disease and rhythm alterations. Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia.

One of the most important bases in the medical attention in atrial fibrillation patients is the thromboembolic stroke prophylaxis, due to its importance and its potential prevention through anticoagulant drugs.

The dicumarinics have been the most used anticoagulant drugs during the last 50 years, in order to prevent the embolism events. However, the arrival of novel oral anticoagulants (in English named "direct oral anticoagulants" or DOAC), warranted by clinical trials that involved more than 50.000 patients, has caused a revolution in the cardiovascular therapy; thus, the international guides recommendations for the atrial fibrillation treatment are changing.

Therefore, the anticoagulant therapy with the DOAC constitutes a challenge in the dentist's therapeutic attitude, and we would become familiar with its management protocol. They are safety drugs, although they could complicate a hemorrhagic situation, because they have no antidote (except Dabigatran).

The objective of this review is to perform an update about the DOAC and its repercussion on the odontological treatment.

Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban are reviewed, and also their pharmacologic properties, indications and contraindications, highlighting the protocol to follow in a potential hemorrhagic surgical procedure in the oral cavity.

PALABRAS CLAVE

Nuevos anticoagulantes orales; Riesgo trombótico; Riesgo hemorrágico; Cirugía oral; Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban.

KEY WORDS

Direct oral anticoagulants; Thrombotic risk; Hemorrhagic risk; Oral surgery; Dabigatran; Ribaroxaban; Apixaban.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se está incrementando el número de pacientes con problemas cardiovasculares que acuden a la consulta odontológica, ya que tienen una buena calidad de vida y podrían ser subsidiarios de cualquier tipo de tratamiento odontológico incluido el quirúrgico. La mayoría de estos pacientes han sufrido anginas, infartos o ictus, o poseen enfermedades crónicas como la hipertensión arterial (HTA) o la fibrilación auricular (FA) y toman diariamente fármacos antihipertensivos, antiagregantes o anticoagulantes (ACOs).

El acenocumarol (Sintrom®) es un fármaco que pertenece a la categoría de antagonistas de la vitamina K (AVK), y se ha utilizado durante más de 50 años para prevenir la embolia cerebral en pacientes con fibrilación auricular; sin embargo, tiene un inicio de acción tardío y un margen terapéutico pequeño, pues las dosis pequeñas no evitan los trombos y las dosis grandes producen hemorragias, por lo que necesita estrictos controles mensuales para el ajuste de la dosis. Asimismo, tiene muchas interacciones: dietéticas (vegetales verdes...), farmacológicas (antibióticos, antifúngicos) e incluso con enfermedades virales (gripe, catarro...). Más de 700.000 personas toman Sintrom® en España, y la mayoría son mayores de 70 años. Esto supone un alto coste para el sistema de salud sanitario, no por el propio acenocumarol, que es barato, sino por los controles mensuales obligados.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales (NACOs) que están empezando a sustituir al Sintrom®, ya que no presentan variaciones, tienen pocas interacciones y no precisan controles analíticos. Su eficacia viene avalada a través de ensayos clínicos realizados con la colaboración de más de 50.000 personas. A medida que aparecen nuevos ensayos clínicos, aumentan las indicaciones para estos nuevos fármacos, dado que son tan efectivos como el acenocumarol para prevenir los trombos pero más seguros en cuanto al riesgo de sangrado, que es el principal problema de los fármacos anticoagulantes. La producción de hemorragias, sobre todo a nivel intracraneal, que es indicativa de la seguridad del fármaco, es menor con los NACOs¹.

FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)

La fibrilación auricular es la arritmia más prevalente. En España más de un millón de personas la presentan (1-2%) y se estima que más de un 8% de la población española mayor de 60 años la padece. Una consecuencia importante de la FA es que la presencia de la misma multiplica por 5 el riesgo de padecer un

ictus, es decir, 1 de cada 5 ictus se debe a esta arritmia¹. Además el ictus debido a la FA es tromboembólico y es más grave que los ictus isquémicos, pudiendo tener consecuencias fatales en ambos sexos, desde una discapacidad más o menos importante, hasta la muerte. Además, la mitad de los ictus suelen ser recurrentes, ya que cuando se tiene un ictus se tiene mayor predisposición a tener otro, es decir, es un factor de riesgo. Por ello, en muchos hospitales españoles existe el llamado "código ictus", que consiste en la activación de un servicio de emergencias con atención especializada, para tratar el ictus en los primeros minutos y así poder prevenir las fatales consecuencias que pueden derivarse del mismo.

Sin embargo, el riesgo de ictus ha dejado de ser un evento imprevisible, ya que actualmente existen herramientas para predecir el riesgo de ictus en pacientes con FA¹. Desde el año 2001 existe el criterio CHADS2 de estratificación del riesgo (Tabla 1), que sirve para clasificar de manera general a toda la población. En esta escala se puntúan los factores de riesgo: insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), Hipertensión Arterial (HTA), edad superior a 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT); en esta escala 0 sería bajo riesgo, 1 sería riesgo moderado, y más de 1 riesgo alto. El bajo riesgo o no se trata o se trata con antiagregantes, el moderado requiere tratamiento antiagregante o anticoagulante y el riesgo alto requiere siempre tratamiento con anticoagulantes orales¹. Recientemente se ha modificado el criterio CHADS2 para poder discriminar mejor poblaciones de riesgo bajo y moderado (CHADS2 0 o 1). Así en 2010 surgió un nuevo criterio denominado CHA2DS2-VASc (Tabla 2) en el que se añaden tres factores más: el sexo femenino, la edad de 65 a 74 años y eventos vasculares (Infarto de Miocardio -IAM- o arteriopatía periférica) contando cada uno 1 punto. La edad mayor de 74 son 2 puntos, siendo el máximo de puntuación 9. En esta escala 0 es riesgo bajo, 1 es riesgo intermedio y ≥ 2 riesgo alto. Cuando el riesgo es ≥ 1 se trata con anticoagulantes¹.

Otro criterio importante a tener en cuenta es el riesgo de sangrado en pacientes con FA que reciben anticoagulantes, que se mide mediante la escala HAS-BLED (Tabla 3). Se consideran factores de riesgo de sangrado la HTA no controlada, alteración de la función renal y/o hepática, historia de ictus, antecedentes de sangrado, International Normalized Ratio (INR) lábil, edad mayor o igual a 65 años y consumo de fármacos o alcohol. En esta escala 0 se considera riesgo bajo, 1-2 riesgo medio y ≥ 3 riesgo alto. Una puntuación ≥ 3 indica alto riesgo de sangrado, por lo que el paciente deberá tener vigilancia estrecha con cualquier tratamiento antiagregante o anticoagulante¹.

Tabla 1. estratificación del riesgo de ictus (Escala CHADS₂)

CHADS ₂	CRITERIOS	PUNTOS
C (insuficiencia cardiaca congestiva)	Historia reciente de ICC	1
H (hipertensión)	HTA	1
A (edad)	Edad > 75 años	1
D (diabetes)	Historia de diabetes mellitus	1
S ₂ (ataque)	Historia de ictus / AIT (puntuación doble)	2
Puntuación máxima		6

0: Riesgo bajo. No se trata o se trata con antiagregantes.

1: Riesgo medio. Se trata con antiagregantes o anticoagulantes orales.

Mayor o igual a 2: Riesgo alto. Se trata con anticoagulantes orales.

Tabla 2. estratificación del riesgo de ictus (Escala CHA₂DS₂-VAS_C)

CHA ₂ DS ₂ -VAS _C	CRITERIOS	PUNTOS
C (insuficiencia cardiaca congestiva)	ICC	1
H (hipertensión)	Hipertensión	1
A ₂ (edad)	Edad >75	2
D (diabetes)	Diabetes mellitus	1
S ₂ (ataque)	Antecedentes de embolia o AIT	2
V (enfermedad vascular)	Enfermedad vascular (IAM o periférica)	6
A (edad)	Edad 65 - 74 años	1
SC (sexo)	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9

0: Riesgo bajo. No se trata o se trata con antiagregantes.

1: Riesgo medio. Se trata con anticoagulantes orales.

Mayor o igual a 2: Riesgo alto. Se trata con anticoagulantes orales.

NACOs

Los nuevos anticoagulantes orales han surgido como sustitutos de los dicumarínicos, porque tienen un índice terapéutico mayor, tienen pocas interacciones y no necesitan controles mensuales para el ajuste de la dosis, pues se administran a dosis fijas. El mecanismo de acción de los NACOs es diferente al del acenocumarol (Sintrom®) o warfarina (Aldocumar®), que son fármacos antivitaminas K (AVK), e inhiben la síntesis en el hígado de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Los NACOs son inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) o del factor Xa (Rivaroxaban y Apixaban)²⁻⁴. Se ha demostrado su eficacia a través de varios ensayos clínicos.

Tabla 3. estratificación del riesgo de sangrado (Escala HAS-BLED)

FACTOR DE RIESGO	DESCRIPCIÓN	PUNTOS
H (hipertensión)	Hipertensión no controlada (presión arterial sistólica = 160 mm HG)	1
A (alteración de la función renal y hepática)	Insuficiencia renal o insuficiencia hepática	1 por patología (1 ó 2)
S (ataque)	Historia previa de ictus	1
B (sangrado)	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado	1
L (INR lábil)	INR inestable/alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E (anciano)	Edad ≥65 años.	1
D (drogas y/o alcohol)	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, copidogrel) y/o ingesta de = 8 bebidas alcohólicas a la semana	1 por cada uno (1 ó 2)
Puntuación máxima		9

0: Bajo riesgo. 1-2: Riesgo Medio 3: Riesgo alto

Una puntuación mayor o igual a 3 indica alto riesgo de sangrado, por lo que el paciente deberá tener vigilancia estrecha con cualquier tratamiento antiagregante o anticoagulante.

En el estudio RE-LY⁵, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, realizado con la participación de más de 18.000 pacientes con FA no valvular, se comparó el dabigatran (a dosis de 110 mg/12 h y 150 mg/12 h) frente a la warfarina (con dosis ajustada para que el 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 dabigatran 150 mg se asoció a una menor tasa de ictus que la warfarina. Las hemorragias mayores fueron significativamente menores con el dabigatran de 110 mg. Sin embargo, el porcentaje de abandono del tratamiento con dabigatran fue mayor, debido a la aparición de dispepsia.

En el estudio ROCKET AF⁶, llevado a cabo en más de 14.000 pacientes con FA no valvular, se estudió el rivaroxaban (20 mg/ día) versus la warfarina. Se concluyó que el rivaroxaban era no inferior a la warfarina en la prevención de ictus o embolismo, pero sin diferencias en el riesgo de sangrado.

En el estudio ARISTOTLE⁷ realizado con la colaboración de más de 18.000 pacientes con FA no valvular, se comparó el apixaban (5 mg/12 h) versus la warfarina (a la dosis adecuada para que INR estuviera entre 2 y 3). Los resultados mostraron que el apixaban era superior a la warfarina en la prevención del ictus tromboembólico, causaba menos sangrado y la mortalidad anual era menor.

Por todo ello, los NACOs están empezando a sustituir paulatinamente al Sintrom®.

Las indicaciones actuales de los NACOs, según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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 el dabigatran).

En general las contraindicaciones de los NACOs¹ son:

- Pacientes con prótesis valvulares cardíacas (en los que es mejor el uso de AVK).
- Pacientes con FA que además tengan un stent (se tratan con acenocumarol y además doble antiagregación con ácido acetil salicílico-Adiro® y clopidogrel-Plavix®).
- 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, neoplasias, etc.).

Dabigatran (Pradaxa®) es un inhibidor directo de la trombina (factor IIa de la coagulación). Se ingiere como un profármaco (etexilato de dabigatran), que se transforma por las esterasas plasmáticas y hepáticas en dabigatran. Es un inhibidor competitivo y reversible de la trombina, inhibiendo el paso de fibrinógeno a fibrina y por tanto inhibiendo la formación de trombos. Se ha demostrado que inhibe la trombina libre, la trombina unida a la fibrina y la agregación plaquetaria inducida por la trombina³. Se absorbe por vía oral aunque su biodisponibilidad es de un 5-6%. Inicia su efecto a 1-1,5 horas y tiene una vida media de 12 a 18 horas⁴ (Tabla 4). Se elimina sin cambios vía renal en un 80%, por lo que los pacientes con una insuficiencia renal muy grave, con un aclaramiento de creatinina de menos de 15 ml/min no deben usarlo⁸. No se metaboliza en el hígado ni es sustrato del citocromo P450; es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) por lo que los inhibidores de la P-gp como amiodarona podrían incrementar su efecto. Sólo el 30% se une a proteínas plasmáticas, por lo que en caso de sobredosis o de hemorragia, la hemodiálisis puede favorecer su eliminación, al tener un 70% de fracción libre^{3,9}.

Para evaluar el riesgo de hemorragia del dabigatran el tiempo de protrombina (TP) y el INR no son válidos. El tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPa) proporciona una me-

dicación cualitativa pero no cuantitativa, pero podría ser útil para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoagulante. Un TTPa 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 y cols.¹⁰ realizaron un estudio para comprobar la eficacia de diferentes métodos para medir las concentraciones plasmáticas de dabigatran y concluyeron que los más específicos y sensibles son el Hemoclot y el tiempo de ecarina (TE). El Hemoclot es una variante del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrado específicamente para dabigatran. Es el test que identifica a los pacientes con mayor riesgo hemorrágico de forma más precisa, sensible y específica. Si este tiempo es mayor de 60 segundos se asocia a un mayor riesgo de sangrado. Se realiza de forma no rutinaria, sólo ante sangrado grave o cirugía urgente. El tiempo de ecarina (TE) transforma la protrombina en meizotrombina, un precursor lábil de la trombina. Ambos compuestos son inhibidos por dabigatran, prolongando el tiempo de coagulación. Existe una correlación lineal entre la prolongación del TE y la concentración de dabigatran. No es influenciado por heparina, siendo probablemente la prueba más precisa, pero es costoso y no está disponible en muchos laboratorios¹⁰.

En julio de 2015 se desarrolló un antídoto para el dabigatran, llamado Idarucizumab¹¹. Es el único NACO que tiene antídoto. El resto están siendo estudiados en ensayos clínicos en fase II¹¹.

También debemos conocer las interacciones farmacológicas. Los inhibidores de la gp-P (amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina) aumentan la concentración plasmática de dabigatran, los inductores de la gp-P (rifampicina, carbamacepina o fenitoína) la disminuyen. También interfiere con otros fármacos que afectan a la gp-P (ritonavir, inhibidores de la proteasa) y con otros anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (acenocumarol, heparina, AAS, clopidogrel)^{5,12}.

El efecto secundario más frecuente del dabigatran es la dispepsia.

Rivaroxaban (Xarelto®) es un inhibidor directo y reversible del factor Xa, interrumpiendo la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación. Su efecto se inicia entre 30 y 180 minutos y su vida media es de 7 a 9 horas (11 en ancianos)³. Se une a proteínas en un 95%, por lo que la hemodiálisis no contribuye a su eliminación (Tabla 4). El 50% del fármaco se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 y el resto se elimina vía renal sin cambios, por lo que en los pacientes con una insuficiencia renal muy grave, con un aclaramiento de creatinina de menos de 15 ml/min, no se debería usar¹³. En España existe desde el año 2012.

La dosis habitual son 20 mg al día, 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 mg¹⁴.

El INR no sirve para medir la actividad anticoagulante del rivaroxaban. Sin embargo, se puede emplear el tiempo de

protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Se requieren curvas de calibración específicas. El TE y el tiempo de trombina (TT) no son útiles porque no se afecta a la trombina. Como nueva prueba se encuentra el Heptest, que mide la actividad anti-Xa. Es un método adecuado, pero costoso. Métodos cromogénicos de medición de actividad anti-Xa podrían resultar útiles en situaciones de cirugía de urgencia¹⁵.

Sus interacciones farmacológicas son: fármacos que interaccionan con el citocromo P450 (antimicóticos azólicos como Ketoconazol, e inhibidores de la proteasa del VIH como Ritonavir). El rivaroxaban también interacciona con otros anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los inhibidores de del citocromo P450 y de gp-P (antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa) aumentan su concentración en

sangre, y los inductores del citocromo P450 (rifampicina) reducen esta concentración⁶.

El efecto secundario más frecuente de este fármaco es la aparición de náuseas, y de forma poco frecuente artralgas, edemas, erupción cutánea, prurito, mareo, malestar general o astenia, todos de carácter leve. Los episodios hemorrágicos en mucosas y la anemia son las reacciones adversas más frecuentes. Los episodios hemorrágicos corresponden sobre todo a epistaxis, hemorragia gingival, gastrointestinal o genitourinaria¹⁶.

Apixaban (Eliquis®) es un inhibidor directo y reversible del factor Xa. La biodisponibilidad oral es del 66%, su efecto tarda entre 30 y 120 minutos y su vida media es de 8 a 15 horas. Se une extensamente a las proteínas plásmáticas,

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS NACO_s

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Pico de concentración plasmática (hrs)	1 - 1.5	2 - 4	3 - 4
Tiempo para alcanzar la concentración máxima (hrs)	2	3	3
Vida media en plasma (hrs)	12 - 18	7 - 9 (11 en ancianos)	8 - 15
Unión a proteínas	30 - 35%	90 - 95%	87 - 90%
Excreción	Renal (80%)	Renal (66%)	Renal (25 - 30%)
Biodisponibilidad	6%	80%	60%
Eliminación de diálisis	SÍ	NO	NO
Metabolismo VCYP	NO	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4
Transporte GP-P	SÍ	SÍ	SÍ
Factores de coagulación inhibidos	Ila (inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina)	Xa	Xa
Posología	110 mg / 12 h. ó 150 mg / 12 h.	20 mg / día	2.5 mg / 12 h.
Indicaciones	- Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. - Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular.	- Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. - Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (EP) y prevención de sus recurrencias.	- Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. - Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar y prevención de sus recurrencias.
Interacciones farmacológicas	- Contraindicados: dronedarona, ketoconazol, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus. - Precaución con: rifampicina, fenitoína, carbamacepina y hierba de San Juan.	- Contraindicados: antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH. - Precaución con: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina y hierba de San Juan.	- Contraindicados: antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH. - Precaución con: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina y hierba de San Juan.

por lo que tampoco es dializable. Se metaboliza en un 30% en el hígado a través del citocromo P450 y se elimina vía fecal en un 70% y vía renal en el 30% restante¹⁷, pero también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (Tabla 4).

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 o de la EP, en el cual la dosis inicial es de 20 mg al día durante los siete primeros días, luego se reduce a 10 mg^{7,14}.

Su principal interacción farmacológica es con otros medicamentos que afectan a la hemostasia, como anticoagulantes o antiagregantes, y también AINEs. Pero también interactúa con los inhibidores del citocromo P450 y de gp-P (antimicóticos azólicos e inhibidores de la proteasa) que aumentan la concentración plasmática de apixaban y los inductores del citocromo P450 y gp-P (fenitoína, carbamecina, fenobarbital) que reducen su concentración en plasma¹⁷.

REPERCUSIÓN EN EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO. PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN

Durante los últimos años había existido una gran controversia respecto a los pacientes que estaban tomando acenocumarol y tenían que someterse a un tratamiento odontológico que implicara sangrado. De las pautas sustitutivas iniciales, retirando el Sintrom® y reemplazando por heparina de bajo peso molecular (HBPM) se pasó a una pauta sin retirada del fármaco, ajustando la dosis para que el INR estuviera entre 2 y 3 y se pudiera realizar el acto quirúrgico sólo con medidas hemostáticas locales.

Con la llegada de los NACOs, los odontólogos tenemos que estar preparados para saber cómo actuar para evitar el sangrado de estos pacientes, pero sin provocar un accidente tromboembólico. El manejo por parte del odontólogo de los pacientes que toman NACOs requiere tomar decisiones, por lo que los profesionales debemos estar familiarizados con las indicaciones y contraindicaciones de estos anticoagulantes, para evitar tanto el sangrado (que no suele ser importante), como la aparición de un accidente tromboembólico por suspender el tratamiento anticoagulante (de mayor repercusión para la calidad de vida del paciente)¹⁸.

Al no existir un control estandarizado para evaluar el riesgo de sangrado en estos pacientes, ni un antagonista en el caso de hemorragia, excepto para el dabigatrán, el manejo de estos pacientes puede ser un desafío para el odontólogo.

En los casos de alto riesgo tromboembólico, se debe consultar la planificación del tratamiento dental con el cardiólogo del paciente. Antes de realizar cualquier tratamiento en la clínica dental se debe realizar una exhaustiva historia clínica, incluyendo enfermedades subyacentes, antecedentes personales y familiares, fármacos y alergias, etc.

Se deben considerar tres aspectos a la hora de planificar la pauta en estos pacientes¹⁸:

- Tipo de tratamiento dental y medida del posible sangrado asociado. En un paciente sano, el riesgo de sangrado se relaciona únicamente con la complejidad del tratamiento.
- Antecedentes médicos (riesgo de hemorragia versus riesgo de tromboembolismo)
- Disponibilidad de medidas hemostáticas locales y sistémicas¹⁹

En general, las intervenciones quirúrgicas de la cavidad oral suelen ser consideradas por los médicos hospitalarios como de bajo riesgo de sangrado. Ejemplos de procedimientos que conllevan sangrado son las extracciones, raspado y alisado radicular, toma de biopsias (en especial de zonas inflamadas o vasculares), injertos periodontales, técnicas de colocación de implantes o técnicas regenerativas. También hay que tener en cuenta otros factores tales como el número de dientes afectados, el número de implantes colocados, traumatismos en el tejido blando, el nivel de invasión, la severidad de la inflamación local, etc. Todos se deben integrar en una evaluación general para el riesgo de hemorragia²⁰.

Cuando el procedimiento dental conlleva un bajo riesgo de hemorragia, no es necesario modificar la pauta del NACO. Se consideran actos quirúrgicos simples en odontología las exodoncias de hasta 3 dientes, los raspados y alisados radiculares y las cirugías para la colocación de 3 implantes o menos. Se consideran actos quirúrgicos complejos la realización de más de 3 extracciones, o la colocación de más de 3 implantes, los injertos de tejido óseo y de tejido conectivo, las elevaciones de seno y de fosas nasales, así como otras técnicas de regeneración ósea (split crest, distracción ósea, Khoury, etc). Previamente a la cirugía se recomienda eliminar la inflamación e irritación de los tejidos de la cavidad oral a fin de evitar una mayor tendencia al sangrado (raspado y alisado radicular, técnicas de higiene oral, recomendar colutorios antisépticos los días previos, etc.)^{21,22}.

La evaluación de los antecedentes médicos debería centrarse en los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (insuficiencia renal, daño hepático o toma de fármacos que aumentan el sangrado, como los antiagregantes o corticoides) o aumentar el riesgo de tromboembolismo. Ambos factores se pueden medir mediante las escalas HAS-BLED y CHA2DS2-VASc, respectivamente. Si el paciente presenta alto riesgo de padecer tromboembolismo, no se puede interrumpir la terapia anticoagulante. En tales casos puede ser necesario aplazar el procedimiento y planificarlo de nuevo, o realizar el tratamiento sin suspender el NACO²¹ (Tabla 5).

En resumen, frente a un paciente que toma NACOs y al que se le va a realizar un tratamiento dental con riesgo de sangrado existen 3 opciones²¹ (Figura):

- 1- Tratar al paciente mientras continúa con la terapia anticoagulante.

Tabla 5. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN en cirugía oral en función DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO (CHA₂DS₂-VAS_C) Y DE SANGRADO (HAS-BLED)

Riesgo hemorrágico (HAS-BLED)						
	ALTO (=3)		MEDIO (1-2)		BAJO (0)	
	Cirugía compleja	Cirugía simple	Cirugía compleja	Cirugía simple	Cirugía compleja	Cirugía simple
Riesgo trombótico (CHA ₂ -DS ₂ -VAS _C)	ALTO (=2)	Posponer la cirugía	Posponer la cirugía	Realizar la cirugía en el momento más tardío tras la última toma	Mantener el NACO	Mantener el NACO
	MEDIO (1)	Suspender 1 dosis del NACO	Suspender 1 dosis del NACO	Suspender 1 dosis del NACO	Aplazar la dosis diaria o realizar la cirugía en el momento más tardío tras la última toma	Aplazar la dosis diaria o realizar la cirugía en el momento más tardío tras la última toma
	BAJO (1)	Suspender 24 - 48 h.	Suspender 24 - 48 h.	Suspender 24 - 48 h.	Suspender 1 dosis del NACO	Suspender 1 dosis del NACO

2- Posponer la toma de la dosis diaria a después de realizar el procedimiento o suspender una dosis (en especial en aquellos que requieren dos tomas diarias). Otro enfoque válido sería realizar el tratamiento dental en el momento más tardío desde la última toma del NACO.

3- Interrumpir la toma del NACO de forma temporal, generalmente el día antes y el mismo día de la cirugía (24-48h).

Las dos últimas opciones reducirán los niveles del NACO en sangre pero no de forma total, por lo que el riesgo de sangrado sigue existiendo. A pesar de que para procedimientos quirúrgicos hospitalarios se recomienda la suspensión del NACO por un período de tiempo más largo (generalmente tres días antes y el día de la cirugía), se cree que la mayoría de los tratamientos dentales se pueden realizar de forma segura con una interrupción mínima en la toma del NACO. En general, la tendencia debe ser a cambiar la pauta y la dosis lo mínimo necesario y, en opinión de muchos autores, la segunda opción es la que mejor se adapta a este objetivo. Aún así, las decisiones se deben tomar de forma individual en función del paciente²¹.

Como consideraciones especiales en estos pacientes, se deben disponer medidas hemostáticas locales (ácido tranexámico, esponjas hemostáticas, celulosa oxidada, colutorios antifibrinolíticos, etc) para aplicarlas cuando sea necesario. En los últimos años también disponemos del quitosán (Hemcon®), que es un polisacárido que aunque no interviene a nivel de la coagulación, produce una agregación de hematíes a nivel local y es muy útil para cohibir hemorragias en situaciones de urgencia. Asimismo, se debe intentar que los pro-

cedimientos sean lo más atraumáticos posible, hay que conseguir un buen cierre primario y debemos mantener al paciente en observación en la consulta después de la cirugía hasta lograr una adecuada hemostasia, aproximadamente tras unos 45-60 minutos. En el caso de haber suspendido el anticoagulante hay que asegurarse de que no se produce un sangrado tardío antes de reanudar la terapia anticoagulante, que suele ser al día siguiente de la cirugía¹⁷.

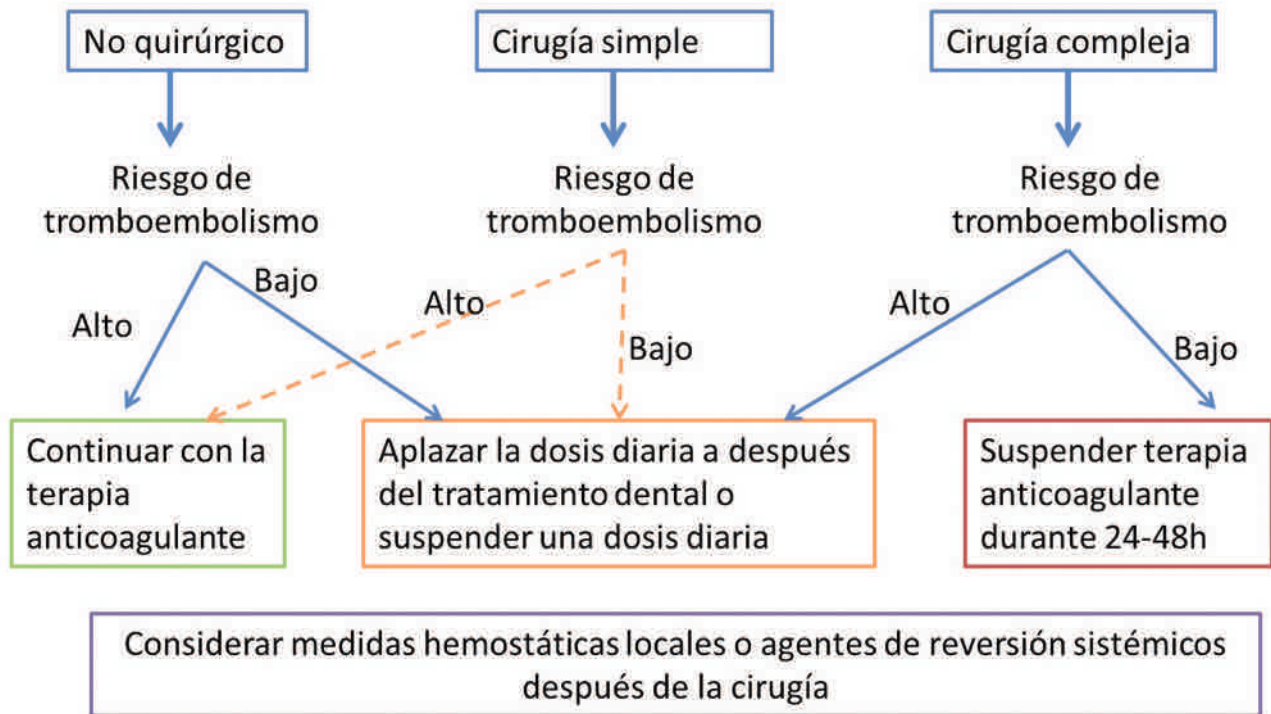
Se recomendarán al paciente enjuagues con ácido tranexámico entre 2 y 7 días y siempre se le citará para revisión los días posteriores a la cirugía para un adecuado control. En estos pacientes las indicaciones postoperatorias cobran una mayor importancia, por lo que es recomendable dárselas por escrito de forma clara²⁰.

Antes de realizar ningún procedimiento debemos considerar medidas sistémicas para tratar la hemorragia no controlada; estas medidas dependen del tipo de NACO. En el caso del dabigatrán conviene tener un protocolo para hemodiálisis urgente, ya que si aparece una sobredosificación plasmática es el tratamiento de elección para reducir su concentración en sangre y también puede ser necesario si el paciente presenta disfunción renal. En el resto de los NACOs se pueden realizar transfusiones de concentrados de factores de coagulación a nivel hospitalario²¹.

Son necesarios más estudios clínicos para establecer unas directrices claras para el tratamiento odontológico en los pacientes que toman NACOs, así como para desarrollar una prueba específica para discriminar estos pacientes en función del riesgo de sangrado.

FIGURA. ALGORITMO PARA LA PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO DENTAL.

ALGORITMO PARA LA PLANIFICACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO DENTAL



REPERCUSIÓN EN EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO. PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN

Los nuevos anticoagulantes orales no están exentos de presentar complicaciones hemorrágicas, y al no disponer de un antídoto específico podría suponer un problema en el manejo de las hemorragias en estos pacientes.

A finales de 2015 se introdujo en Europa el antídoto para el dabigatran, el idarucizumab (Praxbind®). Se trata del primer agente de reversión de un anticoagulante no antagonista de la vitamina K, que obtiene la aprobación en la Unión Europea, lo que convierte al dabigatran en el primer y único NACO en disponer de un agente de reversión¹¹.

Los NACOs tienen una vida media corta, lo que conlleva que en la mayoría de los casos de hemorragia provocada por estos fármacos el protocolo sea únicamente suspender la terapia, mantener al paciente en observación y tratamiento de soporte en aquellos casos que sea necesario. El empleo de agentes reversores sistémicos solo será necesario en situaciones más graves, que representen un riesgo vital para el paciente²³.

Un ejemplo de agente reversor sistémico es el carbón activado que adsorbe en su superficie fármacos y toxinas a su paso por el tracto gastrointestinal, evitando o reduciendo su absorción a nivel sistémico. Cuando la última toma del NACO

ha sido reciente, de menos de 2 horas, la administración de carbón activado oral podría disminuir su absorción.

Se ha demostrado que la administración de plasma fresco congelado (PFC) reduce el volumen de hemorragia en pacientes que toman dabigatran a dosis altas, pero 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 dabigatran. Ya se ha dicho que la hemodiálisis ha demostrado ser un método eficaz en casos de sobredosificación plasmática de dabigatran, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas. También se postula que la hemoperfusión con carbón activado podría ser un método efectivo para la eliminación de dabigatran, pero requiere ser más estudiado²⁴.

En cambio, respecto a rivaroxaban y apixaban, la hemodiálisis no sirve para eliminar el fármaco, por su gran unión a las proteínas plasmáticas.

Respecto al rivaroxaban las recomendaciones actuales están en controversia, ya que se basan en estudios en modelos animales y en experiencias de casos aislados. Estos estudios indican que la administración del factor VIIa recombinante tiene un efecto moderado en la reversión del sangrado por rivaroxaban²⁵. El concentrado de complejo protombínico (CCP) se estudió en un ensayo clínico con 12 voluntarios sanos, en el que fue capaz de revertir de manera inmediata

y completa el efecto anticoagulante de rivaroxaban, sin embargo se necesitan más estudios para medir su efecto²⁴. El empleo de ácido tranexámico perioperatorio ha demostrado reducir de forma significativa las pérdidas sanguíneas postquirúrgicas en pacientes tratados con rivaroxaban. La vitamina K, la protamina o la transfusión de plasma no modifican el efecto anticoagulante del rivaroxabán.

En cuanto al apixaban no se conoce un antídoto específico, sin embargo están en marcha ensayos en fase II con dos moléculas de síntesis cuyos resultados preliminares son prometedores: Andexanet alpha y Aripazina^{11,25}.

CONCLUSIONES

1. En los pacientes con alto riesgo de tromboembolismo no se puede suspender el NACO.

2. Cuando el procedimiento dental conlleva un bajo riesgo de hemorragia, no es necesario modificar la pauta del NACO.

3. Antes de realizar un procedimiento odontológico que implique riesgo de sangrado hay que consensuar con el cardiólogo la mejor pauta posible para cada paciente, en función del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado, que puede ser:

- No retirar el fármaco
- Posponer la toma de la dosis diaria a después del procedimiento
- Retirar 24-48 horas antes de la cirugía y retomar el día después

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



BIBLIOGRAFÍA

1. Barón-Esquivias G. Nuevas alternativas en el tratamiento anticoagulante oral. *Cardiología y Atención primaria* 2013; 10 (1): 26-30.
2. Martínez-López F, Oñate-Sánchez R, Arrieta-Blanco JJ, Oñate-Cabrero D, Cabrero-Merino MC. Procesos clínicos con riesgo trombótico y su tratamiento farmacológico: cómo afectan a la actitud terapéutica en los tratamientos odontostomatológicos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19: 114-122.
3. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1617-1633.
4. Khoo CW, Tay KH, Shantsila E, Lip GYH. Novel oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (4): 630-641.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 364: 806-817.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
8. Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, Baird AE, Dinnocenzo R, Meurman JH. Tutorial en la terapia antitrombótica oral: Biología e implicaciones dentales. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: 291-302.
9. Aditya S. Oral and parenteral anticoagulants: New kids on the block. *J Postgrad Med* 2012; 58 (4): 275-285.
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): 1237-1247.
11. 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.
12. Abo-Salem E, Becker R. Transitioning to and from the novel oral anticoagulants: a management strategy for clinicians. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37 (3): 372-381.
13. DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulant. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 217-233.
14. 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): 1-14.
15. Harenberg J, Du S, Wehling M, Zolfaghari S, Weiss C, Krämer R et al. Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (2): 275-283.
16. 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): 14-18.
17. Lopez-Galindo M, Bagan JV. Apixaban and oral implications. *J Clin Exp Dent* 2015; 7 (4): 528-534.
18. Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health* 2016; 16: 5.
19. Tsolka P. Dental procedures in patients with atrial fibrillation and new oral anticoagulants. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2014; 3 (2): 85-94.
20. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45 (5): 618-630.
21. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis* 2016; 22: 23-32.
22. Curto A, Guinaldo N. Nuevos anticoagulantes orales en odontología: Dabigatran. *Cient Dent* 2015; 12 (1): 51-54.
23. Pernod G, Albaladejo P, Godier A et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP). *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 382-393.
24. 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: 1573-1581.
25. Gehrie E, Tormey C. Novel Oral Anticoagulants Efficacy, Laboratory Measurement, and Approaches to Emergent Reversal. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 687-692.