



PUESTA  
AL DÍA

# NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN ODONTOLOGÍA: DABIGATRAN

Curto Aguilera, A., Guinaldo Gil, N.  
*Nuevos anticoagulantes orales en odontología: Dabigatran. Cient. Dent. 2015; 12; 1: 51-54.*



**Curto Aguilera, Adrián**  
Profesor Asociado de Odontología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.

**Guinaldo Gil, Noelia**  
Licenciada en Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

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

correspondencia:  
Clínica Odontológica  
Universidad de Salamanca  
Prolongación Paseo  
Universidad de Coimbra, s/n  
37007 Salamanca  
adrian\_odonto@usal.com  
Tel.: 695 914 753

Fecha de recepción: 3 de noviembre de 2014.  
Fecha de aceptación para su publicación:  
17 de febrero de 2015.

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento con anticoagulantes se aplica en diferentes condiciones para prevenir o tratar el tromboembolismo. Los fármacos anticoagulantes se asocian con un incremento en el riesgo de hemorragia postoperatoria. La US Food and Drug Administration y la Agencia Europea del Medicamento recientemente han indicado el uso de dabigatran etexilato como posible tratamiento para prevenir los accidentes cerebrovasculares y las embolias sistémicas en pacientes con fibrilación auricular. No precisan la realización de estudios periódicos de monitorización en comparación con los clásicos anticoagulantes. Un inconveniente es que dabigatran no presenta antídotos.

**Conclusiones:** El número de pacientes a los que se les administra dabigatran se está incrementando. Es importante que los odontólogos comprendan el mecanismo de acción de estos fármacos y cómo pueden repercutir en el manejo de los pacientes. Como profesionales sanitarios deben ser conscientes de cómo y cuándo reportar las reacciones adversas.

## PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes; Cirugía oral; Determinaciones analíticas sanguíneas.

## New oral anticoagulants in dentistry: Dabigatran

### ABSTRACT

**Introduction:** Anticoagulation therapy is used in different conditions to prevent or treat thromboembolism. Anticoagulant drugs have also been associated with an increase in the risk of postoperative hemorrhage. The US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency recently recommended dabigatran etexilate as a possible treatment to prevent stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. There is no need for routine coagulation monitoring in the same way as classic oral anticoagulants. The disadvantage is that dabigatran have no antidotes.

**Conclusions:** The number of patients taking dabigatran is increasing. It is important that the dentist understands the mechanism of action of these drugs and how they may affect management of dental patients. As healthcare professionals we should also be aware of how and when to report adverse drug reactions.

### KEY WORDS

Anticoagulants; Oral surgery; Blood coagulation test.

## INTRODUCCIÓN

En la práctica odontológica habitual es frecuente tratar a pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales como prevención ante la aparición de accidentes cerebrovasculares. Los sujetos tratados con estas sustancias presentan mayor riesgo de hemorragia en comparación con el resto de la población. Clásicamente los pacientes eran tratados con fármacos dicumarínicos<sup>1</sup>.

Los dicumarínicos tienen una ventana terapéutica estrecha por debajo de la cual se reduce la protección ante la embolia y por encima se incrementa el riesgo de hemorragia, hay que ajustar las dosis en cada paciente y tienen diversas interacciones con otros medicamentos y con ciertos alimentos<sup>2</sup>.

El manejo de los anticoagulantes dicumarínicos requiere monitorización periódica mediante el International Normalized Ratio (INR)<sup>3,4</sup>.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales, entre ellos dabigatran, con ventajas claras respecto a los anticoagulantes orales clásicos<sup>5</sup>.

Una gran ventaja de dabigatran respecto a los antiguos anticoagulantes orales es que no requiere monitorización<sup>6,7</sup>.

Dabigatran etexilato es el primer inhibidor directo de la trombina comercializado para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se comercializa con el nombre de Pradaxa®.

El 18 de marzo de 2008 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la comercialización de dabigatran para la prevención de la patología tromboembólica en sujetos que presentan fibrilación auricular no valvular.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios junto con la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizan el uso de dabigatran en las siguientes indicaciones:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo: antecedente de ictus, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico; fracción de eyección VI menor del 40%; insuficiencia cardiaca igual o mayor grado 2 New York Heart Association (NYHA); edad igual o mayor de 75 años; edad igual o mayor de 65 años si se asocia una de las siguientes comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía isquémica)<sup>8-11</sup>.

Dos años más tarde, en octubre de 2010 la U. S. Food and Drug Administration (FDA) autorizó también su uso. Fue el primer nuevo anticoagulante oral autorizado en los últimos 50 años en los Estados Unidos. Anteriormente la warfarina fue el único anticoagulante oral autorizado en los Estados Unidos para pacientes con fibrilación auricular<sup>12</sup>.

A pesar de las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales la administración de estos nuevos fármacos supone un sobre coste económico en comparación con la administración de los anticoagulantes orales tradicionales (acenocumarol o warfarina)<sup>13-15</sup>.

Dabigatran es un inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dabigatrán etexilato es un profármaco que tras su administración oral, se absorbe transformándose en dabigatrán mediante hidrólisis por esterasas en el plasma y en el hígado. Presenta una biodisponibilidad oral del 65% y su unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 35%. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina<sup>16</sup>. Su eliminación se realiza fundamentalmente a través de los riñones, sólo un 6% de su eliminación es biliar<sup>17,18</sup>. Respecto a los clásicos anticoagulantes orales presenta menos interacciones con otros medicamentos y con los alimentos<sup>19</sup>.

Los nuevos anticoagulantes orales a diferencia de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K no precisan estudios de laboratorio para su monitorización<sup>20</sup>.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Ninguna de las pruebas analíticas que existen en la actualidad pueden cuantificar el nivel de anticoagulación de un paciente en tratamiento con dabigatrán. Con las pruebas clásicas de coagulación se puede valorar cualitativamente la presencia del dabigatrán pero no de manera cuantitativa.

El dabigatran alcanza el pico máximo en sangre a las 2-3 horas y tiene una vida media (dependiendo de la función renal) que puede variar entre 11 y 35 horas.

Existen diversas pruebas analíticas para valorar cualitativamente la existencia de dabigatran en el plasma de un paciente:

- **Tiempo de protrombina (TP):** no es una determinación adecuada para cuantificar la presencia de dabigatran en el plasma.
- **Tiempo de Ecarina (TE):** presenta una relación lineal con los niveles plasmáticos de dabigatrán. Un TE normal excluye la presencia de dabigatrán.
- **Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa):** esta prueba es bastante imprecisa para cuantificar la intensidad de la anticoagulación en un paciente tratado con dabigatran. Un TTPa elevado en un paciente tratado con dabigatran puede sugerir la presencia del fármaco a niveles terapéuticos en el plasma aunque existen otros factores que pueden producir un aumento de este tiempo (administración de heparina de bajo peso molecular, anticoagulante lúpico, defectos en la vía intrínseca). Un TTPa normal indica que la presencia de dabigatran en el plasma es escasa.

- **Tiempo de trombina diluida (TTd):** es una determinación especialmente sensible al dabigatrán. Si la concentración de dabigatran en plasma es mayor de 200 ng/ml a las 12 horas existe mayor riesgo de sangrado. Si la concentración de dabigatrán es menor de 48 ng/ml a las 24 horas existe bajo riesgo de sangrado<sup>21-23</sup>.

## CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

La administración de anticoagulantes orales siempre conlleva riesgo de sangrado en intervenciones quirúrgicas orales. Los pacientes tratados con dabigatran presentan mayor riesgo de hemorragia en procedimientos dentales invasivos. Los procedimientos de cirugía oral pueden precisar la interrupción temporal de dabigatran<sup>24,25</sup>.

El momento de la suspensión de dabigatran depende de la función renal del paciente y del riesgo hemorrágico de la intervención.

En procedimientos de cirugía oral con mínimo riesgo hemorrágico no es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán o puede ser suficiente con suspender una dosis.

En procedimientos con alto riesgo de hemorragia es necesario interrumpir la administración de dabigatrán en relación a la función renal que presente el paciente (Tabla)<sup>26</sup>.

El momento adecuado para reintroducir el tratamiento con dabigatrán tras la intervención vendrá determinado por el riesgo hemorrágico de la propia intervención y por el estado hemostático del paciente.

Cuando los pacientes presentan un riesgo de sangrado bajo o normal se puede reiniciar la administración de dabigatrán a

la dosis habitual a partir de las 8 horas del procedimiento y al día siguiente de la intervención reanuda su pauta habitual cada 12 horas.

Un inconveniente, importante ante la aparición de hemorragias graves, es la inexistencia de un compuesto capaz de inhibir el efecto anticoagulante de dabigatran<sup>27</sup> en comparación con los anticoagulantes orales vitamina K dependientes.

## CONCLUSIONES

La aparición de hemorragias durante la realización de procedimientos odontológicos aumenta en aquellos pacientes que consumen anticoagulantes orales.

En la actualidad se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales, entre los que se encuentra dabigatran, con ventajas respecto a los clásicos anticoagulantes. Entre las ventajas que presentan se encuentran: una farmacocinética predecible, menores interacciones con alimentos o medicamentos, una vida media más corta, no es necesario realizar una monitorización periódica al paciente. Una limitación ante la aparición de hemorragias graves es que carecen de agentes de reversión específicos.

El consumo de estos fármacos aumentará en los próximos años. Los odontólogos, como profesionales sanitarios, deben conocer los nuevos anticoagulantes orales y su repercusión en la práctica odontológica habitual. Deben saber reportar a la autoridad competente la aparición de posibles reacciones adversas que puedan presentarse tras la administración de estas nuevas sustancias.

TABLA. PAUTA DE SUSPENSIÓN DE DABIGATRAN EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE HEMORRAGIA Y DE LA FUNCIÓN RENAL.

Función renal (ACr en ml/min)	Vida media de dabigatran (en horas)	Suspensión de dabigatran	
		Riesgo estándar de hemorragia	Alto riesgo de hemorragia
> 80	11 - 22	24 h antes	2 días antes
> 50 a ≤ 80	12 - 34	1 - 2 días antes	2 - 3 días antes
> 30 a ≤ 50	13 - 23	2 - 3 días antes (> 48h)	4 días antes
≤ 30	22 - 35	2 - 5 días antes	Más de 5 días



## BIBLIOGRAFÍA

1. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD009893.
2. Pemberton MN, Sloan P, Ariyaratnam S, Thakker NS, Thornhill MH. Derangement of warfarin anticoagulation by miconazole oral gel. *Br Dent J* 1998; 184(2): 68-9.
3. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K, Al-Suwied A, Ciancio S. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J* 2007; 203(7):E15.
4. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A y cols. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007; 11(38).
5. Rider OJ, Rider EB. The changing face of oral anticoagulants. *Br Dent J* 2013; 215(1): 17-20.
6. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* 2014; 59(3): 296-301.
7. Vora A. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(12): 900-2.
8. Ficha técnica EMA. Pradaxa®. European Public Assessment Report. European Medicines Agency (EMA), 2011. Online information available at [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000829WC500041060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829WC500041060.pdf).
9. Ficha técnica AEMPS. Dabigatran (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Online information available at [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_21-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf).
10. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ y cols. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-429.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S y cols. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.
12. Ficha técnica USA. Pradaxa capsules. Approval: 2010 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, CT 06877 USA. Online information available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf)
13. Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ* 2014; 17(8): 587-98.
14. Clemens A, Peng S, Brand S y cols. Efficacy and cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation in different age subgroups. *Am J Cardiol* 2014; 114(6): 849-55.
15. Rudakova AV, Tatarskiĭ BA. Cost-effectiveness of apixaban compared to other new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologiya* 2014; 54(7): 43-52.
16. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(1): 47-59.
17. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62: 41-57.
18. Galanis T, Thomson L, Palladino M, Merli GJ. New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(3): 310-20.
19. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(3): 326-43.
20. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107(5): 838-47.
21. Visino F, Zaccaria F, Semeraro N, Colucci M. A modified prothrombin time to measure the anticoagulant activity of dabigatran. *Thromb Res* 2014; 134(6): 1368-9.
22. Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP y cols. On the monitoring of dabigatran treatment in "real life" patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2014; 134(4): 783-9.
23. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(5): 761-72.
24. Anderson M, Hassell KL, Trujillo TC, Wolfe B. When patients on target-specific oral anticoagulants need surgery. *Cleve Clin J Med* 2014; 81(10): 629-639.
25. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS; British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007;203(7): 389-93.
26. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(4): 259-68.
27. Scully C. Anticoagulant update. *Br Dent J* 2013; 215(3): 103-4