
MANEJO DE PACIENTES CON TERAPIA ANTICOAGULANTE SOMETIDOS A EXTRACCIONES DENTALES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

MANAGEMENT OF PATIENTS ON ANTICOAGULANT THERAPY UNDERGOING DENTAL EXTRACTATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

MARIA FRANCISCA RUIZ GUTIÉRREZ¹, PATRICIO OLIVA MELLA²

RESUMEN. Introducción: existe controversia acerca del manejo de los pacientes que son sometidos a cirugías dentales y que están bajo terapia antitrombótica. El objetivo de este estudio fue establecer el manejo de los pacientes con terapia anticoagulante antes de las extracciones dentales.

Métodos: se realizó una revisión sistemática basada en la búsqueda de estudios científicos (ensayos clínicos) aleatorizados controlados. La búsqueda de estos artículos se realizó en bases de datos como Embase, Pubmed, Ebsco, entre otras. Se seleccionaron aquellos artículos que cumplían con los criterios de inclusión y que relacionaban las extracciones dentales con el uso de terapia anticoagulante. **Resultados:** se hallaron 5 estudios con un total de 548 pacientes, de los cuales a 282 se les modificó la terapia anticoagulante y a los 266 restantes se les mantuvo la terapia antes de las extracciones. En ambos grupos se midió el número de eventos desarrollados (hemorragias), y se observó que la mayor cantidad se presentó en el grupo de pacientes a los que se les modificó la terapia (35 eventos) y solo 18 casos en los pacientes que mantuvieron la terapia. La heterogeneidad del estudio fue nula ($I^2 = 0\%$, $p = 0,99$) **Conclusión:** no hay diferencias significativas en cuanto al nivel de hemorragias en los pacientes que mantienen la terapia anticoagulante, en comparación con aquellos a quienes se les modifica antes de las extracciones dentales. Por lo que se recomienda continuar con el tratamiento.

Palabras clave: anticoagulantes, exodoncia, hemorragias.

Ruiz MF, Oliva P. Manejo de pacientes con terapia anticoagulante sometidos a extracciones dentales: una revisión sistemática. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2016; 27(2): 389-403. DOI: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v27n2a8>

ABSTRACT. Introduction: the management of patients who have undergone dental surgeries and are on antithrombotic therapy is debatable. The goal of this study was to establish the management of patients on anticoagulant therapy prior to dental extractions. **Methods:** this was a systematic review based on the search for scientific randomized controlled studies (clinical trials). Articles were searched in databases such as Embase, Pubmed, or Ebsco, selecting the articles that met the inclusion criteria and correlated dental extractions to the use of anticoagulant therapy. **Results:** 5 studies were found with a total of 548 patients, 282 of which had their anticoagulant therapy modified and the remaining 266 kept their therapy prior to extractions. The number of events (hemorrhages) was measured in both groups, observing that most events occurred in the group of patients whose therapy was modified (35 events) while there were 18 cases in patients who kept their therapy. Heterogeneity in this study was null ($I^2 = 0\%$, $p = 0.99$). **Conclusion:** there are no significant differences in the hemorrhage levels of patients who maintain anticoagulant therapy compared with those who had their therapy modified prior to dental extractions. It is then recommended to keep the treatment.

Key words: anticoagulants, extraction, hemorrhages.

Ruiz MF, Oliva P. Management of patients on anticoagulant therapy undergoing dental extractions: A systematic review. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2016; 27 (2): 389-403. DOI: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v27n2a8>

1 Odontóloga, Investigadora invitada, Dirección de Investigación, Facultad de Odontología, Universidad del Desarrollo. Concepción, Chile.

2 PhD en Investigación Biomédica, Magíster en Epidemiología Clínica. Coordinador de Investigación, Facultad de Odontología, Universidad del Desarrollo. Concepción, Chile.

1 DMD, Guest Researcher, Research Department, School of Dentistry, Universidad del Desarrollo. Concepción, Chile.

2 PhD in Biomedical Research, M.Sc. in Clinical Epidemiology. Research Coordinator, School of Dentistry, Universidad del Desarrollo. Concepción, Chile.

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un conjunto de mecanismos que contribuyen a detener la hemorragia y a su vez a reducir la pérdida de sangre. Involucra tres mecanismos definidos en la literatura: vasoconstricción, hemostasia primaria (adhesión y agregación) y hemostasia secundaria.¹

Los anticoagulantes orales constituyen uno de los anti-trombóticos de mayor interés y aplicación en atención primaria, junto con los antiagregantes plaquetarios y las heparinas de bajo peso molecular.² Estos fármacos actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo la coagulación³ e influyendo en la cascada de coagulación, conocida como hemostasia secundaria.⁴ Esta cascada se define como una secuencia de reacciones que tienen como fin la formación del coágulo⁴ y se configura por dos vías reconocidas: la extrínseca y la intrínseca, las cuales conforman la vía común que da como resultado la fibrina entrecruzada, que es la formadora del coágulo.⁵

Esto se observa en pacientes bajo terapia antitrombótica, que son controlados a través de un parámetro denominado razón normalizada internacional (*international normalized ratio* o INR).⁶ Ello implica el cálculo del cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y el tiempo de protrombina control, todo esto elevado al índice de sensibilidad internacional (ISI), que indica la sensibilidad de la tromboplastina utilizada.⁷ De esta manera se obtiene el valor estandarizado del grado de coagulación de los pacientes, necesario para procedimientos tanto médicos como odontológicos.

Si bien las extracciones dentales son procedimientos quirúrgicos de rutina, en este tipo de pacientes se presta especial atención al grado de hemorragia,⁶ por esta razón se siguen protocolos previos a las exodoncias, que consideran los siguientes aspectos:

1. Detener la terapia anticoagulante días antes de la cirugía.
2. Reemplazar la terapia por heparina de bajo peso molecular.

INTRODUCTION

Hemostasis is a series of mechanisms that contribute to stop bleeding and at the same time reduce blood loss. It involves three mechanisms defined in the literature as: vasoconstriction, primary hemostasis (adhesion and aggregation), and secondary hemostasis.¹

Oral anticoagulants are one of the antithrombotic of greater interest and application in primary care, along with antiplatelet agents and low-molecular-weight heparins.² These medications act as vitamin K antagonists, inhibiting coagulation³ and influencing the coagulation cascade, known as secondary hemostasis.⁴ This cascade is defined as a sequence of reactions seeking clot formation⁴ and act in a two-fold way: extrinsic and intrinsic, which make up the common pathway resulting in cross-linked fibrin, which is the one that forms clots.⁵

This can be seen in patients on antithrombotic therapy, who are controlled with the so-called parameter of international normalized ratio (INR).⁶ This implies calculating the ratio between patient's prothrombin time and prothrombin time control, all this elevated to the international sensitivity index (ISI), which indicates the sensitivity of the thromboplastin used.⁷ This allows obtaining the standardized value of patient's degree of coagulation, which is useful in medical and dental procedures alike.

While dental extractions are routine surgical procedures, in this type of patients it is necessary to pay special attention to bleeding degrees,⁶ following protocols prior to extractions, considering the following aspects:

1. Stop the anticoagulant therapy several days prior to surgery.
2. Replace therapy with low-molecular-weight heparin.

3. También existe la postura de mantener la terapia original, pero tomando ciertas medidas locales para mantener la hemostasia.

Estas medidas están orientadas a minimizar el riesgo de hemorragias en el momento de la cirugía dental y posterior a esta.⁸

Se debe considerar que el sangrado posterior a la extracción dental es fácil de diagnosticar, en general es clínicamente autolimitado y se puede controlar con medidas locales como morder una gasa,⁹ o farmacológicamente mediante el uso de ácido tranexámico⁸ o ácido aminocaproico cuatro veces al día durante al menos dos días.¹⁰

En la actualidad no existe un enfoque estandarizado del manejo de estos pacientes,¹¹ pero se debe considerar que la suspensión o reducción de la terapia anticoagulante oral (TAO) los deja expuestos, arriesgándose a la aparición de eventos tromboembólicos.¹² Por eso existe la necesidad de llegar a un consenso sobre el manejo de estos pacientes antes de las cirugías menores.

Dada dicha discusión, se realizó una revisión sistemática mediante un metaanálisis, con la finalidad de establecer la pertinencia de la interrupción (o modificación) de la terapia anticoagulante, basándose principalmente en el grado de hemorragia del paciente con terapia antitrombótica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de diseño

Se realizó una revisión sistemática, que consiste en identificar protocolarmente y estructuradamente investigaciones clínicas controladas evaluando estudios con un objetivo común cuyo resultado concluya con un meta análisis, que es un conjunto de técnicas estadísticas que combinan los resultados de los estudios para obtener parámetros de medida globales con implicancias clínicas, orientándose a la recomendación de una intervención basada en la evidencia.

3. There is also the stance for maintaining the original therapy, but taking certain local measures for maintaining hemostasis.

These measures are aimed at minimizing bleeding risks at the time of dental surgery and afterwards.⁸

It should be noted that bleeding after dental extraction is easy to diagnose; in general, it is clinically self-limited and can be controlled with local measures, such as biting a gauze⁹ or pharmacologically by means of tranexamic acid⁸ or aminocaproic acid four times a day for at least two days.¹⁰

Currently there is no standardized approach to the management of these patients,¹¹ but it should be noted that suspension or reduction of oral anticoagulant therapy (OAT) leaves them exposed, risking the appearance of thromboembolic events.¹² This is why it is necessary to achieve a consensus on the management of these patients prior to minor surgery.

Given this debate, we conducted a systematic review by means of a meta-analysis, in order to establish the relevance of interruption (or modification) of anticoagulant therapy, mainly based on the bleeding degrees of patients using antithrombotic therapy.

MATERIALS AND METHODS

Design

This was a systematic review, consisting in structurally identifying controlled clinical research projects, evaluating studies with a common goal including a meta-analysis, which is a set of statistical techniques that combine the results of studies for global measurement parameters with clinical implications, focusing on recommending an evidence-based intervention.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados que evaluaran el manejo de pacientes bajo terapia anticoagulante y que habían sido sometidos a extracciones dentales, bien fuera que la terapia hubiera sido modificada, remplazada por otro tipo de anticoagulante o suspendida días antes del procedimiento.

Se excluyeron los estudios cuya información no era clara o precisa, tanto en el número de pacientes, como en el tipo de intervención a la que fueron sometidos, o en cuanto a los resultados de cada grupo; también se excluyeron aquellos estudios que implicaran un potencial riesgo de sesgo (figura 1).

Inclusion and exclusion criteria

The following studies were included: controlled randomized clinical trials evaluating the management of patients on anticoagulant therapy, who had been subjected to dental extractions and whose therapy had been modified, replaced by another type of anticoagulant, or suspended days before the procedure.

The following studies were excluded: studies whose information was not clear or accurate, both in terms of number of patients, the type of intervention they were subjected to, or the results in each group; studies involving a potential risk of bias were also excluded (figure 1).

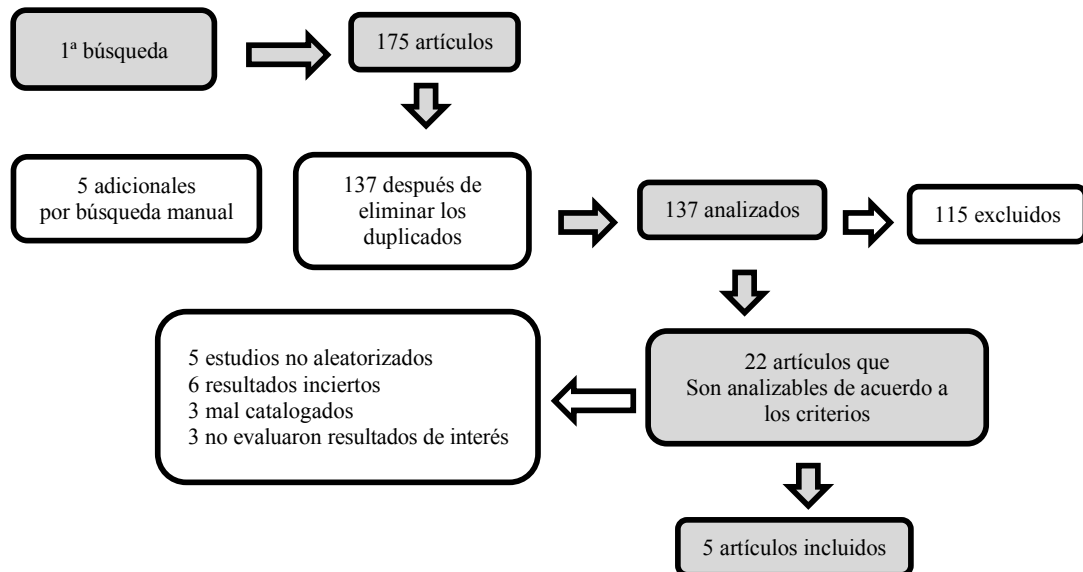


Figura 1. Identificación y selección de los estudios incluidos

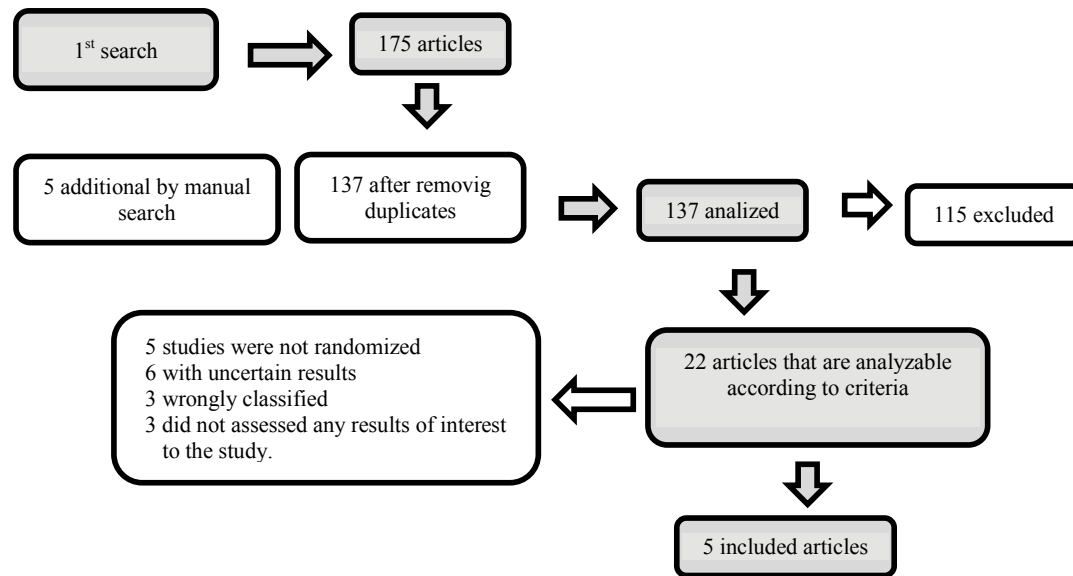


Figure 1. Identification and selection of included studies

Búsqueda en la literatura

La búsqueda se hizo por parte de dos investigadores de manera independiente; los desacuerdos se resolvieron por consenso mediante consulta a un experto, quien estableció el arbitraje y la decisión final. Se utilizaron buscadores de literatura biomédica, combinando los siguientes términos: extracciones dentales, terapia anticoagulante, hemorragia, exodoncia, warfarina, acenocumarol, antitrombótico.

Se utilizaron distintas bases de datos: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (desde 1990 hasta julio de 2012), Medline (mediante Pubmed) (desde 1990 hasta julio de 2012), Embase (desde 1990 hasta julio de 2012), Ebsco (desde 1990 hasta julio de 2012), Google académico (sin límites temporales).

Extracción de la información

Se realizó la primera búsqueda en Pubmed con los términos *bleeding*, *dental extractions* y *anticoagulant therapy*, lo cual permitió recopilar 175 artículos.

Literature search

The search was conducted by two researchers independently; disagreements were resolved by consensus by consulting an expert, who established the arbitration and final decision. Search engines specialized in biomechanical literature were used combining the following terms: dental extractions, anticoagulant therapy, hemorrhage, dental extraction, warfarin, acenocoumarol, antithrombotic.

Different databases were used: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (1990 to July 2012), Medline (via Pubmed) (1990 to July 2012), Embase (1990 to July 2012), Ebsco (1990 to July 2012), Google Scholar (with no time limits).

Data gathering

The initial search was conducted in Pubmed with the terms *bleeding*, *tooth extractions*, and *anticoagulant therapy*, yielding 175 articles.

Esta búsqueda se limitó, según el tipo de estudio, a ensayos clínicos, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados, los cuales hubieran sido realizados en humanos adultos sin restricción de lenguaje. Luego de aplicar estos límites, se obtuvieron 22 artículos que cumplieron todos los criterios.

La segunda búsqueda se llevó a cabo con términos secundarios como *warfarin*, *bleeding* y *exodontia*, conservando los límites ya mencionados. A partir de esta búsqueda se obtuvieron 13 artículos. Una tercera búsqueda fue realizada con los términos *exodontia* o *tooth extraction*, *bleeding* y *antithrombotic*; se mantuvieron los límites y se obtuvo solo un artículo.

Luego de comparar los artículos encontrados en las distintas búsquedas, se llegó a un total de 25 publicaciones. De estas, fueron excluidas 20. Cinco artículos se descartaron por su tipo de diseño, diez porque el tema se alejaba del objeto de estudio y los otros cinco por problemas metodológicos (tabla 1), usando la guía PRISMA®, que evalúa los aspectos clínicos y metodológicos-estadísticos (tabla 2). También se evaluó el riesgo de sesgo. Se contactaron los autores para obtener la información que faltaba. Solamente se utilizaron los artículos con información completa.

According to study type, this search was limited to clinical trials, meta-analysis, and controlled randomized trials conducted in adult humans with no language restriction. After applying these limits, there were 22 articles meeting all criteria.

The second search was conducted with secondary terms such as *warfarin*, *bleeding*, and *exodontia*, keeping the aforementioned limits. This search yielded 13 articles. A third search was carried out with the terms *exodontia* or *tooth extraction*, *bleeding* and *antithrombotic*; the limits were kept obtaining only one article.

After comparing the articles yielded by all three searches, there were 25 publications in total. Twenty of these were excluded. Five articles were discarded because of their design type, ten because the subject was not in line with the object of study, and the other five because of methodological problems (table 1), using the PRISMA® Guide, which assesses the clinical and methodological-statistical aspects (table 2). Bias risk was also evaluated. Authors were contacted to obtain missing information. Only those articles with full information were used.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Hallazgos	Resultado
Bajkin, 2009 ¹³	Estudio aleatorizado	La terapia disminuye el sangrado posoperatorio y las complicaciones tromboembólicas durante extracciones en pacientes anticoagulados	Uso seguro o modificación de TAO
Cannon, 2003 ¹⁴	Estudio controlado	La terapia anticoagulante se modifica para evitar el riesgo de sangrado, el cual predispone el paciente a riesgos de condición médica	Seguridad y complicaciones hemorrágicas
Evans et al, 2002 ¹⁵	Ensayo clínico aleatorizado	Los pacientes que toman warfarina requieren el cese de los medicamentos antes de la extracción dental	Extracción de dientes y el uso seguro de la warfarina
Sacco et al, 2007 ⁸	Estudio prospectivo aleatorizado	Evaluar la posibilidad de la cirugía en pacientes con tratamiento anticoagulante oral sin necesidad de interrumpir el tratamiento	Seguridad en cirugía oral en combinación con el uso de anticoagulantes
Souto et al, 1996 ¹²	Estudio prospectivo aleatorizado	Riesgos asociados con el tratamiento perioperatorio con los pacientes anticoagulados que se sometieron a cirugía oral	Seguridad y complicaciones en cirugía oral, en combinación con el uso de anticoagulantes

Table 1. Characteristics of included studies

Study	Design	Findings	Result
Bajkin et al, 2009 ¹³	Randomized study	Therapy decreases post-operative bleeding and thromboembolic complications during extractions in anticoagulated patients.	Safe use or modification of OAT
Cannon, 2003 ¹⁴	Controlled study	Anticoagulant therapy is modified to avoid bleeding risks, which predispose patient to risks of medical condition	Safety and hemorrhagic complications
Evans et al, 2002 ¹⁵	Randomized clinical trial	Patients taking warfarin need to stop medication prior to dental extraction	Tooth extraction and safe use of warfarin
Sacco et al, 2007 ⁸	Randomized prospective study	Evaluate the possibility of surgery in patients with oral anticoagulant treatment with no need to interrupt treatment	Safety in oral surgery in combination with anticoagulants use
Souto et al, 1996 ¹²	Randomized prospective study	Risks associated with perioperative treatment in anticoagulated patients who underwent oral surgery	Safety and complications in oral surgery, in combination with anticoagulants use

Tabla 2. Detalle de los estudios

Estudio	Número de pacientes	Grupo	Seguimiento (días)	Procedimiento
Bajkin, 2009 ¹³	214	A: 109 (con TAO) B: 105 (con heparina)	No registra información	Extracción
Cannon, 2003 ¹⁴	70	A: 70 con warfarina B: 70 sin warfarina	1	Cirugía dental menor
Evans et al, 2002 ¹⁵	114	A: 60 (con warfarina) B: 54 (sin warfarina)	7	Extracción
Sacco et al, 2007 ⁸	131	A: (TAO reducido) 66 B: (TAO no reducido) 65	7	Extracción
Souto et al, 1996 ¹²	92	64 pacientes en 2 grupos	No registra información	Extracción

Table 2. Detail of the studies

Study	Number of patients	Group	Follow up (days)	Procedure
Bajkin et al, 2009 ¹³	214	A: 109 (with OAT) B: 105 (with heparin)	NA	Extraction
Cannon, 2003 ¹⁴	70	A: 70 with warfarin B: 70 without warfarin	1	Minor dental surgery
Evans et al, 2002 ¹⁵	114	A: 60 (with warfarin) B: 54 (without warfarin)	7	Extraction
Sacco et al, 2007 ⁸	131	A: (reduced OAT) 66 B: (unreduced OAT) 65	7	Extraction
Souto et al, 1996 ¹²	92	64 patients in 2 groups	NA	Extraction

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante de efectos aleatorios. Para ello se utilizó el método estadístico de Mantel Haenszel, ya que se aplica en estudios con muestras pequeñas y escasos eventos.

Statistical analysis

The statistical analysis was conducted using a randomized model. The Mantel Haenszel statistical method was used since it is normally applied in studies with small sample sizes and few events.

La heterogeneidad se analizó mediante Tau² con una prueba Chi² además del I², considerando los valores de 25, 50 y 75% como baja, moderada y alta heterogeneidad.¹⁶

Cuando I² es moderado, se establece un análisis de sensibilidad y se evalúa la causa del fenómeno. Si es bajo, se calcula el número necesario a tratar (NNT), con el fin de estimar el número necesario de sujetos para efectuar el análisis correspondiente.¹⁷

RESULTADOS DEL METAANÁLISIS

Al realizar el metaanálisis (tabla 3), efectuado en el software RevMan 5®, se obtuvo un I² de 0% (heterogeneidad), que se considera como nula.¹⁸ Una significancia de 0,98 en la prueba de Chi², que demuestra la ausencia de heterogeneidad entre los estudios, ya que el valor es mayor a 0,05, es necesaria para confirmar la presencia de heterogeneidad. Este resultado indica la nula heterogeneidad presente en este estudio, por lo que se evidencia que todos los resultados apuntan a mantener la terapia.

Heterogeneity was tested by Tau² with Chi² test in addition to the I² test, considering the values of 25, 50 and 75% as low, moderate, and high heterogeneity.¹⁶

If I² is moderate, a sensitivity analysis is defined, evaluating the cause of the phenomenon. If it is low, the number needed to treat (NNT) is estimated in order to calculate the number of subjects required to perform the analysis.¹⁷

RESULTS OF THE META-ANALYSIS

The meta-analysis (table 3) was conducted with the RevMan 5® software, obtaining an I² of 0% (heterogeneity), which is considered null.¹⁸ A value of 0.98 significance in the Chi² test, which shows the absence of heterogeneity among studies since the value is greater than 0.05, is required to confirm the presence of heterogeneity. This result validates the absence of heterogeneity in this study, since it is evident that all results point to keeping the therapy.

Tabla 3. Resultados del metaanálisis

Estudio o subgrupo	Modificar Tratamiento		Mantener Tratamiento		Peso	Odds Ratio
	Eventos	Total	Eventos	Total		Mantel Haenszel, Efecto Fijo, 95% IC
Bajkin, 2009 ¹³	8	105	5	109	20,8%	1,72 [0,54, 5,42]
Cannon, 2003 ¹⁴	3	35	2	35	8,4%	1,55 [0,24, 9,88]
Evans et al, 2002 ¹⁵	15	57	7	52	24,8%	2,30 [0,85, 6,18]
Sacco et al, 2007 ⁸	10	66	6	65	23,6%	1,76 [0,60, 5,15]
Souto et al, 1996 ¹²	13	39	6	25	22,4%	1,58 [0,51, 4,92]
Total		302		286	100,0%	1,83 [1,09, 3,07]
Eventos totales	49		26			
Heterogeneidad: Chi ² =0,31, df=4 (p = 0,99); p =0%						
Test para efecto general: Z=2,27 (p =0,02)						

Table 3. Results of the meta-analysis

Study or subgroup	Modify treatment		Keep treatment		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		Mantel Haenszel, fixed effect, 95% CI
Bajkin et al, 2009 ¹³	8	105	5	109	20.8%	1.72 [0.54, 5.42]
Cannon, 2003 ¹⁴	3	35	2	35	8.4%	1.55 [0.24, 9.88]
Evans et al, 2002 ¹⁵	15	57	7	52	24.8%	2.30 [0.85, 6.18]
Sacco et al, 2007 ⁸	10	66	6	65	23.6%	1.76 [0.60, 5.15]
Souto et al, 1996 ¹²	13	39	6	25	22.4%	1.58 [0.51, 4.92]
Total		302		286	100.0%	1.83 [1.09, 3.07]
Total events	49		26			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.31$, $\text{df} = 4$ ($p = 0.99$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.27$ ($p = 0.02$)						

Se encontraron cinco estudios, de los cuales tres presentaban un peso mayor a 28% con intervalos de confianza cortos; sin embargo, todos sobrepasaban la línea de no efecto. Esto significa que, en bajo grado, se generaron efectos adversos al mantener la terapia anticoagulante. Los dos estudios restantes son de menor peso, y no superan el 6%. Los intervalos de confianza que presentan son de mayor extensión, sobrepasando la línea de no efecto.

La medida de resumen se sitúa a favor del grupo que mantiene la terapia, independiente de algunos intervalos de confianza que sobrepasan la línea de no efecto. Por lo cual se recomienda clínicamente mantener la terapia anticoagulante.

De acuerdo con lo recomendado en el párrafo anterior, es importante considerar que los pacientes que están bajo terapia antitrombótica y que son sometidos a extracciones dentales tienen mayor riesgo de tromboembolias si se detiene el tratamiento, por lo que se debe continuar con este debido a que, de lo contrario, se incrementa el riesgo de hemorragias.¹³ Sin embargo, no se ha encontrado evidencia de complicaciones hemorrágicas severas cuando se hacen extracciones dentales sin modificar la intensidad del tratamiento y manteniendo el INR⁸. Sí se han reportado casos fatales por complicaciones tromboembólicas producto de la detención del TAO antes de las exodoncias.

Three of five studies weighted more than 28% with short confidence intervals; however, all exceeded the line of no effect. This means that, in a low level, there were adverse effects when keeping the anticoagulant therapy. The two remaining studies weighted less, not exceeding 6%. The confidence intervals show they have a greater expansion, exceeding the line of no effect.

Summary measurement is in favor of the group that maintains therapy, regardless of some confidence intervals exceeding the line of no effect. Therefore, it is clinically recommendable to keep the anticoagulant therapy.

According to the aforementioned recommendation, it is important to bear in mind that patients on antithrombotic therapy who undergo dental extractions have increased risk of thromboembolism if treatment is interrupted, so it must be continued, since otherwise the risk of bleeding is increased.¹³ However, there are no evidences of severe hemorrhagic complications when dental extractions are carried out without modifying the intensity of treatment and maintaining INR.⁸ There are reports of fatal cases due to thromboembolic complications as a result of OAT interruption before extractions.

Cabe destacar que, de acuerdo con ciertos estudios, mantener los niveles de INR dentro de los parámetros terapéuticos va acompañado de un bajo riesgo de sangrado, y que este riesgo es a su vez menor que el riesgo tromboembólico resultante de la suspensión del tratamiento.⁸

Como terapia antitrombótica se incluyeron la warfarina y el acenocumarol dentro de los grupos control,¹⁹ y los pacientes con terapia modificada recibieron terapia puente (nadroparin cálcica),¹³ disminución de la dosis de antitrombótico o suspensión de la terapia.¹⁹ Se midió además el nivel de sangrado luego de las extracciones en todos los estudios, considerándose relevantes aquellos que desarrollaron mayor hemorragia.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El problema del riesgo de sesgo se evaluó en cada artículo. Los artículos adolecían del total de la información requerida en las pautas de análisis de sesgos; sin embargo, resultaban evaluables en su calidad global (el riesgo de sesgo se muestra en la figura 3).

It is important to note that, according to certain studies, maintaining INR levels within therapeutic parameters is accompanied by a low risk of bleeding, and that this risk is lower than the thromboembolism risk resulting from treatment suspension.⁸

The antithrombotic therapy included warfarin and acenocoumarol within control groups,¹⁹ and patients with modified therapy received therapy bridge (nadroparin calcium),¹³ decreased dose of antithrombotic agent, or therapy suspension.¹⁹ In addition, bleeding levels following extractions were measured in all the studies; cases that developed major bleeding were considered relevant.

Bias risk in the included studies

The issue of bias risk was evaluated in each article. All articles lacked the information needed according to the guidelines of bias analysis; however, they could be overall evaluated (bias risk is shown in figure 3).

	Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de la selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Sesgo de realización	Datos incompletos de los resultados (sesgo de deserción)	Reporte selectivo (informe de datos)	Otros sesgos
Bajkin, 2009 ¹³	?	-	-	+	+	?
Evans et al, 2002 ¹⁵	?	-	-	+	+	?
Sacco et al, 2007 ⁸	?	?	-	+	+	?
Souto et al, 1996 ¹²	+	-	-	+	+	+
Cannon, 2003 ¹⁴	?	-	?	+	+	+

Figura 3. Resumen del sesgo

	Production of random sequence (selection bias)	Concealment of allocation (selection bias)	Performance bias	Incomplete data from results (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other biases
Bajkin, 2009 ¹³	?	-	-	+	+	?
Evans et al, 2002 ¹⁵	?	-	-	+	+	?
Sacco et al, 2007 ⁸	?	?	-	+	+	?
Souto et al, 1996 ¹²	+	-	-	+	+	+
Cannon, 2003 ¹⁴	?	-	?	+	+	+

Figure 3. Bias Overview

Sesgo de publicación

No se evaluó el sesgo de publicación, dado el número de artículos en el metaanálisis.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en el metaanálisis, la suspensión de la terapia antitrombótica no asegura la ausencia de hemorragias severas después de efectuadas las extracciones. Esto se pudo comprobar en los estudios realizados por Sacco y colaboradores, 2007,⁸ Souto y colaboradores, 1996¹² y Bajkin, 2009¹³. En estos estudios, el grupo de pacientes a los que se les modificó o suspendió la terapia anticoagulante desarrollaron mayor número de eventos que los del grupo donde esta se mantenía de forma constante, siendo estos estudios los que presentan mayor peso dentro del análisis.

De todos los estudios incluidos en el metaanálisis, se obtuvo un total de 553 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos. 285 pacientes fueron seleccionados

Publication bias

Given the number of articles in the meta-analysis, publication bias was not evaluated.

DISCUSSION

According to the meta-analysis results, the suspension of antithrombotic therapy does not guarantee the absence of severe bleeding after extractions. This was demonstrated in the studies by Sacco et al, 2007,⁸ Souto et al, 1996¹² and Bajkin et al, 2009.¹³ In these studies, the group of patients who had their anticoagulant therapy changed or suspended developed more events than the group where it was constantly kept; these studies had the greatest weight in the analysis.

Of all the studies included in the meta-analysis, there were 553 patients in total, who were divided into two groups. 285 patients were selected

para el grupo a quienes se les modificó la terapia, presentándose un total de 35 pacientes que desarrollaron el evento. Un total de 268 pacientes fueron incluidos en el grupo que mantuvo el tratamiento (grupo control) y solo 18 pacientes desarrollaron hemorragias.

Los valores de INR fluctuaron entre 1,5 y 3,4. Como medios de control de la hemorragia se utilizaron suturas reabsorbibles,¹⁹ esponjas hemostáticas¹³ y ácido tranexámico de manera local¹⁹ y como colutorio durante 2 días cada 6 horas.⁸ Estas medidas se tomaron principalmente en los grupos que mantuvieron el tratamiento. Todos los pacientes debieron morder una gasa estéril al menos durante 10 minutos después de la cirugía para controlar la hemorragia.

El periodo de seguimiento en todos los estudios fue de 6 días desde la cirugía, días en los cuales se desarrollaron los eventos de hemorragia, todos de baja o moderada intensidad.

No hubo hallazgo de acontecimientos tromboembólicos en los pacientes estudiados, ya que el tiempo de seguimiento fue muy poco como para detectar estos eventos y además el tamaño de las muestras era pequeño.

Los valores de INR¹ considerados de acuerdo con las patologías presentadas por los pacientes varía entre 2,0 a 3,0, siendo aún mayor (de 3,5 a 4,0) en aquellos pacientes que presentan válvulas cardíacas o infarto agudo al miocardio. Además, se sostiene que estos valores deben ser monitoreados constantemente, sin la necesidad de interrumpir la terapia para realizar las cirugías.²⁰ En relación con el control local de la hemorragia, Blinder y colaboradores (2001) compararon tres medidas locales en pacientes anticoagulados, utilizaron suturas de seda, esponjas hemostáticas y ácido tranexámico, y determinaron que no hubo diferencias significativas entre los entre los grupos que interrumpían la terapia y el que la mantenía. Por lo tanto, las medidas locales estándar y adicionales son eficaces para la hemostasia en pacientes anticoagulados sometidos a extracciones dentales.²¹

1 El INR se utiliza para la determinación del tiempo de coagulación. Se calcula a partir del tiempo de coagulación del paciente. Un individuo que no toma anticoagulantes orales posee un valor INR de 1. Un valor INR de 2 implica que la coagulación requiere el doble de tiempo.

for the group which had the therapy modified, with a total of 35 patients who had hemorrhages. A total of 268 patients were included in the group that kept the treatment (control group) and only 18 patients developed hemorrhages.

INR values¹ ranged from 1.5 to 3.4. Means of hemorrhage control included resorbable sutures,¹⁹ hemostatic sponges,¹³ and tranexamic acid⁹ locally applied and as a mouthwash for 2 days every 6 hours.⁸ These measures were mainly taken in groups that kept the treatment. All patients had to bite sterile gauze for at least 10 minutes after surgery in order to control bleeding.

In all studies, the follow-up period was 6 days after surgery, a period in which all the bleeding events occurred, all of low to moderate intensity.

No thromboembolic events were found in patients under study, since the follow-up period was very short as to detect these events; in addition, sample sizes were small.

The INR¹ values in accordance with patients' pathologies range from 2.0 to 3.0, being even higher (3.5 to 4.0) in patients with acute myocardial infarction or heart valves. In addition, these values need to be constantly monitored, with no need to interrupt therapy for surgery.²⁰ Concerning local hemorrhage control, Blinder et al (2001) compared three local measures in anticoagulated patients using silk sutures, hemostatic sponges, and tranexamic acid, finding out that there were no significant differences between the groups that interrupted therapy and the one that kept it. Therefore, the local standard and additional measures are effective for hemostasis in anticoagulated patients undergoing dental extractions.²¹

1 INR is used to determine coagulation time. It is calculated based on patient's coagulation time. An individual who is not taking anticoagulants has an INR value of 1. A value of 2 in INR means that coagulation requires twice the time.

Se han documentado graves complicaciones embólicas (incluyendo la muerte), siendo tres veces mayor la probabilidad de que ocurra en pacientes con complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación y cuya terapia anticoagulante fue interrumpida.²² En un estudio sobre la hemorragia y el tromboembolismo posoperatorio, se observó que alrededor del 20% de los casos de tromboembolismo arterial resultan en la muerte del paciente y el 40% en incapacidad permanente, en comparación con solo el 3% de los casos de sangrado posoperatorio que resultaron fatales.⁶

En conclusión, al comparar la suspensión o modificación de la terapia anticoagulante con la continuidad de la misma en pacientes sometidos a extracciones dentales, el desarrollo de eventos hemorrágicos no es significativamente mayor, por lo que no hay necesidad de suspender la terapia previa a la cirugía y así se mantiene la protección de los pacientes frente a posibles eventos tromboembólicos.

En aquellos casos en los que los niveles de INR son $\geq 4,0$ es necesario hacer monitoreo constante con el fin de evitar posibles hemorragias de mayor complejidad. Cabe destacar que es necesario unificar los conocimientos entre los docentes del área odontológica, para así tener en cuenta las medidas necesarias en el momento de tratar a este tipo de pacientes.

El estudio no se puede extrapolar para todo tipo de intervenciones dentoalveolares, ya que las investigaciones se realizaron, en su mayoría, en extracciones dentales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés comercial, institucional ni profesional en el presente estudio.

CORRESPONDENCIA

Patricio Oliva Mella

Dirección de Investigación. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Desarrollo.

There are reports of serious embolic complications (including death), being three times more likely to occur in patients with hemorrhagic complications associated to anticoagulation and whose anticoagulant therapy was interrupted.²² In a study on bleeding and post-operative thromboembolism, around 20% of cases of arterial thromboembolism resulted in death of patient and 40% in permanent disability, compared with only 3% of cases of post-operative bleeding that were fatal.⁶

In conclusion, in comparing the suspension or modification of anticoagulant therapy with the continuity of it in patients undergoing dental extractions, the development of hemorrhagic events is not significantly greater, so there is no need to interrupt therapy prior to surgery, thus maintaining patient protection against possible thromboembolic events.

In cases in which INR levels are ≥ 4.0 , constant monitoring is required in order to avoid possible bleeding of greater severity. It is necessary to unify knowledge among professors in the dental area, in order to bear in mind the necessary measures when treating such patients.

This study cannot be extrapolated to all types of dentoalveolar interventions, since the studies were mostly conducted in dental extractions.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state that this study does not have any conflict of commercial, institutional, or professional interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Patricio Oliva Mella

Dirección de Investigación. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Desarrollo.

(5641) 226 8544, Fax: (5641) 226 8501
 patriciooliva@udd.cl
 Barros Arana, 1734
 Concepción, Chile.

(+5641) 226 8544, Fax: (+5641) 226 8501
 patriciooliva@udd.cl
 Barros Arana, 1734
 Concepción, Chile.

REFERENCIAS / REFERENCES

- Benito M, Benito M, Morón A, Bernardoni C, Pereira S, Bracho M et al. Manejo odontológico de pacientes con enfermedades hemorrágicas y terapia anticoagulante: revisión bibliográfica. *Acta Odontol Venez* 2004; 42(2): 1-7.
- López P, Gordillo F, Rocca A. Controversias en torno al control de la anticoagulación oral en atención primaria. *Aten Prim* 1998; 21(4): 190-192.
- Sánchez P. Manejo odontológico de pacientes con alteraciones de la hemostasia. Tesis de Maestría, Granada, España: Universidad de Granada; 2009.
- Pedemonte C, Montini C, Castellón L. Manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales previo a cirugía oral. *Rev Dent Chile* 2005; 96(2): 18-23.
- Assayag D. Complicaciones en cirugía oral menor en pacientes bajo medicación anticoagulante. Tesis de Maestría. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008.
- Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J* 2007; 203(7): E15; 410-411.
- Chocarro L, Venturini C. Procedimientos y cuidados en enfermería médico-quirúrgica. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
- Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci P. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(1): e18-21.
- Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a literature review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2009; 75(1): 41.
- Furundanera J, Torán L, Plou P, Vivanco G, Izagirre A, Martínez M et al. Manejo de los pacientes en tratamiento anticoagulante o antiagregante que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. Donostia: Hospital Donostia, 2011.
- Karsli E, Erdogan Ö, Esen E, Acartürk E. Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(10): 2500-2507.
- Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(1): 27-32.
- Bajkin B, Popovic S, Selakovic S. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5): 990-995.
- Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants: a controlled study. *Aust Dent J* 2003; 48(2): 115-118.
- Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40(3): 248-252.
- Pértega S, Fernández S. Revisiones sistemáticas y metaanálisis [Internet]. Cuadernos Aten Prim 2005; 2: 209-112. Disponible en: http://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2015/07/14_Invest_N12_2.pdf
- Higgins P, Green S (editores). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 updated March 2011 [Internet]. Londres: Cochrane; 2011. [Consultado el 6 de junio de 2013]. Disponible en: <http://handbook.cochrane.org/>

18. L'abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. El metaanálisis en la investigación clínica. *Bol of Sanit Panam* 1994; 116(3): 226-244.
19. Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall S, 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): 1211-1216.
20. Linnebur SA, Ellis SL, Astroth JD. Educational practices regarding anticoagulation and dental procedures in U.S. dental schools. *J Dent Educ* 2007; 71(2): 296-303.
21. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6): 518-521.
22. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000; 131(1): 77-81.