



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS
PREOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS EN EL
PACIENTE CON TERAPIA ANTICOAGULANTE
DURANTE PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA BUCAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

IVÁN URIEL COLÍN VÉRTIZ

TUTORA: C.D. CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ

MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria:

Quiero dedicar este gran logro de haber concluido la carrera de Cirujano Dentista a mi Mamá porque con su esfuerzo incansable, pude alcanzar este gran sueño y porque gracias a su rigor me ha demostrado lo mucho que me ama.

A mi hermano Pablo le agradezco profundamente todo el apoyo que de manera incondicional me ha brindado, anteponiendo mis intereses a los de él y porque también realizó un gran esfuerzo para alcanzar esta meta.

También comparto este logro a mi gran amigo Erick Carmona, quien compartió conmigo la formación profesional en las aulas de la Facultad de Odontología, hemos crecido juntos profesionalmente, me ha brindado su amistad y confianza por lo que deseo compartir con él cada uno de sus éxitos profesionales así como él hoy está conmigo.

A todos mis amigos que tengo en esta facultad, quiero hacerlos partícipes de esta gran felicidad de haber terminado la carrera y a todos ellos les deseo también el mejor de los éxitos profesionales. Con especial cariño a mis compañeros del Seminario de Cirugía: Claudia García Pérez y César Daniel Marín Lázaro por su amistad y apoyo en la realización de este trabajo.

Le agradezco de una manera muy especial a La Dra. Claudia Maya González Martínez así como a La Dra. Rocío Gloria Fernández López por sus excelentes orientaciones y explicaciones que fueron de gran ayuda en la realización de este trabajo.

Soy una persona muy afortunada por haber obtenido La oportunidad de pertenecer a La Máxima Casa de Estudios de este País; La Universidad Nacional Autónoma de México por formarme como Cirujano Dentista en La Facultad de Odontología, por lo que me hace decir Orgullosamente hecho en CU!!





ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
 CAPÍTULO I COAGULACIÓN	
1.1 Sangre	9
1.2 Endotelio vascular	9
1.3 Estructura y función de las plaquetas	12
1.4 Constricción vascular	13
1.5 Hemostasia	14
1.5.1 Hemostasia primaria	15
1.5.2 Hemostasia secundaria	15
1.6 Formación del tapón plaquetario	16
1.7 Coagulación sanguínea	18
1.7.1 Factores de la coagulación	20
1.7.2 Mecanismo extrínseco	21
1.7.3 Mecanismo intrínseco	22
1.8 Mecanismo fibrinolítico (anticoagulante) en el sistema vascular normal	24
1.8.1 Fibrinólisis	26
1.9 Pruebas de coagulación	26
1.10 Exámenes complementarios	27
 CAPÍTULO II FARMACOLOGÍA DE LOS ANTICOAGULANTES	
2.1 Fármacos que actúan sobre la coagulación	30
2.1.1 Heparina	30
2.1.2 Lepirudina	33
2.1.3 Bivalirudina	33
2.1.4 Argatroban	34
2.1.5 Danaparoide	34
2.1.6 Drotrecogin	35



2.1.7 Warfarina.	35
2.1.8 Fenprocumon y Acenocumarol	37
2.1.9 Derivados de la indandiona	38
2.1.10 Ximelagatran	38
2.1.11 Raticidas	38
2.1.12 Aplicaciones clínicas de los anticoagulantes.	39
2.2 Fármacos antiagregantes plaquetarios	39
2.2.1 Acido acetil salicílico.	39
2.2.2 Ticlopidina.	41
2.2.3 Dipiridamol.	41
2.2.4 Clopidogrel.	41
2.2.5 Epoprostenol	42
2.2.6 Abciximab.	42
2.2.7 Eptifibatido.	43
2.2.8 Tirofibán.	43
2.2.9 Aplicaciones clínicas de los antiagregantes plaquetarios.	44
2.3 Fármacos fibrinolíticos.	44
2.3.1 Alteplasa.	44
2.3.2 Estreptocinasa.	45
2.3.3 Anistreplasa.	47
2.3.4 Urocinasa.	47
2.3.5 Aplicaciones clínicas de los fibrinolíticos.	48
2.4 Interacción de los anticoagulantes con otros fármacos.	49

CAPÍTULO III ENFERMEDADES QUE REQUIEREN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

3.1 Coagulación intravascular diseminada (CID)	51
3.2 Trombosis.	53



3.3 Trombosis venosa y embolia pulmonar	57
3.4 Trombosis y embolia arterial.	59
3.5 Infarto agudo del miocardio	61
3.6 Angina de pecho inestable	64
3.7 Válvulas protésicas	65
3.8 Fibrilación atrial.	67
3.9 Accidente vascular cerebral	69
3.10 Insuficiencia renal irreversible	71

CAPÍTULO IV MANEJO ODONTOLÓGICO-QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON TERAPIA ANTICOAGULANTE

4.1 Manejo odontológico del paciente con terapia Anticoagulante	73
4.2 Interrogatorio e inspección	75
4.3 Interacciones de los anticoagulantes con los medicamentos prescritos en la consulta dental	76
4.4 Exámenes de laboratorio.	78
4.5 Manejo del tratamiento anticoagulante	79
4.6 Plan de tratamiento	81
4.6.1 Operatoria dental	81
4.6.2 Endodoncia	83
4.6.3 Prótesis bucal.	83
4.6.4 Periodoncia.	84
4.7 Procedimientos quirúrgicos bucales	85
CONCLUSIONES	88
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90



INTRODUCCIÓN

El tema a tratar en la tesina se enfoca en el manejo odontológico-quirúrgico y farmacológico del paciente que es tratado con anticoagulantes por alguna enfermedad sistémica como puede ser algún proceso tromboembólico.

En la tesina se revisan primeramente los conceptos básicos sobre la fisiología de la coagulación, por lo que es importante para el Cirujano Dentista en formación recordar que la coagulación sanguínea consiste en la conversión de la sangre líquida en un gel o coágulo sólido y es fundamental para la vida. Este mecanismo fisiológico tiene el propósito de impedir la pérdida de sangre cuando algún vaso sanguíneo ha sido lesionado provocando su extravasación.

Por otro lado cuando el mecanismo de coagulación se activa dentro de la vasculatura normal, se pueden presentar patologías como las trombosis, embolias o infartos del miocardio y que ponen en peligro la vida del paciente. De un modo muy general, uno de los tratamientos farmacológicos de estas patologías, están basados en la inhibición del mecanismo de la coagulación evitando de esta forma la formación de un trombo, actuando a nivel de las funciones plaquetarias o bien, facilitando la degradación de un trombo ya formado (fibrinólisis).

El uso de anticoagulantes en pacientes que reciben atención odontológica presenta sangrado bucal de origen sistémico. De manera más específica son fármacos que se emplean para evitar el desarrollo de procesos tromboembólicos y sus complicaciones, como trombosis venosa, embolia pulmonar o sistémica, daño valvular, infarto al miocardio, fibrilación atrial y en portadores de prótesis valvulares. El objetivo de la terapia anticoagulante es procurar mantener al paciente en un rango de



anticoagulación que no implique un riesgo de sangrado espontáneo durante y posteriormente a su atención odontológica.

También es de gran importancia reconocer que todo fármaco que es administrado al organismo tiene interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que se comprometen con la toma de otros medicamentos administrados paralelamente, que potencialicen o antagonicen su efecto. Un fármaco que interactúe con un anticoagulante y que aumente su efecto, el riesgo hemorrágico será potencial, mientras que otro que disminuya el efecto anticoagulante, situará al paciente en un riesgo tromboembólico.

En la práctica general de Odontología con mayor interés en procedimientos quirúrgicos, el Cirujano Dentista se enfrenta con pacientes de riesgo con patologías que requieren de una terapia anticoagulante. Es por eso que el Cirujano Dentista, tendrá que saber valorar cuidadosamente el estado clínico del paciente, e incluirlo en un estado patológico probable y prever su evolución.

Ante un paciente con alguna coagulopatía, el Cirujano Dentista deberá ser capaz de integrar un protocolo del manejo farmacológico específico para ser candidato a tratamiento odontológico, ya que por fisiología requiere valorar el tiempo efectivo del anticoagulante y sus complicaciones clínicas, valorando muy bien los riesgos que se corren al practicar cualquier procedimiento general y quirúrgico, en especial el riesgo de sangrado, así como los beneficios que serán obtenidos.

El presente trabajo revisará los aspectos más relevantes de los componentes sanguíneos, fisiología de la coagulación, fármacos anticoagulantes y consideraciones clínicas en odontología.

CAPÍTULO I COAGULACIÓN

1.1 Sangre

La sangre es una suspensión de glóbulos rojos (eritrocitos), leucocitos y plaquetas que se encuentran en una solución compleja compuesta por (plasma), sales, proteínas y lípidos.¹

El volumen de sangre circulante es de aproximadamente el 7% del peso corporal. Alrededor del 55% de la sangre es plasma, con un contenido de proteínas de 7 g/dl (aproximadamente unos 4 g/dl de albúmina y 3 g/dl de inmunoglobulinas).³

La principal función de la sangre circulante es transportar el oxígeno y nutrientes hacia los tejidos y retirar el bióxido de carbono y los productos de desecho.^{2,3}

1.2 Endotelio vascular

El endotelio es de gran importancia en toda la hemostasia, ya que controla el tono vascular y activa a las plaquetas, la fase fluida y la fibrinólisis.²

Figura 1. Disposición de las células endoteliales



Fuente URL disponible en: www.ivic.ve



Las células endoteliales modulan varios aspectos de la secuencia de la hemostasia-coagulación. Por una parte, poseen propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes, fibrinolíticas y trombogénicas y por otra parte cuando se lesionan o activan ejercen funciones procoagulantes. La activación endotelial es inducida por productos de agentes infecciosos, factores hemodinámicos y componentes del plasma.⁴

1) Propiedades antiplaquetarias. El endotelio integro aísla las plaquetas y las proteínas de la coagulación de los componentes subendoteliales altamente trombogénicos, principalmente el colágeno. Las plaquetas circulantes en la sangre no se adhieren al endotelio. Esta función antiplaquetaria parece ser intrínseca de la membrana plasmática del endotelio. Por otra parte cuando las plaquetas se activan, se evita que se agreguen sobre las células endoteliales no lesionadas de alrededor por la acción de la prostaciclina (PGI₂) y el óxido nítrico, que son poderosos inhibidores de la agregación plaquetaria y potentes vasodilatadores.⁴

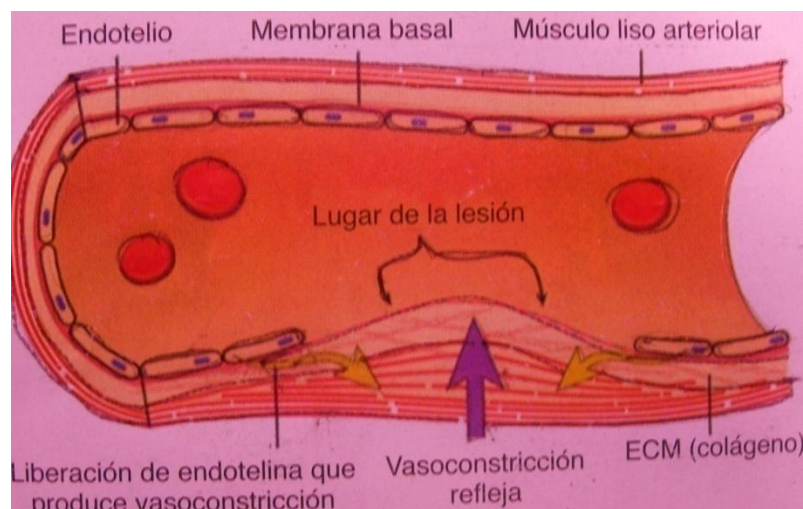
2) Propiedades anticoagulantes. Son mediadas por moléculas asociadas a las membranas análogas a la heparina y por la trombomodulina, un receptor específico de la trombina. Las moléculas análogas a la heparina actúan de forma indirecta; catalizan las acciones de la proteína anticoagulante natural antitrombina III, que inactiva la trombina y varios factores de la coagulación. La trombomodulina actúa también indirectamente. Se liga la trombina y al hacerlo se transforma la trombina de un procoagulante en un anticoagulante. La trombina unida a la trombomodulina activa la proteína C, un potente anticoagulante natural. La proteína C activada inhibe la coagulación por la excisión proteolítica de los factores Va y VIIIa.⁴

3) Propiedades fibrinolíticas. Las células endoteliales sintetizan activadores del plasminógeno de tipo tisular que promueven la actividad fibrinolítica y ayudan a limpiar los depósitos de fibrina de las superficies endoteliales.²

4) Propiedades trombogénicas: A parte de oponerse a la coagulación, las células endoteliales también poseen efectos prohemostáticos y protrombóticos, que afectan a las plaquetas, las proteínas de la coagulación y el sistema fibrinolítico. Las células endoteliales sintetizan y segregan el factor Von Willebrand; que es esencial para la adhesión de las plaquetas al colágeno y otras superficies.^{3,4}

Se puede resumir entonces que las células endoteliales, normalmente sirven para inhibir la adherencia plaquetaria y el inicio de la coagulación sanguínea y por otro lado, la lesión de las células endoteliales representa una pérdida de los mecanismos de anticoagulación y por tanto contribuye a la hemostasia.⁵

Figura 2. Función de las células endoteliales

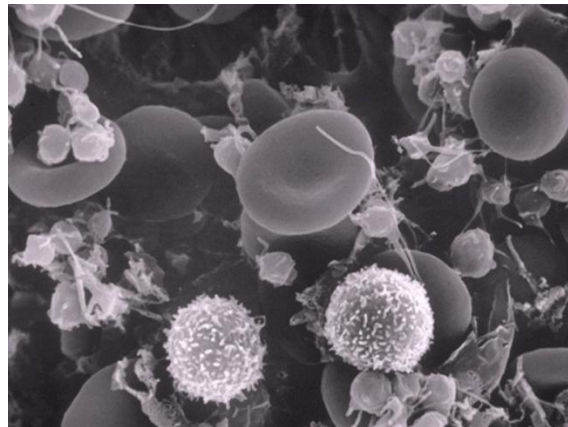


Fuente: Robbins; Patología Estructural y Funcional

1.3 Estructura y función de las plaquetas

Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares anucleados de los megacariocitos. Estas células se encuentran en la médula ósea y cuando maduran se fraccionan en plaquetas y posteriormente pasan a la circulación. Miden de 2 a 3 μ de diámetro, tienen forma discoide, tienen una vida de 10 a 12 días en la circulación sanguínea y sus cantidades normales oscilan entre 150,000.00 a 450,000.00 por milímetro cúbico. Estas minúsculas estructuras son de una versatilidad muy grande. En los pequeños vasos son responsables de la mayor parte de la vasoconstricción al liberar el vasoconstrictor tromboxano A_2 .⁶

Figura 3. Muestra las plaquetas y otros elementos celulares



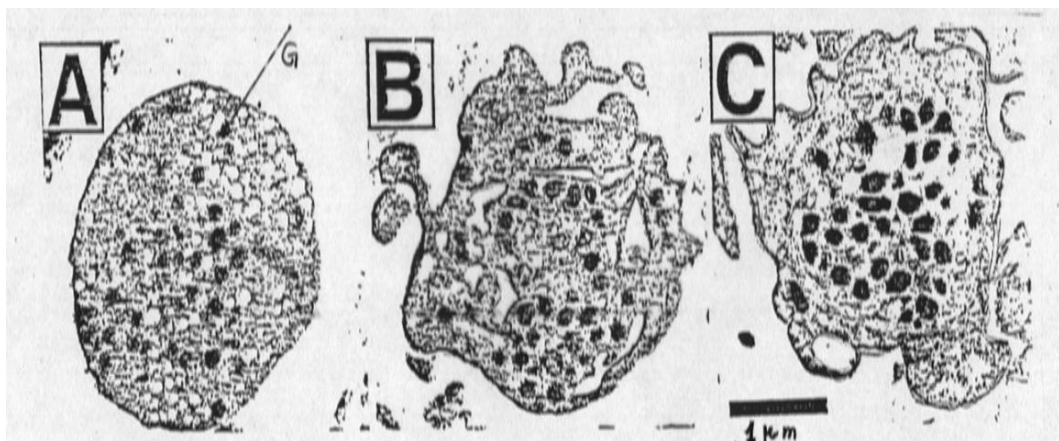
Fuente URL disponible en: www.anabiol/plaquetasmetabolismo.ppt

Las plaquetas están rodeadas de una membrana plasmática típica que contiene un cierto número de glucoproteínas. En el citoplasma de las plaquetas existen dos tipos de gránulos: los alfa y los densos. Los gránulos alfa contienen fibrina, fibronectina, factores V y VIII, factor plaquetario 4 (una quimiocina ligadora de heparina) y factores de

crecimiento. Los gránulos densos contienen ADP (adenosin difosfato), ATP (adenosin trifosfato), calcio y factor plaquetario.⁶

Con la lesión del vaso sanguíneo, las plaquetas resultan expuestas a la matriz extracelular de la pared vascular: colágeno, proteoglucanos, fibronectinas y otras glucoproteínas de adherencia. Cuando las plaquetas se activan, favorecen la hemostasia ya que forman un coágulo que sella la lesión y son ideales para acelerar las reacciones hemostáticas; además inhiben a la heparina al secretar el factor plaquetario(FP₄) y retardan la lisis del coágulo. Más adelante se describirá el proceso de formación del tapón plaquetario.⁶

Figura 4. Cambios morfológicos de las plaquetas por activación



Fuente URL disponible en: www.anabiol/plaquetasmabolismo.ppt

1.4 Constricción vascular

La vasoconstricción es un mecanismo fisiológico muy importante para controlar inmediatamente la hemorragia y se debe a que las arterias y venas tienen una capa de músculo liso que se contrae al dañarse el vaso. Después de que se rompe un vaso sanguíneo, el estímulo del traumatismo del vaso sanguíneo hace que la pared se contraiga y como



consecuencia se reduce instantáneamente el flujo de sangre del vaso sanguíneo lesionado. La constricción vascular es el resultado de reflejos nerviosos, de un espasmo miogénico local y de factores locales de los tejidos traumatizados y de las mismas plaquetas. En gran parte la vasoconstricción es el resultado probable de la contracción miogénica de los vasos sanguíneos iniciada por la lesión directa de la pared vascular. Además cuando las plaquetas se activan secretan tromboxano A_2 , el vasoconstrictor más potente que se conoce.^{4,6}

1.5 Hemostasia

El término de hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. La naturaleza ha tenido la capacidad de diseñar un sistema complejo pero ingenioso para mantener la sangre dentro del árbol vascular en forma líquida y sin coágulos y sin embargo permitir la formación rápida de un tapón sólido de sangre para cerrar roturas u otras lesiones de los vasos sanguíneos.⁵

Un concepto más aceptado de hemostasia se puede definir de la siguiente manera: sistema de coagulación que se encarga de formar un coágulo para sellar cualquier defecto en la vasculatura que permita la pérdida de sangre.²

La hemostasia puede conseguirse mediante diversos mecanismos físicos, químicos, mecánicos o fisiológicos. Como ejemplo de mecanismos fisiológicos tenemos:

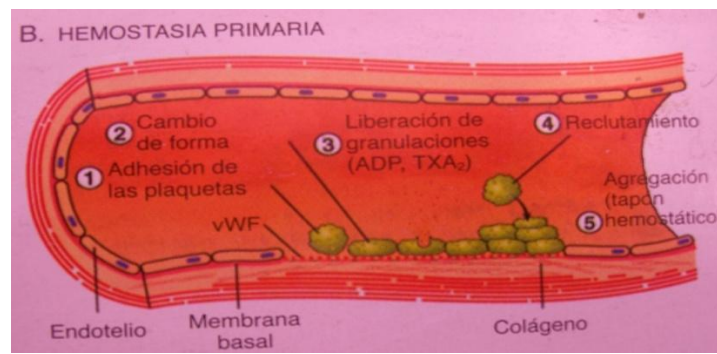
- a) Espasmo o constricción vascular
- b) Formación de un tapón de plaquetas
- c) Formación de un coágulo sanguíneo.⁵

La hemostasia se clasifica en primaria y secundaria las cuales se describen a continuación.

1.5.1 Hemostasia primaria.

Se le conoce así al proceso de reducción de la luz del vaso y de formación de un conglomerado plaquetario.⁵

Figura 5. Hemostasia primaria

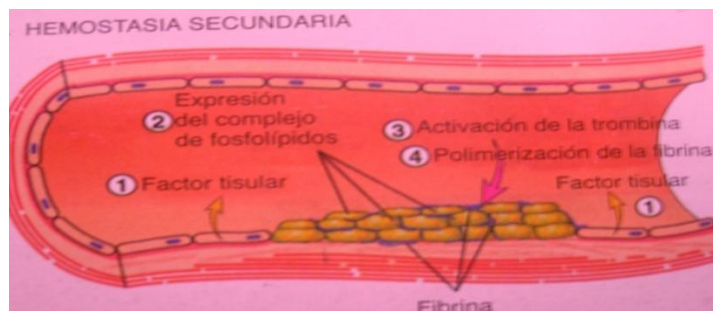


Fuente: Robbins; Patología estructural y Funcional

1.5.2 Hemostasia secundaria.

Se presenta cuando al producirse un daño en los tejidos se libera casi de manera simultánea el factor tisular que es el elemento procoagulante de origen endotelial, así como los fosfolípidos plaquetarios que activan el sistema de coagulación.⁵

Figura 6. Hemostasia secundaria



Fuente: Robbins; Patología Estructural y Funcional



1.6 Formación del tapón plaquetario

Con la lesión de un vaso las plaquetas resultan expuestas a la matriz extracelular de la pared vascular. Esto inicia el proceso hemostático en el que las plaquetas experimentan tres reacciones importantes.⁴

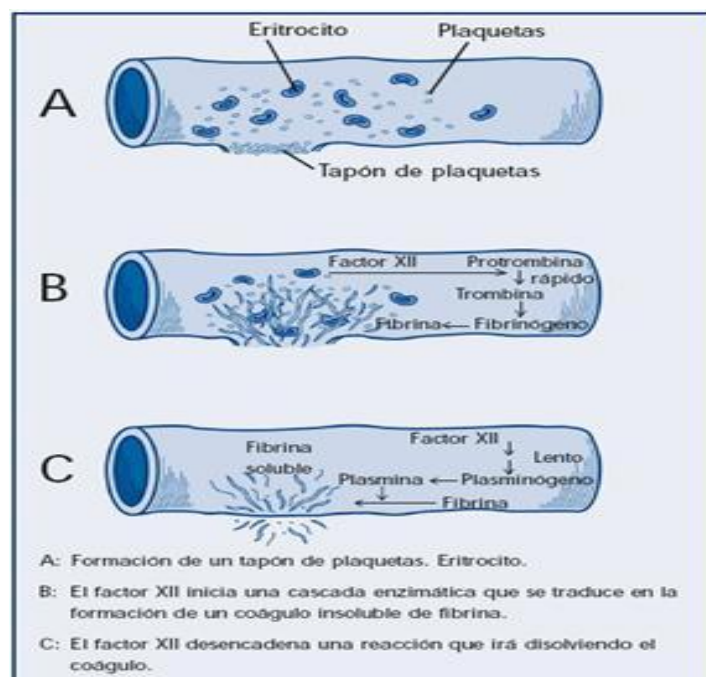
1) Adhesión y cambio de forma. Esto se refiere a la unión de las plaquetas a los lugares de lesión endotelial en donde los elementos subendoteliales, en especial el colágeno fibrilar, resultan expuestos. Las plaquetas pierden su forma discoide, haciéndose esféricas y emitiendo pseudópodos para conseguir una mayor capacidad de superficie de adhesión a la pared vascular lesionada. El factor von willebrand es necesario para la adhesión y sirve de puente molecular entre las plaquetas y el colágeno, actuando a través de receptores de glucoproteínas.^{4,5}

2) La secreción (reacción de liberación) del contenido de los gránulos plaquetarios se produce poco después de la adhesión. Los gránulos alfa que ya se mencionaron anteriormente contienen proteínas de coagulación, factores de crecimiento y diversas enzimas. Los gránulos densos son ricos en ADP y calcio iónico y también contienen aminas vasoactivas. El calcio es de gran importancia para la secuencia de la coagulación y el ADP es un potente mediador de la agregación plaquetaria.^{4,5}

3) Agregación plaquetaria (adhesión entre plaquetas). La agregación se da después de la adhesión y segregación. Esto provoca por lo menos tres estímulos importantes en la agregación plaquetaria. El primero es el ATP. El segundo es el tromboxano A_2 y en tercero la trombina que actúa ligándose a un receptor de trombina plaquetario. Prácticamente la combinación de estos tres estímulos (trombina, ADP y tromboxano A_2) inducirá la agregación de más plaquetas.⁵

El mecanismo complejo de agregación plaquetaria y en consecuencia la formación del tapón plaquetario se resume como sigue: 1) las plaquetas reconocen los lugares de lesión endotelial y se adhieren al colágeno fibrilar subendotelial y en consecuencia se activan. 2) después de su activación, las plaquetas segregan diversos productos almacenados en gránulos (entre ellas el ADP y el fibrinógeno) y sintetizan tromboxano A_2 . 3) el complejo de fosfolípido plaquetario ayuda a activar varios factores de coagulación. 4) la liberación del factor tisular de las células lesionadas y las células endoteliales participa en la activación de la vía extrínseca de la coagulación. 5) el ADP liberado de las plaquetas inicia la formación de un tapón hemostático provisional de plaquetas agregadas, que pronto se convierte en un tapón secundario mayor bajo la influencia del ADP, la trombina, y el tromboxano. La unión del fibrinógeno a las plaquetas es crucial para la agregación plaquetaria.⁵

Figura 7. Formación del tapón plaquetario



Fuente URL disponible en: www.gsk.es

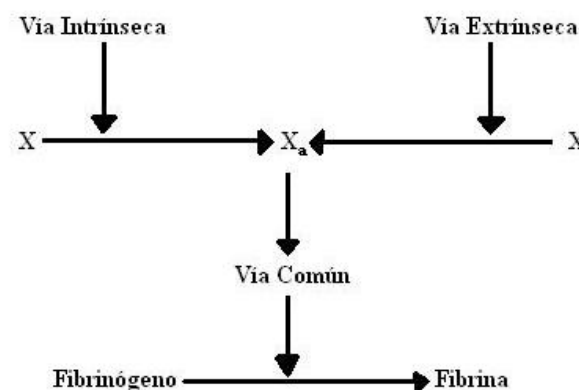


1.7 Coagulación sanguínea

La coagulación (del latín coagulare=cuajar), es una modificación del estado físico sanguíneo, pasando de un estado líquido a un estado gel. La coagulación de la sangre es un proceso complejo que consiste en la activación secuencial de diversos factores presentes en ella. Son dos cascadas de reacciones en la que factor activado va a activar al siguiente, y así sucesivamente. El paso clave en la coagulación sanguínea es la conversión del fibrinógeno.⁷

El sistema de coagulación es el tercer componente del proceso hemostático y tiene lugar en tres etapas esenciales: 1) en respuesta a la ruptura del vaso o una lesión de la propia sangre se produce una compleja cascada de reacciones químicas en la sangre que afectan a más de una docena de factores de coagulación. El resultado neto es la formación de un complejo de sustancias activadas que en grupo se denominan activador de la protrombina. 2) el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina. 3) la trombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno en fibras de fibrina que atrapan en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo. Muchas moléculas de monómero de fibrina polimerizan en segundos en fibras largas de fibrina que forman el retículo del coágulo.^{6,7}

Figura 8. Mecanismo General de la Coagulación



Fuente: Guyton; Tratado de Fisiología Médica



En los primeros estadios de esta polimerización, las moléculas de monómero de fibrina se unen mediante enlaces hidrógeno no covalentes débiles, y las fibras nuevas que se forman no se entrecruzan con las otras; por tanto, el coágulo resultante es débil y puede romperse con facilidad. Se produce todavía otro proceso durante los siguientes minutos que fortalece mucho en retículo de fibrina. Esto implica a una sustancia llamada factor estabilizador de la fibrina, que esta normalmente presente en pequeñas cantidades en las globulinas plasmáticas, pero también se libera de las plaquetas atrapadas en el coágulo.⁷

Antes de que el factor estabilizador de la fibrina pueda tener un efecto sobre las fibras de fibrina, debe activarse. La misma trombina que causa la formación de fibrina activa también el factor estabilizador de la misma.

Después, esta sustancia activada opera como un enzima provocando la formación de enlaces covalentes entre los moléculas de monómero de fibrina, así como múltiples entre cruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes, con lo que contribuye enormemente a la fuerza tridimensional que posee la red de fibrina.^{3,7}

El coágulo se compone de una red de fibrina que van en todas direcciones y atrapan células sanguíneas, plaquetas y plasma. Las fibras de fibrina se adhieren también a las superficies lesionadas de los vasos sanguíneos y por tanto el coágulo se adhiere a la abertura vascular y evita así la pérdida de sangre.⁷

Pocos minutos después de formarse el coágulo, empieza a contraerse y suele exprimir la mayor parte del líquido de su interior en 20 a 60 segundos.⁴ El líquido exprimido se llama suero porque se ha eliminado todo su fibrinógeno y la mayor parte de los otros factores de coagulación,



por ello el suero es diferente del plasma. El suero no puede coagularse debido a la ausencia de éstos factores.^{6,7}

Las plaquetas son necesarias para que se produzca la retracción del coágulo. Por tanto, la falta de retracción del coagulo es una indicación que el número de plaquetas en la sangre circulante es bajo. Asimismo, las propias plaquetas contribuyen directamente a la contracción del coagulo al activar las moléculas de trombostenina, actina y miosina plaquetarias, que son proteínas contráctiles de las plaquetas y producen una fuerte contracción de las espículas de las plaquetas unidas a la fibrina.^{3,7}

1.7.1 Factores de la coagulación

Se les ha denominado factores de la coagulación a un conjunto de diversas proteínas plasmáticas que llevan a cabo una serie de reacciones enzimáticas y que producen un sistema de amplificación biológica que permite que escasas moléculas de un producto inicial, induzcan a través de activaciones secuenciales de proteínas precursoras circulantes, una producción explosiva de trombina. Estas proteínas plasmáticas generalmente se encuentran en un estado de precursores inertes.⁶

La mayor parte de los factores de la coagulación se designan mediante números romanos. Cuando se desea indicar la forma activa del factor, se añade una letra minúscula “a” detrás del número romano, por ejemplo el factor VIIIa, quiere decir que el factor VIIIa se encuentra en un estado activado.^{6,7}



Sistema para nombrar a los factores de la coagulación:

Factor	Nombres
I	Fibrinógeno
II	Protombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor labil, globulina aceleradora
VI	No asignado a ningún factor
VII	Proconvertina, factor estable
VIII	Factor antihemofílico
IX	Componente Tromboplastico Plasmático
X	Factor Stuart-Prower
XI	Antecedente de la tromboplastina plasmática
XII	Factor Hageman
XIII	Factor estabilizador de la fibrina. ⁶

1.7.2 Mecanismo extrínseco

El mecanismo extrínseco para iniciar la formación del activador de la protrombina comienza con un traumatismo de la pared vascular o tejidos extravasculares y se produce de acuerdo con los siguientes pasos.^{6,8}

1.- Liberación del factor tisular. El tejido lesionado libera un complejo de varios factores llamado factor tisular o tromboplastina tisular.⁸

2.- Activación del factor X y papel del factor VII y del factor tisular. El complejo lipoproteico del factor tisular forma un complejo con el factor VII de la coagulación y en presencia de iones de calcio, actúa por vía enzimática sobre el factor X para formar el factor X activado.⁸



3.- Efecto del factor X activado para formar el activador de protrombina y papel del factor V. El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares que forman parte del factor tisular, o con fosfolípidos adicionales liberados de las plaquetas, así como con el factor V para formar el complejo llamado activador de la protrombina. En unos pocos segundos, esto rompe la protrombina para formar trombina y el proceso de coagulación procede como ya se mencionó anteriormente. Al principio, el factor V del complejo activador de la protrombina está inactivo, pero una vez que comienza la coagulación y se empieza a formar trombina, la acción proteolítica de ésta activa al factor V. Este se convierte entonces en un potente acelerador de la activación de la protrombina. De este modo, en el complejo activador de la protrombina final, el factor X activado es la proteasa real que convierte la protrombina en trombina, el factor V activado acelera enormemente esta actividad de proteasa y los fosfolípidos actúan como un vehículo que acelera más el proceso.^{6,8}

1.7.3 Mecanismo intrínseco

El mecanismo intrínseco para iniciar la formación del activador de la protrombina y por tanto para iniciar la coagulación, comienza con el traumatismo de la propia sangre o la exposición de la sangre al colágeno en un vaso sanguíneo lesionado. El mecanismo intrínseco se describe como sigue.^{6,8}

1.- El traumatismo sanguíneo produce la activación del factor XII y libera fosfolípidos plaquetarios. El traumatismo de la sangre o la exposición de la sangre al colágeno de la sangre: el factor XII y las plaquetas. Cuando el factor XII se altera, como ocurre al entrar en contacto con el colágeno o con una superficie mojada como el vidrio adquiere una nueva configuración que le convierte en una enzima proteolítica llamada "factor



XII activado". Al mismo tiempo, el traumatismo sanguíneo también lesiona las plaquetas debido a la adherencia o bien al colágeno o bien a una superficie mojable y esto libera fosfolípidos plaquetarios.⁶⁸

2.- Activación del factor XI. El factor XII activado actúa por vía enzimática sobre el factor XI para activarlo, que es el segundo paso de la vía intrínseca. Esta reacción también precisa el cininógeno HMW (elevado peso molecular, del inglés, high-molecular-weight) y es acelerada por la precalicreína.^{7,8}

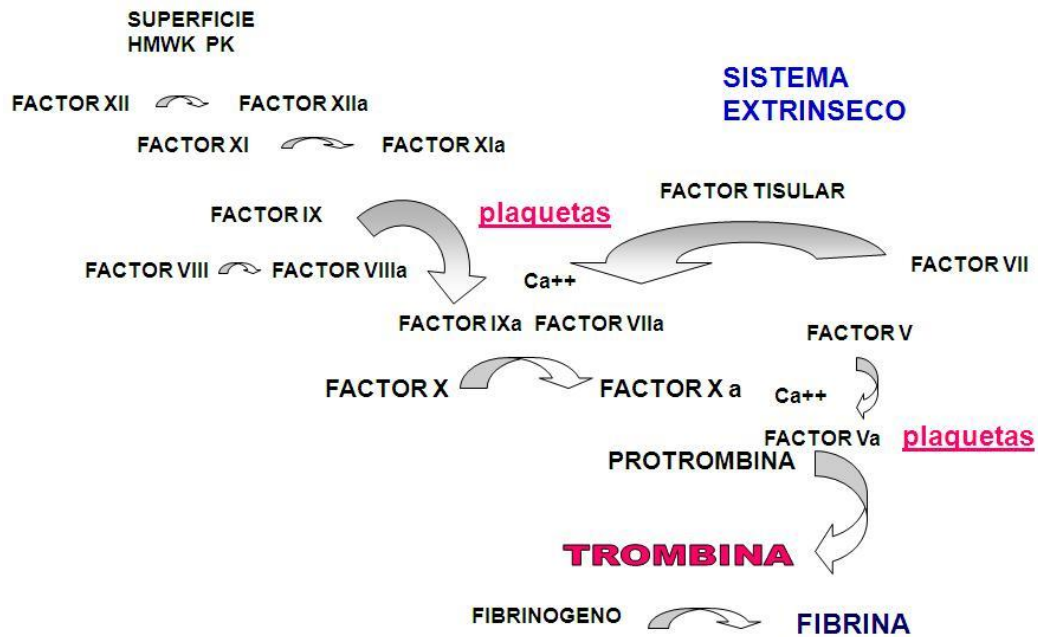
3.- Activación del factor IX por el factor XI activado. El factor XI activado actúa entonces de forma enzimática sobre el factor IX para activarlo también.⁶

4.- Activación del factor X y papel del factor VIII. El factor IX activado, actuando junto al factor VIII activado y los fosfolípidos activa el factor X. Si hay un aporte limitado del factor VIII o de las plaquetas, este paso es deficiente.⁶

5.- Acción del factor X activado para formar el activado de la protrombina y papel del factor V. Este paso del mecanismo intrínseco es el mismo que el último del mecanismo extrínseco. Es decir, el factor X se combina con el factor V y las plaquetas o los fosfolípidos tisulares para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina inicia una vez, en cuestión de segundos la división de la protrombina para formar trombina, poniendo en movimiento el proceso final de la coagulación.^{7,8}

Figura 10. Mecanismos Intrínseco y Extrínseco de la Coagulación

SISTEMA INTRINSECO



Fuente URL disponible en: www.anabiol/plaquetasmetabolismo.ppt

1.8 Mecanismo fibrinolítico (anticoagulante) en el sistema Vascular normal

En el sistema de coagulación debe existir un mecanismo que regule la formación de un coagulo, es decir, que cuando se forma dicho coagulo se elimine cuando haya cumplido su función, de no ser así éste mecanismo fisiológico se convertiría en algo nocivo o patológico.⁹

Existen diversos mecanismos fisiológicos en la regulación de la formación de la fibrina:

- 1.- El flujo sanguíneo reduce la formación de fibrina retirando material coprocoagulante y diluyéndolo en un mayor volumen.⁹



2.- Existencia de inhibidores fisiológicos de la coagulación en el plasma. Normalmente, en el plasma existen inhibidores de los factores de coagulación activados, que desempeñan un papel importante en la limitación de la formación de fibrina en el lugar de la lesión vascular y en el mantenimiento de la fluidez sanguínea.⁹

Existen dos tipos de inhibidores fisiológicos: los inhibidores de las serinas-proteasas y los inhibidores de los factores V y VIII.⁹

a) Inhibidores de las serinas-proteasas. Entre éstas se encuentran la antitrombina III, la alfa-1 antitripsina, la alfa-2 antiplasmina y el cofactor II de la heparina. Quizá el más importante de todos es la antitrombina III. Forma un complejo irreversible con la trombina en proporción 1:1, formando un complejo inactivo. La antitrombina III, tiene un potente efecto antifactor Xa. El efecto inhibitor de la antitrombina III sobre la trombina se ve ampliamente potenciado por acción de la heparina.⁹

b) Inhibidores de los factores V y VIII: son las proteínas C y S. la proteína C es una serina-proteasa dependiente para su síntesis de la vitamina K. Circula en estado inactivo y es activada por la trombina, su acción consiste en destruir las actividades coagulantes de los factores V y VIII.^{8,9}

La proteína S, es una glucoproteína dependiente para su síntesis de la vitamina K. Actúa como un cofactor de la proteína C de la inactivación de los factores V y VIII.⁹



1.8.1 Fibrinólisis

Una vez que se ha formado el coágulo de fibrina y ha cumplido su función hemostática, existe un sistema fisiológico para su destrucción o lisis. Este sistema se denomina fibrinólisis o sistema fibrinolítico. El sistema fibrinolítico, al igual que el de la coagulación plasmática está formado por: a) precursores inactivos (plasminógeno), b) plasmina y c) activadores del plasminógeno.⁹

a) Precursores inactivos (plasminógenos). Existen dos formas de plasminógeno las cuales no se ha aclarado la importancia fisiológica de estas dos formas.⁵

b) Plasmina. Es la enzima proteolítica formada a través del plasminógeno por una serie de activadores. La plasmina actúa degradando la fibrina y los factores V y VIII.⁹

c) Activadores del plasminógeno. La activación del plasminógeno se desencadena normalmente por acción del factor XIIa, de la trombina o de activadores tisulares que se sintetizan en las células endoteliales, así como farmacológicos empleados en la terapéutica trombolítica.^{8,9}

1.9 Pruebas de coagulación

Las pruebas que normalmente se recomiendan y que se solicitan siempre juntas son las siguientes:

- 1.- Cuenta de plaquetas.
- 2.- Tiempo de sangrado de Ivy.
- 3.- Tiempo de protrombina.
- 4.- Tiempo parcial de tromboplastina.^{8,9}



1.- Cuenta de plaquetas. La cuenta de plaquetas revela anomalías cuantitativas de las plaquetas, cuyos valores normales van de 150,000 a 450,000 por milímetro cúbico. Una cuenta de plaquetas normal con un tiempo de sangrado prolongado es indicativo de disfunción plaquetaria.⁹

2.- Tiempo de sangrado de Ivy. Es el tiempo que transcurre entre la producción de una lesión y el momento en que cesa de fluir la sangre a través de una herida. El tiempo de sangrado normal es de 5 a 6 minutos, por lo que cuando existen alteraciones en el número de plaquetas, en su funcionamiento o en la capacidad de contracción vascular ante una lesión, éste tiempo se prolonga.⁹

3.- Tiempo de protombina. Mide la integridad de los factores de la coagulación que intervienen en el mecanismo extrínseco, así como de la vía común. El valor normal del tiempo de protombina es de 12 a 14 segundos.⁹

4.- Tiempo parcial de tromboplastina. Mide el funcionamiento de los factores que intervienen en el mecanismo intrínseco. El tiempo parcial de tromboplastina normal no debe de exceder los 45 segundos.⁹

1.10 Exámenes complementarios

En vista de que el tratamiento anticoagulante debe ser preciso, debe tenerse un control adecuado del grado de anticoagulación, a través de pruebas de laboratorio. Hasta principios del decenio de 1980 se había empleado como instrumento de monitoreo de tratamiento anticoagulante el tiempo de protombina (TP), que equivale al tiempo que se requiere para formar fibrina a partir del hecho de agregar calcio al plasma citratado, en presencia de una suspensión de fosfolípidos llamada tromboplastina tisular, extracto crudo de tejido animal. Esta prueba se



reporta en segundos y en porcentaje de actividad en relación con una muestra testigo, o es reportado también como índice o cociente de protrombina.^{8,9}

En vista de que la fuente de tromboplastina tisular puede ser diferente de un laboratorio a otro, o de un país a otro según se emplean reactivos de origen humano o animal, los resultados de TP no podían ser equiparables. Las tromboplastinas muy sensibles (de cerebro o placenta humanos), que son de uso común en Europa, tienen la gran ventaja que los resultados del TP con ellas obtenidos permiten manejar un rango amplio para la toma de decisiones terapéuticas, en contraste con las que se derivan de cerebro de conejo, utilizadas en América.^{8,9}

Esta sensibilidad menor hace que unos segundos sean la diferencia entre una anticoagulación terapéutica y una tendencia a la hemorragia. Fue en el decenio de 1970-1979 que se advirtió la falta de sensibilidad del TP, llegándose a presentar con el paso de los años, el hecho de que los pacientes en América estuvieran recibiendo dosis mayores de anticoagulantes orales, 5.5 a 9 mg de warfarina sódica, que los pacientes tratados en Inglaterra, 4.5 a 5.5 mg.^{8,9}

Las tromboplastinas de origen animal que aparecieron en el mercado pretendiendo reducir los costos, tienen el enorme inconveniente de su falta de sensibilidad. Su uso explica el porqué de los resultados tan contradictorios en el caso del empleo de los anticoagulantes orales reportados en el mundo presentándose un índice mayor de casos de anticoagulación excesiva y complicaciones hemorrágicas en América y Gran Bretaña.^{8,9}



Ante este panorama, en 1977 la OMS adoptó como preparación de referencia la tromboplastina estándar de cerebro humano, denominada 67/40, dándole la sensibilidad de 1.0, introduciendo además el término de Índice de Sensibilidad Internacional (ISI), el cual se asigna a cada lote de reactivos que ya fueron calibrados. Un ISI mayor a 1.0 indica menor sensibilidad de la tromboplastina, mientras que un ISI menor a 1.0 indica una sensibilidad mayor.^{8,9}

El comité de estandarización en hematología propuso también que TP fuera reportado no sólo en segundos o porcentaje de actividad, como se hacía hasta entonces, sino también mediante el INR (Rango Internacional Normalizado), a fin de lograr su estandarización. Debe aclararse que el INR se usa principalmente para el monitoreo de pacientes que reciben anticoagulantes orales y que es discutible su valor clínico en pacientes que cursan con condiciones clínicas en las que el TP es anormal.⁸

El INR se calcula del cociente del TP del paciente sobre el TP de control, elevado a la potencia de ISI: $INR = (TP \text{ del paciente} / TP \text{ del control})^{ISI}$.

Puede tener variaciones amplias dependiendo del ISI, ya que la sensibilidad de la tromboplastina empleada se reflejará muy fuerte en los resultados. Entre menor sea la sensibilidad del ISI será mayor, igual que el resultado del INR. Para un individuo sano el INR es de 1.0, mientras que para quienes reciben anticoagulantes orales profilácticos contra eventos tromboembólicos es de 2.5 a 3.0 hasta 3.5 para portadores de prótesis valvulares. Debido a la forma como el INR es calculado, siempre mostrará un valor más alto que el TP. Un paciente con un INR de 5.0 tiene un riesgo muy alto e inaceptable de hemorragias.⁹



CAPÍTULO II FARMACOLOGÍA DE LOS ANTICOAGULANTES

2.1 Fármacos que actúan sobre la coagulación

2.1.1 Heparina

La heparina fue descubierta en 1916 por un estudiante de medicina en el Hospital “Johns Hopkins”. Estaba tratando de extraer sustancias tromboplásticas (coagulantes) de diversos tejidos, pero en su lugar, encontró una actividad anticoagulante potente. Se le dio el nombre de “heparina” porque se extrajo por primera vez a partir del hígado.¹⁰

La heparina está presente junto con la histamina en los gránulos de las células cebadas (mastocitos). La heparina es un anticoagulante inyectable de acción rápida que suele utilizarse en forma aguda para impedir la formación de trombos. En condiciones normales, la heparina se produce como macromolécula unida a la histamina. Se extrae con fines comerciales del intestino porcino o pulmón bovino. Es una mezcla de glucosaminoglicanos de cadena larga y es muy ácida por la presencia de grupos sulfato y ácido carboxílico.^{11,12}

La heparina actúa en forma indirecta al unirse a la antitrombina III (proteína que actúa como inhibidor natural de los factores hemostáticos) y producir un rápido efecto anticoagulante. El máximo efecto se alcanza algunos minutos después de administrar la dosis de heparina por vía intravenosa (a diferencia de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K como la warfarina que requieren un tiempo de 8 a 12 horas para lograr su máximo efecto). La antitrombina III, también conocida como cofactor de la heparina, es una globulina alfa que inhibe las proteasas de serina, incluidos varios de los factores de la coagulación como la



trombina. La unión de la heparina a la antitrombina III induce un cambio estructural que favorece la combinación más rápida con la antitrombina, con lo que acelera su inactivación excepto con aquella que ya está unida a la fibrina.^{11,12}

La heparina debe suministrarse por vía parenteral sea como inyección subcutánea o por vía intravenosa, puesto que no atraviesa las membranas (el suministro intramuscular de heparina está contraindicado porque provoca hematoma). Por lo regular la heparina se administra en bolo intravenoso para lograr un efecto anticoagulante inmediato y luego se continúa con dosis bajas a infusión continua. Esta última modalidad se mantiene durante 7 a 10 días y se ajusta la dosis de acuerdo con el tiempo parcial de tromboplastina activada.¹²

Una vez en la sangre, la heparina se une a muchas proteínas que neutralizan su actividad y que pueden inducir resistencia al fármaco. Aunque la mayor parte del agente permanece en la circulación y el sistema reticuloendotelial capta la heparina, que se despolimeriza y por lo tanto se inactiva. En consecuencia, la heparina tiene una vida media más larga en pacientes con cirrosis hepática. Los metabolitos inactivos y una parte del medicamento original se eliminan por la orina, por lo que también es importante tomar en cuenta que la vida media de la heparina se prolonga en caso de insuficiencia renal, también cabe mencionar que no atraviesa la barrera placentaria.¹²

Los principales efectos adversos que presenta la administración de heparina son los siguientes:

a) La principal complicación del tratamiento con heparina es la hemorragia. Para aminorar este riesgo es indispensable vigilar de manera estricta el tiempo de sangrado. La hemorragia excesiva puede controlarse

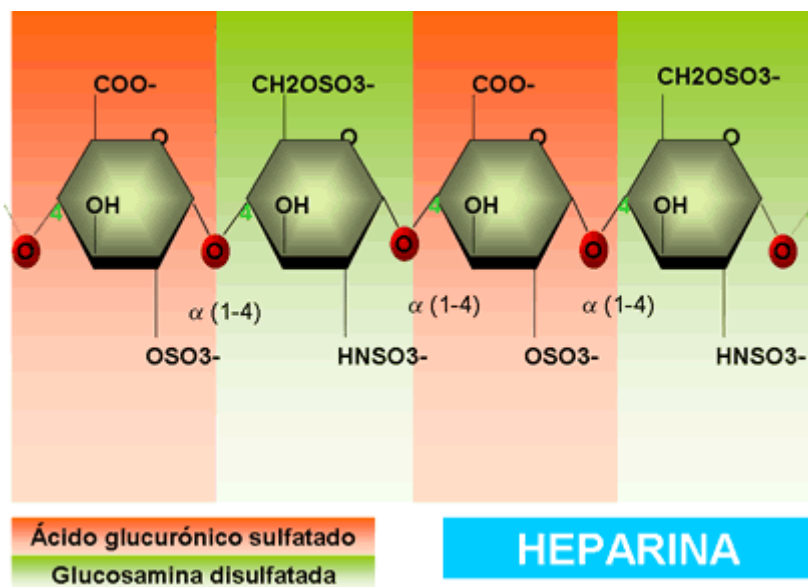
mediante la suspensión del agente o con la administración de sulfato de protamina. Administrado en infusión lenta se combina con la heparina mediante unión iónica y crea un complejo inactivo.¹²

b) Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad o algunas manifestaciones de este tipo como escalofrío, fiebre urticaria o choque anafiláctico, debido a que la heparina es de origen animal y por lo tanto puede ser antigénica.¹²

c) Después de cerca de 8 días de tratamiento se produce una disminución de la cantidad de plaquetas en la circulación. Si aparece tromboembolia se debe suministrar un inhibidor de la agregación plaquetaria o un anticoagulante oral en lugar de la heparina.¹²

d) La heparina ésta contraindicada en caso de hipersensibilidad al fármaco o con trastornos de la coagulación, alcohólicos y personas sometidas a operación cerebral, oftálmica o medular.¹².

Figura 11. Estructura Molecular de la Heparina



Fuente URL disponible en: www.virtual.unal-educ.com



2.1.2 Lepirudina

Es un derivado recombinante de la hirudina, un inhibidor directo de la trombina presente en las glándulas salivales de la sanguijuela medicinal. Es un polipeptido de 65 aminoácidos que se une de manera estrecha tanto al sitio catalítico como al sitio de reconocimiento de sustrato extendido de la trombina. La lepirudina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Se administra por vía intravenosa en dosis ajustadas para conservar el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). El fármaco se excreta por los riñones y tiene una semivida de alrededor de 1.3 horas. La lepirudina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal porque puede acumularse y causar hemorragia en los mismos. Los individuos pueden presentar anticuerpos contra la hirudina que en ocasiones originan un aumento paradójico del aPTT y por ende se recomienda vigilancia diaria de éste último. No hay antídoto para la lepirudina.¹¹

2.1.3 Bivalirudina

Es un polipéptido sintético de 20 aminoácidos que inhibe directamente la trombina por un mecanismo similar al de la lepirudina. La bivalirudina se administra por vía intravenosa y se utiliza como una alternativa de la heparina en quienes se lleva a cabo angioplastia coronaria. La semivida del fármaco en pacientes con función renal normal es de 25 minutos; se recomienda disminuir la dosis en enfermos con deterioro renal moderado o grave.¹¹



2.1.4 Argatrobán

El argatrobán, como un compuesto sintético basado en la estructura de la L-arginina, se une de manera reversible al sitio catalítico de la trombina. Se administra por vía intravenosa y su acción se inicia de inmediato. Su semivida es de 40 a 50 minutos. El argatrobán es metabolizado por enzimas del citocromo P450 en el hígado y se excreta por la bilis; por tanto, es necesario disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis se ajusta para conservar un aPTT de 1.5 a 3 veces el valor basal. Puede utilizarse argatrobán como una alternativa de la lepirudina para la profilaxia o el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.¹¹

2.1.5 Danaparoide

Es una mezcla de glucosaminoglucanos no heparinicos aislados a partir de la mucosa intestinal porcina. El danaparoide está aprobado en Estados Unidos para la profilaxia de trombosis venosa profunda. También es un anticoagulante eficaz para sujetos con trombocitopenia inducida por heparina. El danaparoide favorece sobre todo la inhibición del factor Xa mediante antitrombina pero a la posología recomendada no prolonga el tiempo de protrombina ni el aPTT. El danaparoide se administra por vía subcutánea a una dosis fija para uso profiláctico y para una vía ultravenosa a una dosis más alta. Su semivida es de alrededor de 24 horas. Los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir vigilancia con una valoración contra factor Xa debido a la semivida prolongada del fármaco. No se dispone de antídoto.¹¹



2.1.6 Drotrecogin

Es una forma recombinante de proteína C activa humana que inhibe la coagulación por inactivación proteolítica de factores Va y VIIIa. También tiene efectos antiinflamatorios. Una venoclisis continua durante 96 horas de drotrecogin disminuye la mortalidad en pacientes adultos que tienen el riesgo alto de muerte por sepsis grave si se administra en el transcurso de 48 horas del inicio de la disfunción orgánica. El principal efecto adverso es la hemorragia.¹¹

2.1.7 Warfarina

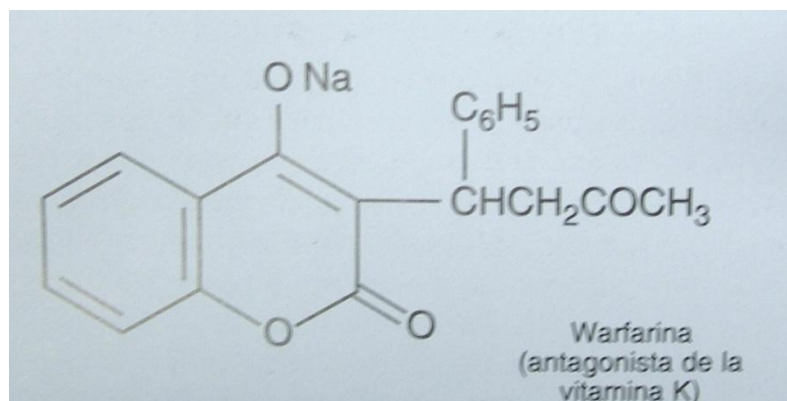
Los anticoagulantes cumarínicos, entre los que se encuentra la warfarina y el dicumarol, deben su efecto a que antagonizan el papel de cofactor de la vitamina K. Utilizada en un principio sólo como raticida, la warfarina se emplea con regularidad hoy en día en el ámbito clínico como anticoagulante. Existe controversia acerca de la utilidad clínica de éste medicamento en casos de infarto del miocardio y artroplastia de cadera. Las complicaciones que produce obligan a identificar con toda certeza aquellos casos que en realidad están en riesgo de sufrir trombosis.¹²

Los anticoagulantes orales solo actúan in vivo y no tiene efecto alguno sobre la coagulación si se añaden a la sangre in vitro. Interfieren en la gamma-carboxilación postraduccion de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Lo hacen a través de la inhibición de la reducción enzimática de la vitamina K a su forma hidroquinona activa. Esta inhibición es competitiva. Su efecto tarda varios días en manifestarse, debido al tiempo necesario para la degradación de los factores carboxilados. El factor VII, que posee una semivida de 6

horas, es el primero en afectarse seguido por los factores IX, X, II, cuyas semividas son de 24, 40 y 60 horas, respectivamente.¹⁰

La warfarina se absorbe con rapidez y en su totalidad después de la administración por vía oral. Aunque los alimentos pueden retardar su absorción, no afectan la cantidad de medicamento absorbido al final. La warfarina se une en un 99% a la albúmina plasmática, lo cual evita que se difunda hacia el líquido cefalorraquídeo, orina y leche materna. No obstante, otros agentes con mayor afinidad por el sitio de unión como las sulfonamidas pueden desplazar al anticoagulante, lo que provoca un aumento de su actividad. El fármaco atraviesa con rapidez la barrera placentaria. Los productos del metabolismo de la warfarina son inactivos y se excretan a través de la orina y las heces después de su conjugación con ácido glucorónico.¹²

Figura 12. Estructura Molecular de la Warfarina



Fuente: Rang; Farmacología; 5ª edición

Los principales efectos adversos de la administración de la warfarina son los siguientes:

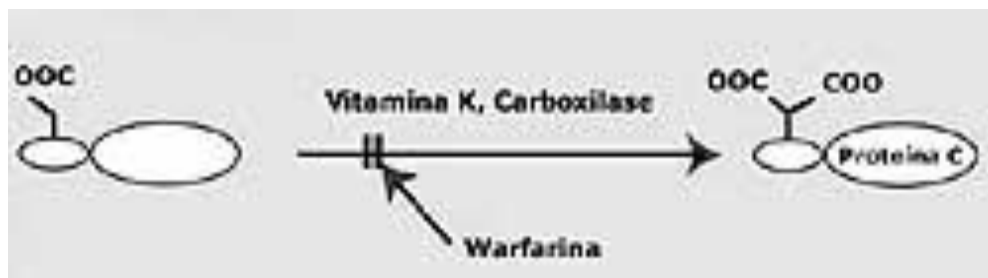
a) Su principal efecto secundario es la hemorragia. Por lo tanto, resulta primordial vigilar y ajustar con frecuencia el efecto anticoagulante. El sangrado leve puede tratarse mediante la suspensión del medicamento y administración de vitamina K por vía oral. El sangrado grave requiere de

una dosis mayor de vitamina k por vía intravenosa. En caso de hemorragia masiva es necesario suministrar sangre completa, plasma congelado o concentrado plasmático de factores de la coagulación.¹².

b) La presencia de enfermedades concomitantes también puede influir en el estado hipoprotrombinémico del paciente y modificar la respuesta a los anticoagulantes. Por ejemplo, la respuesta a los anticoagulantes por vía oral puede aumentar a causa de la deficiencia de vitamina K, falta de síntesis de factores de la coagulación por insuficiencia hepática y estados de hipercatabolismo en los que hay mayor degradación de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K.¹²

c) El agente no debe usarse nunca en mujeres embarazadas porque es teratógeno y provoca aborto.¹²

Figura 13. Esquema que muestra como la warfarina inhibe la carboxilación de la proteína C, necesaria para la síntesis de la vitaminak



Fuente URL disponible en: www.html.rincon.delvago.com

2.1.8 Fenprocumón y acenocumarol

Normalmente éstos compuestos se prescriben en Europa. El fenprocumón tiene una semivida plasmática de 5 días, así como inicio de acción un poco más lento y duración más prolongada (7 a 14 días). Se administra en dosis de sostén diarias de 0.75 a 6 mg. En contraste, el



acenocumarol tiene una semivida más breve (10 a 24 horas), tiene efecto más rápido en el tiempo de protrombina y menor duración de acción. La dosis de sostén es de 1 a 8 mg./día.¹¹

2.1.9 Derivados de la indandiona.

La anisindiona está disponible para uso clínico en algunos países. Tiene cinética de acción similar a la de la warfarina; sin embargo, no ofrece ventajas claras y puede causar con mayor frecuencia efectos adversos. La fenindiona también solo está disponible en algunos países. A las pocas semanas de iniciado el tratamiento puede despertar reacciones de hipersensibilidad grave, a veces letal, lo que impide recomendar su uso.¹¹

2.1.10 Ximelagatrán

Es un medicamento nuevo que se absorbe fácilmente después de su administración oral y se metaboliza con rapidez en megalatrán, un inhibidor directo de la trombina. Con frecuencia, su acción se inicia con mucha mayor rapidez que la de la warfarina. El ximelagatrán se administra dos veces al día en dosis fijas y al parecer no es necesario vigilar la coagulación. Se excreta principalmente por los riñones; en consecuencia, quizá sea necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dicho fármaco se ha utilizado con éxito en estudios clínicos para prevenir tromboembolias venosas.¹¹

2.1.11 Raticidas

La importancia de éstos compuestos radica en que se les encuentra en algunos casos de envenenamiento accidental o intencional; son fármacos de acción prolongada ya que pueden prolongar el tiempo de protrombina por semanas.¹¹



2.1.12 Aplicaciones clínicas de los anticoagulantes

- 1) Se utilizan en trombosis venosa profunda.
- 2) En extensión de una trombosis venosa profunda establecida o recidiva de una embolia pulmonar.
- 3) En trombosis y embolización en pacientes con fibrilación auricular.
- 4) Entrombosis sobre válvulas cardíacas protésicas.
- 5) Coagulación en circulaciones extracorpóreas (por ejemplo durante hemodiálisis o cirugía de derivación).
- 6) En episodios cardíacos en pacientes con síndromes coronarios inestables (por ejemplo en angina inestable).^{10,12}

2.2 Fármacos antiagregantes plaquetarios

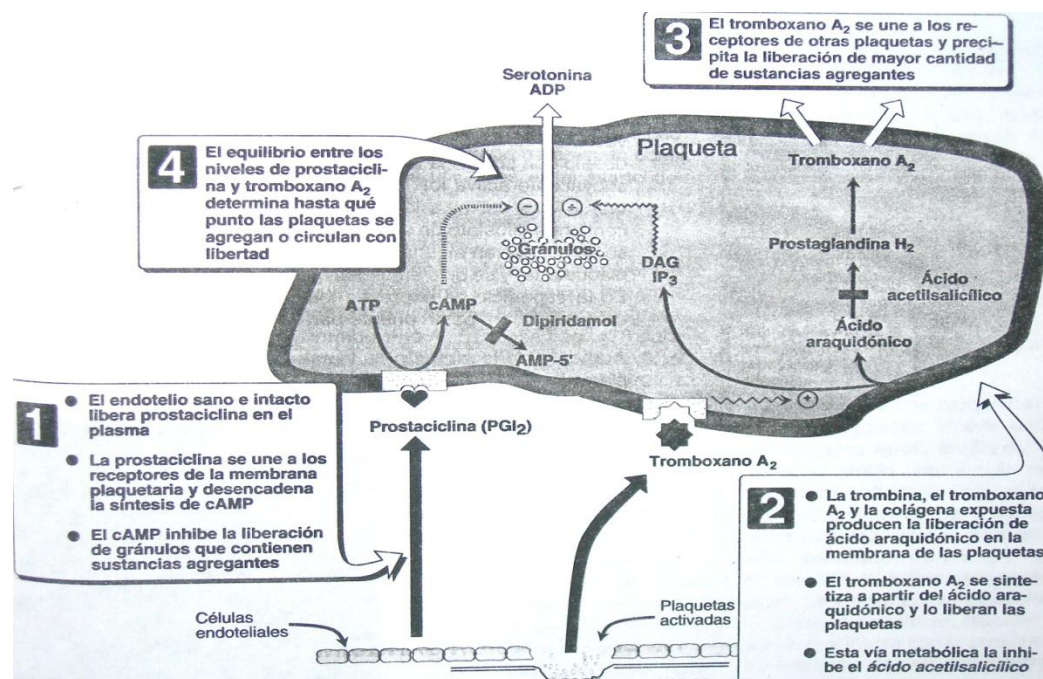
Los inhibidores de la agregación de las plaquetas reducen la formación o la actividad de los mediadores químicos que promueven dicho proceso. Tales sustancias son útiles para prevenir y tratar padecimientos cardiovasculares de tipo obstructivo, además de mantener la permeabilidad arterial. También sirven como tratamiento complementario de los esquemas trombolíticos utilizados en el infarto del miocardio.¹²

2.2.1 Ácido acetilsalicílico (aspirina)

El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico de las plaquetas mediante la acetilación irreversible e inhibición de la ciclooxygenasa, una enzima fundamental para la síntesis de prostaglandina y tromboxano A_2 . El efecto inhibitorio es rápido y al parecer ocurre en la circulación por tal. La supresión de la actividad de la sintetasa de tromboxano A_2 y de la agregación plaquetaria inducida por el ácido acetilsalicílico persiste durante toda la vida de la plaqueta que es de 10 a 12 días. El ácido acetilsalicílico se utiliza en la actualidad para el

tratamiento profiláctico de la isquemia cerebral transitoria y disminuir la incidencia de recurrencia de infarto del miocardio y la mortalidad en pacientes con antecedente de infarto miocárdico. En la actualidad se recomienda una dosis de impregnación de 200 a 300 mg. de ácido acetilsalicílico seguida por una dosis terapéutica de 75 a 100 mg. Esto prolonga el tiempo de sangrado, por lo que puede ocasionar algunas complicaciones, como aumento de la incidencia de accidente vascular cerebral de tipo hemorrágico, así como hemorragia gastrointestinal, en especial cuando se administra a dosis elevadas.¹³

Figura 14. El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis del tromboxano A₂



Fuente: Mycek; Farmacología; Mc Graw Hill



2.2.2 Ticlopidina

La ticlopidina también actúa como inhibidor de la agregación plaquetaria, pero por un mecanismo distinto respecto al ácido acetilsalicílico. Inhibe la vía del ADP (adenosin difosfato) encargado de la unión de las plaquetas al fibrinógeno y de unas con otras. La ticlopidina reduce la incidencia de accidente vascular cerebral de tipo trombotico. Después de su ingestión oral se une en gran medida a las proteínas del plasma y se metaboliza en el hígado. Puede alargar el tiempo de sangrado; su principal efecto adverso es la neutropenia (disminución del número de leucocitos). Por lo tanto, solo se utiliza en pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico.¹²

2.2.3 Dipiridamol

El dipiridamol, un vasodilatador coronario, se emplea para el tratamiento profiláctico de la angina de pecho. Suele administrarse en combinación con ácido acetilsalicílico. El dipiridamol aumenta el nivel intracelular del AMP cíclico (adenocil monofosfato cíclico) al inhibir la enzima fosfodiesterasa de nucleotidó cíclico. Esto suprime la síntesis de tromboxano A₂ y potencia el efecto de la prostaciclina de antagonismo de la gregación plaquetaria, lo que atenúa su adhesión a las superficies trombógenas. Los resultados disponibles en la actualidad señalan que el dipiridamol contribuye muy poco al efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico. Sin embargo, junto con la warfarina, inhibe en forma efectiva la embolización producida por válvulas cardíacas protésicas.¹²

2.2.4 Clopidogrel

Está relacionado estructuralmente con la ticlopidina y también inhibe la agragación inducida por ADP a través de un metabolito activo. Al igual que la ticlopidina, puede producir exantemas y diarrea. El clopidogrel es



un profármaco con inicio de acción lenta. La dosis usual es de 75 mg/día con una dosis de carga inicial, o sin ella, de 300mg. El medicamento es equivalente a la ácido acetilsalicílico en cuanto a la prevención secundaria de apoplejías y combinado con ésta última al parecer es tan eficaz como la ticlopidina y la ácido acetilsalicílico. Se utiliza con aspirina después de una angioplastia y debe continuarse cuando menos durante un año. En un estudio, la combinación de clopidogrel y aspirina fue claramente superior a la ácido acetilsalicílico sola; éste hallazgo sugiere que las acciones de los dos fármacos son sinérgicas. Las indicaciones del clopidogrel son para disminuir la tasa de apoplejías y muerte en pacientes con infarto del miocardio o apoplejía reciente, arteriopatía periférica establecida o síndrome agudo.¹¹

2.2.5 Epoprostenol (PGI₂)

Se administra por vía parenteral (en la sangre que entra en el circuito de diálisis) para prevenir la trombosis durante la hemodiálisis en pacientes en quienes está contraindicada la heparina.¹⁰

2.2.6 Abciximab

Es el fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado. El anticuerpo se utiliza junto con angioplastia percutánea para trombosis coronarias y se ha demostrado que es bastante eficaz para prevenir reaparición de estenosis, infarto recurrente de miocardio y muerte, cuando se utiliza junto con aspirina y heparina. Se administra como una dosis rápida de 0.25mg/kg, seguida por 0.125µg/kg/min durante 12 horas o más.¹¹

El principal efecto adverso del abciximab es la hemorragia y las contraindicaciones para usar el anticuerpo son parecidas a las que se mencionan para los fibrinolíticos. Dado que la duración de acción



prolongada, si aparece hemorragia copiosa o se practica intervención quirúrgica urgente, las transfusiones de plaquetas pueden revertir en defecto de la agregación, porque las concentraciones de anticuerpo libre disminuyen con rapidez después del cese de la administración. El costo del anticuerpo limita su uso.^{11,12}

2.2.7 Eptifibátido

Es un inhibidor de péptido cíclico del sitio de unión del fibrinógeno. Bloquea la agregación plaquetaria después de la administración por vía intravenosa lenta en pacientes. El eptifibátido se administra con rapidez, 180µg/kg, seguidos por 2µg/kg/min. durante 96 horas. Se utiliza para tratar angina inestable y para angioplastia coronaria. En este último caso, los fenómenos de infarto de miocardio o muerte se han reducido hasta alrededor de 20%. La duración de acción del fármaco es relativamente en breve, con restitución de la agregación plaquetaria de 6 a 12 horas después del cese de administración. El eptifibátido suele administrarse junto con aspirina y heparina. El principal efecto adverso es la principal hemorragia.¹¹

2.2.8 Tirofibán

El tirofibán es un inhibidor de molécula pequeña que parece ser semejante al eptifibátido. Tiene una duración de acción breve y eficacia en el infarto de miocardio y en angina inestable, los efectos secundarios son parecidos a los que produce el eptifibátido. El tirofibán se administra por vía intravenosa a un ritmo inicial de 0.4µg/kg/min durante 30 minutos y a continuación se continúa con 0.1mg/kg/min. durante 12 a 24 horas después de la angioplastia o aterectomia. Se utiliza junto con la heparina.¹¹



2.2.9 Aplicaciones clínicas de los antiagregantes plaquetarios.

Los principales usos clínicos de los antiagregantes plaquetarios se relacionan sobre todo con la trombosis arterial y se enlistan a continuación:

- 1) Infarto agudo del miocardio.
- 2) Alto riesgo de miocardio incluidos los pacientes que se han recuperado de un infarto de miocardio y pacientes con síntomas de aterosclerosis como angina de pecho, accidentes isquémicos transitorios cerebrales.
- 3) Después de cirugía de derivación coronaria.
- 4) Síndromes coronarios inestables.
- 5) Después de angioplastia arterial coronaria + colocación de endoprótesis.
- 6) En accidente isquémico transitorio cerebral o accidente cerebrovascular trombótico, para prevenir la recidiva.
- 7) En fibrilación auricular, cuando este contraindicada la anticoagulación oral.^{10,12}

2.3 Fármacos fibrinolíticos

2.3.1 Alteplasa

La alteplasa, antes conocida como activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA), una proteasa de serina obtenida de forma inicial de cultivos de células de melanoma humano, se elabora en la actualidad mediante tecnología de DNA recombinante.¹²



La alteplasa tiene poca afinidad por el plasminógeno libre pero activa con rapidez al plasmonógeno unido a la fibrina presente en un trombo o tapón hemostático. Por esa razón se dice que la alteplasa es “selectiva de la

fibrina” y a dosis bajas tiene la ventaja de lisar solo la fibrina sin el efecto indeseable de degradar otras proteínas y en especial el fibrinógeno. Esta característica contrasta con la de la urocinasa y la estreptocinasa, que actúan sobre el plasminógeno libre e inducen un estado trombolítico. Con el nivel de alteplasa recomendado en la actualidad para uso clínico puede haber activación del plasminógeno circulante suficiente para producir hemorragia. La administración de alteplasa dentro de las tres horas siguientes a un accidente vascular cerebral isquémico mejora de manera significativa el pronóstico clínico, es decir, posibilita la recuperación de la capacidad para llevar a cabo las actividades diarias.¹²

Éste medicamento posee una vida media muy corta (alrededor de 5 minutos) y por lo tanto se debe de suministrar en dosis de 100mg. con 10 mg. en bolo por vía intravenosa y el resto en 90 minutos. Los principales efectos adversos que se pueden presentar al administrar este medicamento pueden ser complicaciones hemorrágicas, incluidos los sangrados gastrointestinal y cerebral.¹²

2.3.2 Estreptocinasa

La estreptocinasa es una proteína extracelular purificada a partir del cultivo en caldo del estreptococo hemolítico beta del grupo C. La estreptocinasa carece de actividad enzimática, en cambio forma un complejo 1:1 con el plasminógeno; después el plasminógeno restante se convierte en la enzima activa plasmina. Además de la hidrólisis de tapones de fibrina, el complejo mencionado cataliza la degradación del fibrinógeno y los factores V y VII.¹²



El tratamiento con estreptocinasa debe iniciarse a las 4 horas siguientes al infarto del miocardio y administrarse en una hora. Su vida media es menor de 30 minutos y se debe solicitar el tiempo de tromboplastina y procurar mantener al paciente con un valor de 2 a 5 veces la cifra de referencia. Al momento de suspenderlo se debe suministrar heparina o algún otro coagulante oral.¹²

Los principales efectos adversos que se pueden presentar con el uso de estreptocinasa son los siguientes:

1) La activación del plasminógeno circulante produce aumento de la concentración de plasmina, que puede ocasionar hemorragia al disolver el tapón hemostático. En el caso poco probable de que se presente hemorragia que ponga en peligro la vida se debe administrar ácido aminocaproico.¹²

2) La estreptocinasa es una proteína extraña al organismo con propiedades antigénicas. Puede provocar erupción cutánea, fiebre y en casos raros, anafilaxis. Debido a que la mayoría de las personas ha tenido infección por estreptococo alguna vez en su vida, es muy alta la posibilidad de que el paciente tenga anticuerpos circulantes contra la estreptocinasa. Si estos anticuerpos se combinan con el medicamento pueden neutralizar su efecto fibrinolítico. Es por ellos que se debe de administrar una dosis elevada, lo suficiente para sobrepasar el efecto de los anticuerpos y alcanzar la concentración terapéutica de plasmina. La presencia de fiebre, reacción alérgica y falla terapéutica puede relacionarse con la presencia de este tipo de anticuerpos.¹².



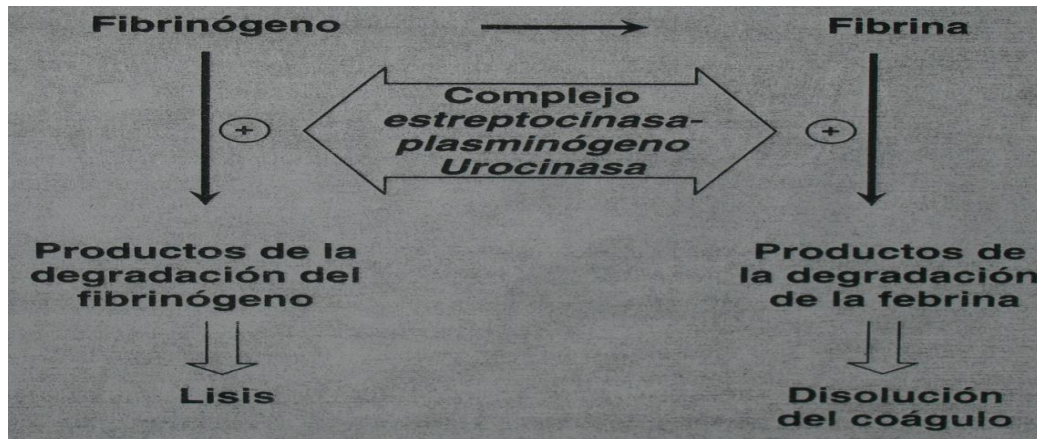
2.3.3 Anistreplasa

Se sintetizó en vitro para mejorar la cinemática del complejo estreptocinasa-plasminógeno. La acilación bloquea la lisina en el sitio activo del plasminógeno de manera que el complejo es inactivo hasta que se une a la fibrina, una propiedad que conserva. Una vez unido, el anillo anisoílo se retira y comienza la fibrinólisis; este complejo es semiselectivo para la lisis en el sitio del coágulo. La vida media plasmática de la anistreplasa es larga (alrededor de 90 minutos) en comparación con la estreptocinasa. Se administra por vía intravenosa en 2 a 5 minutos. La reperusión de los tejidos es mejor en comparación con la conseguida con la estreptocinasa. Al igual que otros agentes trombolíticos, la principal complicación que produce es hemorragia, así como arritmias e hipotensión.¹²

2.3.4 Urocinasa

la urocinasa es una enzima capaz de degradar en forma directa la fibrina y el fibrinógeno. La urocinasa se aisló en un principio de la orina humana, pero en la actualidad se produce a partir de cultivo de células renales de fetos humanos. La urocinasa es más cara que la estreptocinasa y suele usarse en individuos sensibles a esta última. Al igual que la estreptocinasa, la urocinasa es efectiva para tratar la tromboembolia pulmonar grave y la trombosis venosa profunda. Las complicaciones hemorrágicas son su principal efecto adverso. La urocinasa no es una proteína extraña por lo que no es antigénica.¹²

Figura 15. La estreptocinasa y la urocinasa degradan la fibrina y el fibrinogeno



Fuente: Mycek;Farmacología; Mc Graw Hill

2.3.5 Aplicaciones clínicas de los fibrinolíticos

Los principales usos terapéuticos de los fármacos fibrinolíticos son los siguientes:

1) En la actualidad la alteplasa está autorizada para el tratamiento del infarto al miocardio, tromboembolia pulmonar masiva y accidente vascular cerebral isquémico agudo. La alteplasa es al parecer superior a la estreptocinasa y a la urocinasa para disolver coágulos antiguos y podrían autorizarse otras indicaciones. La administración de alteplasa dentro de las 3 horas siguientes al accidente vascular cerebral isquémico mejora de manera significativa el pronóstico clínico, es decir; posibilita la recuperación de la capacidad para llevar a cabo actividades diarias.

2) La estreptocinasa ésta autorizada para utilizarse en la tromboembolia pulmonar aguda; tromobosis venosa profunda, infarto agudo del miocardio, trombosis arterial y obstrucción de derivaciones.¹⁰



2.4 Interacción de los anticoagulantes con otros fármacos

La selección de los fármacos que pueden emplearse en el tratamiento pre y postoperatorio del paciente que se encuentra en tratamiento anticoagulante se basa en evitar los potencialmente peligrosos; éstos lo pueden ser por tres motivos:

- 1) Porque interaccionan con los que toma el paciente (es el caso de los anticoagulantes orales).
- 2) Porque pueden inducir hemorragias (por ejemplo a nivel gastrointestinal).
- 3) Porque agravan o descompensan la enfermedad de base (sería el caso de los hepatópatas).^{13,14}

Se enfocará en ofrecer un listado a evitar en las situaciones en las que el Cirujano Dentista puede verse involucrado con mayor frecuencia. Se ha confeccionado de forma estricta, porque en esta cuestión también hay opiniones contradictorias sobre el riesgo de utilizar un determinado fármaco; esto es en parte comprensible porque el efecto variará según la dosis y la vía de administración y el tiempo que dura el tratamiento, pero en caso de duda será recomendable obtener la opinión por escrito del especialista que lleva el caso.^{15,16}

- Fármacos de los que se tiene una alta evidencia que pueden potenciar a los anticoagulantes orales:¹⁷
 - Eritromicina
 - Fluconazol
 - Miconazol
 - Metronidazol
 - Piroxicam
 - Fenilbutazona



- Fármacos de los que se tiene alguna evidencia que pueden potenciar los anticoagulantes orales:¹⁷
 - Ácido acetilsalicílico
 - Naproxeno
 - Sulindaco
 - Ácido mefenámico
 - Flurbiprofeno
 - Ketoprofeno
 - Corticoides
 - Penicilina G (a altas dosis)
 - Ampicilina
 - Cefalosporinas
 - Aminoglucósidos
 - Quinolonas
 - Tetraciclina

- Fármacos que pueden inhibir los anticoagulantes orales:^{17,18}
 - Clordiazepóxido
 - Griseofulvina
 - Barbitúricos

- Fármacos con riesgo potencial de producir hemorragias gastrointestinales:¹⁸
 - Corticoides
 - Ácido acetilsalicílico
 - Fenilbutazona
 - Piroxicam
 - Naproxeno
 - Indometacina

De todo ello se deduce que habrá una serie de fármacos que se consideran por exclusión de los demás, más seguros en cuanto a su utilización en este tipo de pacientes. Si bien su prescripción siempre debe ajustarse a las condiciones del paciente, éstos son los fármacos en principio más recomendables:¹⁷

- Codeína
- Paracetamol
- Diclofenaco
- Ibuprofeno
- Metamizol
- Amoxicilina
- Diacepam
- Triazolam



CAPITULO III ENFERMEDADES QUE REQUIEREN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Los principales padecimientos que requieren de una terapia anticoagulante se relacionan principalmente con el sistema vascular y con el complejo cardiopulmonar siendo principalmente trastornos tromboembólicos y cardiovasculares.¹⁹

3.1 Coagulación intravascular diseminada (CID)

Este trastorno es un síndrome que se presenta con frecuencia. La patogenia, diagnóstico y tratamiento son complejos. Se cree que la proteólisis excesiva del fibrinógeno y fibrina por la trombina y la plasmina es la causa del trastorno. Puede presentarse trombosis y sangrado.²⁰

La CID es la consecuencia de una enfermedad subyacente y es por eso que un gran espectro de enfermedades se han asociado con la CID. Se han postulado muchos mecanismos patogénicos para los distintos trastornos causantes. Las infecciones masivas, generalmente con microorganismos gramnegativos son probablemente la causa más frecuente de la patogenia de una forma aguda y fulminante de CID.²⁰

La activación de las plaquetas por complejos antígeno-anticuerpo puede desempeñar un papel importante en iniciar el consumo en reacciones transfusionales hemolíticas, fenómenos autoinmunes o rechazo de transplantes. Otro mecanismo es la liberación de enzimas proteolíticas en enfermedades malignas como leucemia promielocítica. En algunas zonas del mundo, una causa frecuente de CID es la mordedura de serpiente por inducción del veneno.²⁰



Sea cual fuere la causa precipitante, el resultado de la activación inicial de las plaquetas es el depósito intravascular de fibrina y la manifestación clínica predominante es la diátesis hemorrágica que se produce como consecuencia del consumo de plaquetas y factores de la coagulación, de la fibrinólisis y de las propiedades anticoagulantes de algunos productos de degradación de la fibrina por sí mismos.²⁰

El pronóstico de esta enfermedad se basa en la combinación de datos del laboratorio y del cuadro clínico. Hay que determinar el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), ya que pueden estar afectados.²¹

El tratamiento definitivo de la CID es la eliminación de la causa subyacente. El tratamiento de reemplazo en forma de concentrados de plaquetas, plasma fresco congelado, pueden ser necesarios para mantener al paciente durante la terapéutica del proceso subyacente. La heparina, que se usaba con mucha frecuencia en el pasado para interrumpir el tiempo de consumo, hoy día rara vez se considera necesaria y en realidad, puede contribuir a la hemorragia en algunos casos. Sin embargo, en ocasiones, pacientes con CID crónica pueden beneficiarse de la heparina y ésta puede ser más necesaria en los pacientes en los que predominan las manifestaciones trombóticas.²¹

Los pacientes con leucemia promielocítica son tratados por lo general, con heparina como profilaxis, ya que con la presentación de la lisis celular inmediatamente posterior a la quimioterapia, a menudo se desarrolla un cuadro de CID. La necesidad de heparina, incluso en estos pacientes, está siempre muy cuestionada actualmente.²²



3.2 Trombosis

Tres factores principales predisponen a las trombosis: 1) la lesión endotelial; 2) las alteraciones del flujo sanguíneo normal; 3) alteraciones de la sangre (hipercoagulabilidad).²³

1. La lesión endotelial. Es especialmente importante para la formación de trombos en el corazón y en las arterias. Esto está ampliamente documentado en los seres humanos, por la frecuencia con la que se desarrollan trombos en el ventrículo izquierdo en lugares de infarto de miocardio y sobre placas ulceradas en la aterosclerosis avanzada de la aorta y las arterias. También se forman trombos dentro de las cavidades cardiacas cuando ha ocurrido lesión del endocardio.^{20,22}

Las válvulas con valvulopatía inflamatoria y las prótesis son lugares favoritos para la formación de trombos. El estrés hemodinámico en la hipertensión o el flujo turbulento en los trastornos arteriales induce diversas alteraciones del endotelio y en algunas de ellas favorecen a las trombosis. Otros sustratos posibles de lesión endotelial son la lesión por irradiación, agentes químicos de origen exógeno (por ejemplo humo de cigarrillo) y de origen endógeno (hipercolesterolemia), toxinas o endotoxinas bacterianas y lesiones inmunológicas (rechazo de transplantes). Cualquiera que sea la causa de la lesión endotelial es una poderosa influencia trombogénica.²³

2. Alteraciones del flujo sanguíneo normal. Contribuyen al desarrollo de los trombos arteriales y cardiacos, mientras que la estasis (flujo sanguíneo lento) contribuye a la trombosis venosa. En el flujo laminar normal todos los elementos formes de la sangre ocupan la corriente central. La periferia del torrente sanguíneo contigua a la capa endotelial



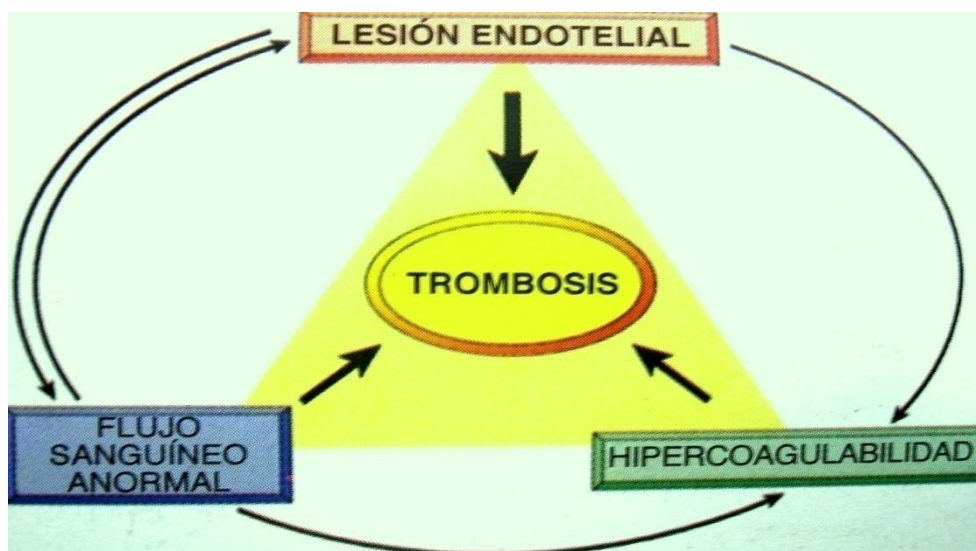
se mueve más lentamente y está libre de elementos formes. La estasis y la turbulencia generan cuatro factores importantes: a) distorsionan el flujo laminar y ponen a las plaquetas en contacto con el endotelio; b) impiden la dilución por el flujo de sangre nueva y el aclaramiento hepático de los factores de coagulación activados; c) retrasan el acceso de inhibidores de los factores de coagulación y permiten que se formen los trombos y d) la turbulencia puede causar disfunción o lesión endotelial favoreciendo el depósito de plaquetas de fibrina a la vez que reduce la liberación local de prostaciclina.²⁴

Los papeles de la turbulencia o la estasis están claramente documentados en muchas situaciones clínicas que afectan tanto al territorio arterial como venoso de la circulación. Con frecuencia se forman trombos sobre las placas arterioscleróticas ulceradas. En este caso, la ulceración no solo expone elementos subendoteliales sino que también causa turbulencia local. También existe tendencia a que se formen trombos en la aorta y en arterias con dilataciones anormales denominadas aneurismas.^{23,24}

La estasis es sin duda el factor principal en la circulación venosa, de movimiento más lento. La mayoría de los trombos que se desarrollan en venas varicosas anormalmente dilatadas nacen en las bolsas creadas por las válvulas venosas, donde presumiblemente existe una mayor estasis o turbulencia. Ciertamente no existen pruebas discernibles de lesión endotelial, pero se ha demostrado de forma clara que las alteraciones hemodinámicas inducen disfunción endotelial, sin que exista lesión manifiesta.²⁴

3. Alteraciones de la sangre (hipercoagulabilidad). Puede definirse como una alteración del mecanismo de la coagulación sanguínea que predispone de alguna forma a la trombosis. Los estados hipercoagulables pueden ser primarios, debidos a un trastorno genético o de una o varias proteínas de la coagulación, o secundarios, que ocurren en diversos trastornos clínicos asociados a trombosis recurrente. Con frecuencia, no existe una causa evidente de la hipercoagulabilidad, pero se cree que se asocia a una carencia hereditaria de los anticoagulantes antitrombina III, proteína C o proteína S. los pacientes afectados se presentan con trombosis profunda y tromboembolias recurrentes en la adolescencia o la juventud.²⁵

Figura 16. Factores que predisponen a las trombosis



Fuente: Ruiz Arguelles; Fundamentos de Hematología; Mc Graw Hill



Si un paciente sobrevive a los efectos inmediatos de la obstrucción vascular por un trombo, puede suceder lo siguiente a lo largo de los días o las semanas:

- a) **Propagación.** El trombo puede propagarse y terminar por causar obstrucción de algún vaso importante.
- b) **Embolización.** Los trombos pueden desprenderse hacia lugares más distales del árbol vascular.
- c) **Disolución.** Pueden ser eliminados por la acción fibrinolítica.
- d) **Organización y recanalización.** Los trombos pueden inducir inflamación y fibrosis, denominadas organización y terminar por recanalizarse.²⁶

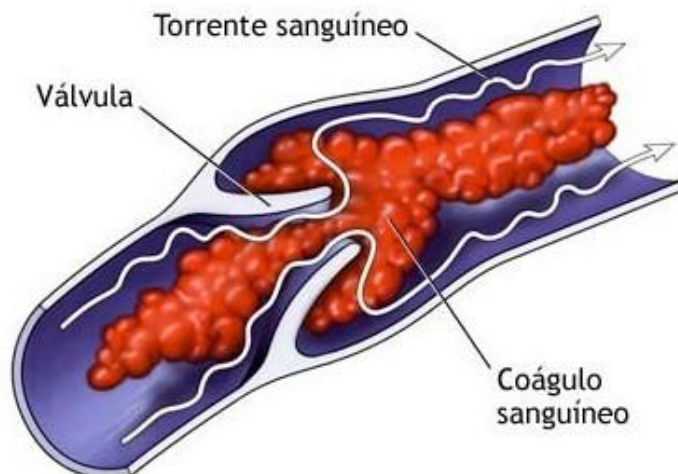
Si se desarrolla trombosis requerirá dosis completas de anticoagulantes como heparina por vía intravenosa. También funcionan bien los antiagregantes plaquetarios que se han usado con amplitud en pruebas terapéuticas que pueden ser: ácido acetilsalicílico y dipiridamol. El ácido acetilsalicílico inhibe la reacción de liberación plaquetaria. El dipiridamol inhibe las plaquetas al aumentar el AMP (adenosin monofosfato) cíclico intraplaquetario. El dipiridamol inhibe la acumulación plaquetaria local en arterias lesionadas. Se ha demostrado que estos medicamentos reducen la incidencia de trombosis en desviaciones arteriovenosas usadas para diálisis renal y se han reportado datos de que disminuyen la incidencia de embolia arterial en pacientes con válvulas cardíacas protésicas. En la actualidad se presta gran atención a la posibilidad de que estos fármacos prolonguen la vida en pacientes que han sufrido infarto del miocardio.²⁶

3.3 Trombosis venosa y embolia pulmonar

La trombosis venosa es más frecuente en las venas profundas de las extremidades inferiores o de la pelvis, y en general cede en forma espontánea. Pueden originarse dos complicaciones principales: estasis por el trastorno del drenaje venoso, que causa edema crónico, y embolia de una parte del trombo hacia el pulmón. La embolia pulmonar es un trastorno potencialmente mortal y una causa importante de muerte en pacientes con o sin trastornos primarios graves.²⁶

La mayor parte de los casos de trombosis venosa profunda se presentan en pacientes que sufren lesión tisular y están sometidos a reposo en cama, lo que conduce a estasis de las venas de piernas y pelvis. La lesión tisular puede deberse a cirugías, parto, fractura ósea, o infarto del miocardio y puede generar liberación de tromboplastina tisular en el tejido afectado. Hay una incidencia mucho mayor en pacientes con enfermedades neoplásicas (quizá debido a la secreción por el tumor de activadores de la coagulación).^{25,26}

Figura17. Trombo formado en una vena



Fuente URL disponible en: www.beliefnet.com



Aun la trombosis venosa profunda y extensa, que produce riesgo de embolia pulmonar, a menudo es asintomática y causa signos clínicos. Los signos y síntomas clínicos que puede haber incluyen dolor e hipersensibilidad de la pantorrilla, dolor durante la extensión del pie, edema, enrojecimiento local, calor y un cordón venoso palpable. La embolia pulmonar también puede ser silenciosa clínicamente o manifestarse con disnea aguda, que es el síntoma más frecuente y muerte súbita.^{24,26}

Puesto que la embolia pulmonar puede provocar muerte súbita, la prevención es de gran importancia. Los anticoagulantes orales son eficaces para prevenir la trombosis y la embolia pulmonar, pero causan una incidencia apreciable de sangrado. La heparina a dosis bajas (5000 unidades por vía subcutánea cada ocho horas) reduce la incidencia de trombosis y de embolia pulmonar cerca de tres veces, sin una incidencia importante de hemorragia.²⁶

Una vez que se diagnóstica trombosis, embolia o ambos trastornos, deberán administrarse anticoagulantes. En un régimen terapéutico que se usa con frecuencia, escogida en forma arbitraria, se da heparina por vía intravenosa durante siete a diez días para conservar el tiempo parcial de tromboplastina en una y media a dos veces la cifra de control. Se inicia la administración de warfarina tres días antes de suspender la heparina y su dosis se ajusta para conservar el tiempo de protrombina a dos veces la cifra de control. La warfarina se usa durante seis semanas en la trombosis de venas de la pantorrilla, tres meses en la trombosis sin complicaciones de las venas del muslo y seis meses en la embolia pulmonar. Es frecuente el tratamiento más prolongado cuando hay un segundo episodio de trombosis.²⁷



3.4 Trombosis y embolia arterial.

Algunas veces el desarrollo de coágulos de sangre dentro de una arteria causa obstrucción. Un coágulo de sangre que se forma y permanece en su sitio de origen dentro de un vaso sanguíneo (o en el corazón) es llamado trombo y puede obstruir total o parcialmente la arteria e impedir un flujo suficiente de sangre.²⁷

Cuando se forma un coágulo de sangre pero se fragmenta y viaja por los vasos sanguíneos a otro punto de la circulación en donde se aloja, el problema resultante es llamado tromboembolia.²⁷

El coágulo de sangre es un tromboémbolo y a menudo se refiere simplemente como un émbolo. Los émbolos pueden originarse también en células infectadas en la circulación (émbolos sépticos), en células cancerosas que entran a la circulación (émbolos tumorales) o en células de grasa que entran en la circulación sanguínea (émbolos grasos), especialmente después de fracturas óseas mayores.²⁶

Es especialmente probable que se desarrollen trombos arteriales en pacientes con infarto de miocardio, cardiopatía reumática, arteriosclerosis florida y dilataciones aneurismáticas de la aorta o de otras arterias importantes.^{26,27}

El infarto de miocardio se asocia a lesión del endocardio adyacente, brindando así el lugar de inicio de un trombo habitualmente en el ventrículo izquierdo. En la cavidad cardiaca afectada también existe estasis y turbulencia debido a la contracción desordenada del miocardio y al desarrollo de irregularidades cardíacas. El problema se agrava por la edad avanzada. La estancia prolongada en cama y las alteraciones circulatorias.²⁷



La cardiopatía reumática con frecuencia da lugar a estenosis importante de la válvula mitral y a la vez a estasis en el interior del atrio izquierdo en ocasiones muy dilatado. Las arritmias pueden aumentar la estasis. La arteriosclerosis es un iniciador importante de trombosis, pero además de todas las graves consecuencias obstructivas, los trombos en la aorta y en las cavidades cardíacas con frecuencia desprenden fragmentos que embolizan en lugares como el cerebro, los riñones, las piernas y el bazo son los más frecuentes, debido al gran flujo de sangre que reciben.²⁷

Cuando las arterias se obstruyen súbitamente, no hay tiempo para desarrollar arterias colaterales y el flujo de sangre a los tejidos más allá de la obstrucción está literalmente ausente. Esta obstrucción causa dolor, palidez, debilidad, hormigueo, adormecimiento o hipotermia parcial por debajo de la obstrucción en una arteria de uno de sus miembros. Si un émbolo se aloja en una arteria que nutre al cerebro, se produce un accidente vascular cerebral. Un émbolo en una arteria coronaria puede producir un infarto del miocardio (ataque cardíaco).^{26,27}

Si se detiene el aporte principal de sangre a un miembro torácico o pélvico; por ejemplo un dedo de la mano o dedo del pie de unas cuantas horas, el músculo y la piel del miembro afectado pueden gangrenarse. Si el bloqueo no es retirado o disuelto prontamente, el tejido más allá del bloqueo puede morir y requerir amputación.^{24,26}

Los fármacos anticoagulantes que se usan con más frecuencia incluyen los antagonistas de la vitamina K y la heparina. El uso clínico de estos medicamentos es para prevenir la trombosis. La heparina se utiliza para evitar la extensión del trombo o en la profilaxia, por lo regular a breve plazo. La anticoagulación a largo plazo se produce por los antagonistas digeribles de la vitamina K. De éstas, la warfarina es la que se usa con más frecuencia. Sus efectos incluyen prolongación de los tiempos de



protrombina y parcial de tromboplastina y deducción de los niveles de los factores VII, IX y X.²⁷

La warfarina se administra todos los días a una dosis que conserve el tiempo de protrombina aproximadamente al doble del nivel de control. La dosis debe ajustarse a cada paciente, pues las necesidades individuales son muy variables. El sangredo anormal es la principal complicación de la dosis excesiva y el tratamiento consiste en administrar vitamina K.²⁶

3.5 Infarto agudo del miocardio.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es consecuencia de una isquemia grave y suficientemente extensa que termina en una necrosis irreversible de las células miocárdicas. Habitualmente, el IAM se asocia a una arteriosclerosis obliterante de las arterias coronarias así como a una limitación nutricia del miocardio, que produce anoxia y muerte metabólica celular.²⁵

La patogenia del IAM en paciente sin arteriosclerosis coronaria subyacente puede atribuirse a embolismo coronario, trombosis coronaria aguda, anatomía coronaria anormal, fístulas arteriovenosas coronarias o traumatismos. Todos estos factores pueden predisponer al IAM.²⁷

La interrelación de diversos factores desencadena un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno, que condiciona la muerte del tejido miocárdico. El infarto aparece si estos cambios dan lugar a una trombosis aguda de los vasos nutricios previamente arterioscleróticos. La trombosis aguda no siempre es la alteración fisiopatológica principal de la necrosis miocárdica, aunque la presencia de un trombo se detecta en al menos el 80% de los pacientes sometidos a angiografía durante el infarto. La

presencia de estos coágulos a impulsado recientemente la aplicación de un tratamiento fibrinolítico durante la fase aguda del IAM.^{23,26}

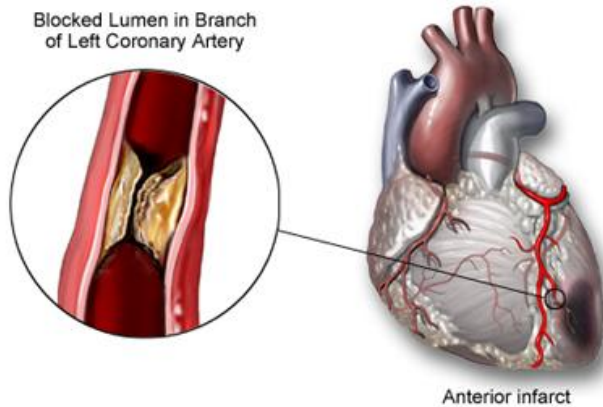


Figura 18 Infarto Agudo del Miocardio. Fuente URL

disponible en:

www.healthlibrary.epnet.com

Más a menudo, el coágulo que causa el IAM se forma en una arteria coronaria que se ha estrechado por depósitos grasos de arteriosclerosis. Raras veces los trombos pueden desarrollarse dentro del corazón, pero pueden desprenderse y entrar a la circulación de las arterias coronarias y causar el IAM.²⁷

Un IAM puede llevar a la muerte súbita, sea porque gran parte del corazón muere y ya no puede funcionar o porque se desarrollan trastornos del ritmo que pueden ser mortales. Si el área del músculo cardíaco dañado es pequeña y el sistema eléctrico que controla el corazón no está dañado, sus probabilidades de sobrevivir son buenas.^{24,26}

El síntoma principal de los pacientes susceptibles de IAM es el dolor en el pecho. Habitualmente el paciente lo describe como una sensación de constricción, opresión, aplastamiento, quemadura, pesadez o puñalada. Su localización es retroesternal, con irradiación de intensidad variable a cuello, mandíbula, dientes, brazos y espalda.²⁶

La práctica habitual frente a un paciente con historia y hallazgos clínicos sugestivos de IAM es ingresarlo a una unidad de cuidados intensivos.



Para aumentar la perfusión sanguínea de las zonas periinfarto, pueden administrarse agentes trombolíticos a los pacientes con menos de 4 horas de evolución de dolor torácico. La lisis del coágulo y la reperfusión deben llevarse a cabo durante las primeras 4 horas de sintomatología para que pueda obtenerse un beneficio firme.²⁷

La administración habitual de anticoagulantes a los pacientes afectados de IAM sigue siendo motivo de controversia. No existe prueba alguna que apoye la utilización de heparina o warfarina como terapéutica fundamental en el IAM. Dichos agentes parecen disminuir la morbilidad asociada a algunas complicaciones tromboembólicas, entre las que se incluyen el embolismo pulmonar, el embolismo arterial periférico, trombosis en el ventrículo izquierdo y la trombosis venosa profunda. La administración de dosis pequeñas de heparina puede evitar algunas de estas complicaciones. La administración de heparina suele indicarse tras un terapéutica fibrinolítica para disminuir la reincidencia de oclusión, pero debe vigilarse estrechamente a los pacientes sometidos a este tratamiento frente a cualquier eventualidad hemorrágica.²⁷

La administración de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico o dipyridamol) constituye una práctica habitual después del IAM. Se ha demostrado que la prescripción de ácido acetilsalicílico a pacientes con angina inestable disminuye la incidencia de muerte e IAM. La evaluación de la eficacia de los antiagregantes plaquetarios ha sido ensayada en la prevención del IAM recurrente y muerte por causa cardiológica posterior a un IAM.²⁷



3.6 Angina de pecho inestable.

La angina inestable constituye un síndrome de gravedad intermedia entre la clásica angina de esfuerzo y el infarto del miocardio. El síndrome puede ponerse de manifiesto como un incremento brusco del número de ataques diarios, un aumento de su gravedad reflejado por un consumo mayor de nitratos o el desarrollo de angina no asociada a esfuerzo.²⁸

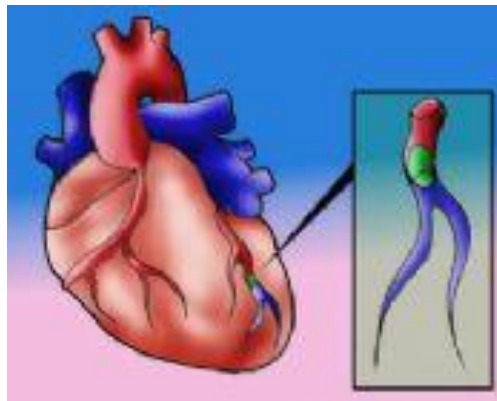
La angina de pecho inestable se refiere a un patrón de síntomas cuando la angina es nueva, de mayor duración, más grave, más frecuente y más fácil de desencadenar una crisis con menos esfuerzo. La presencia de angina inestable implica que la situación de fondo se está agravando. Debido a que este patrón ocurre a menudo antes del desarrollo de un ataque cardíaco, algunas veces es llamado “angina preinfarto”.²⁶

Algunos estudios han mostrado que las arterias coronarias en personas con angina estable tienen una superficie interna endotelial lisa sin coágulos. Las personas con angina que se agrava tienen ulceración y un revestimiento endotelial áspero y las personas con angina inestable tienen a menudo coágulos de sangre que se forman y disuelven esporádicamente.²⁷

Los pacientes con angina inestable presentan el mismo grado de ateromatosis coronaria que aquellos que sufren angina inducida por esfuerzo o infarto de miocardio. Se ha determinado que el espasmo coronario y la agregación plaquetaria pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la angina inestable y parece que ocasionalmente el síndrome se caracteriza por trombosis y lisis posterior del coágulo.²⁶

La mayor parte de los pacientes en fase aguda de angina inestable pueden ser controlados con tratamiento farmacológico solamente. La angina inestable es habitualmente precipitada cuando una ruptura de una placa rica en colesterol expone su contenido a la corriente sanguínea. Las plaquetas presentes en la sangre, se adhieren a la placa rota y empiezan el proceso de coagulación y en este caso los antiagregantes plaquetarios pueden funcionar en esta situación.^{25,27}

Figura 19. Esquema que muestra la zona de una arteria coronaria donde se puede formar un coágulo sanguíneo



Fuente URL disponible en: www.prevencción humana.com

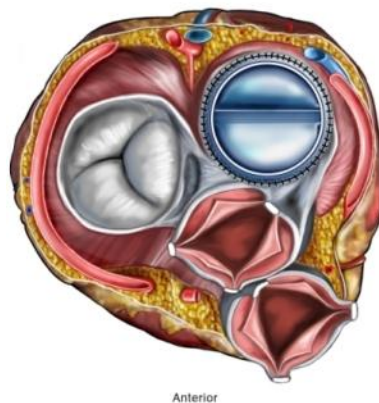
3.7 Válvulas protésicas.

Para remplazar una válvula cardíaca dañada, el cirujano la extirpa y sutura una válvula artificial (prótesis) en ese sitio. Éste es el tratamiento que se utiliza con más frecuencia para la afección de la válvula aórtica que necesita tratamiento además de medicamentos. Se decide remplazar una válvula cuando la reparación o la valvuloplastia no tendrán un resultado satisfactorio.^{23,26}

Las válvulas mecánicas protésicas se construyen de metal y de materiales sintéticos. También existen válvulas llamadas bioprótesis y que se elaboran con tejido animal o humano. Una bioprótesis de tejido animal generalmente deriva de la válvula cardíaca de un cerdo o del pericardio de una vaca. Las válvulas de tejido animal a menudo son llamadas a menudo heteroinjertos (se refiere a un tejido diferente del humano).^{23,26}

Una bioprótesis de tejido humano consiste en una válvula cardíaca donada por alguien que ha muerto. Estas válvulas son llamadas homoinjertos (tejido de un individuo de la misma especie) A diferencia de los trasplantes cardíacos, las válvulas pueden preservarse y no son ya tejido viviente y no causan rechazo.²⁷

Figura 20. Válvula Protésica



Fuente URL disponible en: www.virtual.unal.edu.com

La clave para encontrar la válvula protésica adecuada implica una discusión cuidadosa destacando las ventajas y desventajas de ciertas válvulas y una valoración del riesgo de la anticoagulación. Por ejemplo, las prótesis mecánicas son sumamente durables, pero los pacientes necesitan recibir anticoagulantes (por ejemplo warfarina) el resto de su vida, porque la sangre tiene una tendencia natural a coagular en la válvula



debido a la naturaleza del material. Este coágulo podría obstruir la válvula o producir embolia.^{25,27}

La ventaja de las bioprótesis es que raras veces requieren terapia anticoagulante. Sin embargo, los heteroinjertos no son tan durables como

las válvulas mecánicas. Aproximadamente del 30% al 50% de las válvulas de heteroinjertos necesitan remplazarse en los siguientes 10 años después del primer implante.²⁶

Los homoinjertos son más durables que los heteroinjertos, pero hay menos y se utilizan únicamente para reemplazar una válvula aórtica deteriorada. En general, en los pacientes menores de 70 años se implantan prótesis mecánicas, en tanto que se prefieren las bioprótesis para los que tienen más de 75 años.²⁷

Todas las válvulas protésicas son propensas a la infección, que es difícil de tratar con antibióticos. Por lo tanto, es sumamente importante tomar las precauciones apropiadas antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico ante un paciente con válvula protésica.²⁶

3.8 Fibrilación atrial

La fibrilación atrial es un latir caótico del corazón y ocurre cuando las cámaras superiores derecha e izquierda (atrios) dejan de tener contracciones efectivas y ordenadas y empiezan a latir caóticamente a una frecuencia de 300-400 veces por minuto.^{25,27}

Los cambios que ocurren en las propiedades eléctricas y estructurales de las cámaras superiores con la edad probablemente contribuyen a la desorganización del ritmo atrial normal. La actividad del nodo sinusal

desaparece y la fibrilación se hace cargo del ritmo del corazón. Debido a que los atrios están presentando un continuo impulso eléctrico que se propaga en ellos, este impulso se dirige hacia abajo a través del nodo atrioventricular.²⁵

El nodo atrioventricular funciona como una puerta eléctrica o estación de relevo, evitando el flujo continuo de impulsos a las cámaras de bombeo. Pero muchos impulsos pasan a intervalos irregulares. El resultado es un ritmo muy irregular con intervalos variables entre los latidos cardíacos.²⁴

El pulso en reposo generalmente varía entre 60 y 150 latidos por minuto, pero puede ser más rápido. También tiende a ser un latido cardíaco rápido, por lo que la fibrilación atrial se considera una forma de taquicardia.^{25,27}

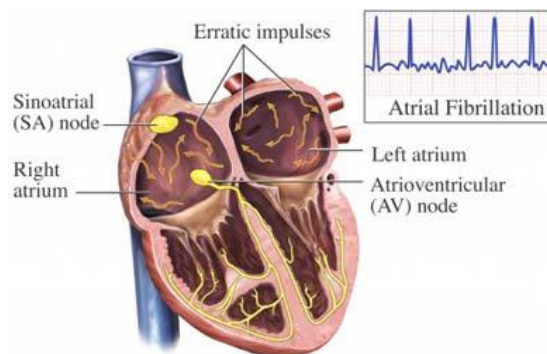


Figura 21 Flujo caótico en los atrios

Fuente URL disponible en:

www.beliefnet.com

La fibrilación atrial tiene propensión a causar palpitaciones y si es muy rápida para producir dolor en el pecho, falta de aire, mareo o fatiga. Sin contracciones atriales, el corazón late menos. Después de periodos prolongados de latidos cardíacos rápidos debidos a la fibrilación atrial, el músculo cardíaco puede debilitarse y desarrollar miocardiopatía dilatada. Tal vez la consecuencia más severa de la fibrilación atrial es el riesgo de que se forme un coágulo de sangre en un atrio. Debido a que los atrios no se contraen activamente, la sangre no puede ser impulsada normalmente de los atrios. Esta falta de propulsión normal predispone a que se formen



coágulos. Si un coágulo se desprende y viaja al cerebro, puede ocurrir un accidente vascular cerebral. Si bloquea una arteria en alguna otra región, el flujo interrumpido de sangre puede causar daño en otra parte como en los riñones.²⁷

Afortunadamente la fibrilación atrial no siempre produce coágulos. Sin embargo es recomendable la administración de medicamentos anticoagulantes y prevenir un accidente vascular cerebral, así como para prevenir que se formen coágulos en los atrios.²⁶

Los estudios han demostrado que el ácido acetilsalicílico disminuye eficazmente el accidente vascular cerebral en personas con fibrilación atrial, pero la warfarina es aún más eficaz. Se ha establecido que las dosis bajas de warfarina reducen la probabilidad de accidente vascular cerebral hasta en un 70%. Ni el ácido acetilsalicílico ni la warfarina producen problemas de sangrado en la mayoría de la gente con fibrilación atrial.²⁶

3.9 Accidente vascular cerebral.

El accidente vascular cerebral se refiere al daño cerebral causado por un aporte de sangre inadecuado al cerebro. Debido a que el cerebro es el órgano afectado por los accidentes vasculares cerebrales están estrechamente relacionados con la enfermedad cardiovascular.^{25,26}

Muchos accidentes vasculares cerebrales son causados por un pequeño fragmento de un coágulo o restos de colesterol que se desprenden de su sitio de formación en las arterias carótidas. El coágulo viaja hacia arriba en el torrente sanguíneo a través de ramas más pequeñas de la arteria hasta que queda atrapado en una pequeña rama del cerebro y bloquea el

flujo de sangre. Esto es llamado embolia cerebral o evento vascular cerebral.²⁷

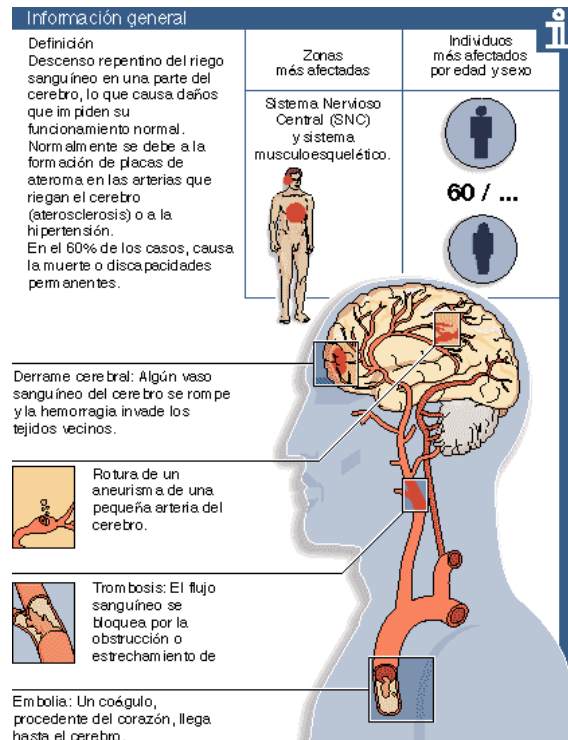


Figura 22. Esquema que muestra las zonas del cerebro donde se puede presentar un accidente vascular cerebral por la obstrucción del flujo sanguíneo de un coágulo. Fuente URL disponible en: www.taringa.net

También puede formarse un coágulo o fragmentos en la aorta, antes de las ramas de las arterias carótidas o en el lado izquierdo del corazón como en el atrio izquierdo, el ventrículo izquierdo y en las válvulas artificiales aórticas o mitrales. El coágulo puede fragmentarse y viajar al cerebro, en donde causa un accidente vascular cerebral.²⁶

Un coágulo de sangre que se forma y permanece en la arteria carótida o cerebral (arterias en el cuello y en el cerebro) pueden obstruir lo suficiente el flujo de sangre para causar un accidente vascular cerebral. Este trastorno, llamado trombosis cerebral, difiere de la embolia cerebral en que el coágulo no se ha movido de su sitio de origen.²⁷



Una causa menos frecuente pero importante de accidente vascular cerebral es la formación y desprendimiento de un coágulo de sangre de una vena de las piernas y que puede viajar hasta el corazón. El coágulo atraviesa del lado derecho al lado izquierdo del corazón a través de un orificio anormal en el septum (que divide los atrios y los ventrículos).²⁷

Los síntomas de un accidente vascular cerebral pueden ser sumamente variados, porque dependen del área del cerebro afectada. Los síntomas pueden incluir parálisis o debilidad de un miembro, anomalías de la sensibilidad (como adormecimiento de un miembro), defectos del lenguaje, comprensión o visión.²⁵

El tratamiento farmacológico del accidente vascular cerebral por la formación de un coágulo e incluso para la prevención es la administración de antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico y anticoagulantes como la warfarina.²⁶

3.10 Insuficiencia renal irreversible.

El tratamiento con hemodiálisis se lleva a cabo en pacientes con insuficiencia renal irreversible. Cuando se practica la hemodiálisis, el dializado y la sangre anticoagulada fluyen por los lados opuestos de una membrana semipermeable sintética. La mayoría de los pacientes que no tienen ninguna función renal residual son dializados durante horas, tres veces por semana.^{19,20}

Es necesario un acceso vascular. Corrientemente se utilizan fístulas arteriovenosas internas construidas quirúrgicamente; en pacientes cuyos propios vasos sanguíneos son malos, pueden utilizarse prótesis para crear la fístula. Una vez que las venas próximas a la fístula se dilatan,



puede insertarse una o dos agujas para obtener el flujo de sangre hacia el dializador.²⁰

Para prevenir que la sangre se coagule cuando es expuesta a los túbulos o a la membrana, se infunde heparina por vía sistémica. En los pacientes que están sangrando activamente o es probable que sangren, se disponen de varias técnicas. Es posible utilizar citrato, en vez de heparina para la anticoagulación. También pueden utilizarse dosis bajas de heparina o una heparinización regional (heparina infundida en la sangre que se dirige hacia el dializador y protamina infundida en la sangre que regresa al paciente). Desgraciadamente pueden producirse hemorragias a pesar de este tratamiento. En algunas circunstancias, un alto flujo de sangre puede evitar la necesidad de heparina. Sin embargo, una hemorragia de cierta consideración, hipotensión o inestabilidad cardiovascular son contraindicaciones para la hemodiálisis.²⁰

Los pacientes dializados tienen perfiles de coagulación normales entre las diálisis; sin embargo, los pacientes con circuitos arteriovenosos son anticoagulados con warfarina. Los pacientes que reciben diálisis presentan a menudo hemorragias gastrointestinales. Debido al riesgo de septicemia y endocarditis en los pacientes con fístulas arteriovenosas, estos enfermos deben recibir antibióticos profilácticos en las operaciones dentales o quirúrgicas.²⁰

Para concluir este capítulo es necesario que el Cirujano Dentista conozca bien estos padecimientos que influyen en la coagulación ya que se presentan con gran frecuencia y por lo tanto el Cirujano Dentista deberá estar preparado para tomar cualquier determinación con respecto hacia cualquier procedimiento dental y sobre todo quirúrgico que requiera el paciente anticoagulado e incluso influir en la modificación o tipo de anticoagulante que el paciente está tomando.²⁰



CAPITULO IV MANEJO ODONTOLÓGICO-QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON TERAPIA ANTICOAGULANTE

4.1 Manejo odontológico del paciente con terapia anticoagulante

Cada vez más pacientes con riesgos tromboembólicos reciben tratamientos con anticoagulantes por tiempo prolongado y en algún momento pueden requerir tratamiento odontológico. Estos pacientes presentan tres principales problemas en la consulta dental:

- 1.- Mayor tendencia al sangrado excesivo por lo que son considerados como pacientes de alto riesgo.
- 2.- Mayor peligro de interacciones farmacológicas entre los anticoagulantes y los fármacos que se prescriben en la práctica odontológica.
- 3.- Mayor riesgo de desarrollar una bacteremia si no se toman las medidas profilácticas necesarias²⁸

Estas son razones por las que el Cirujano Dentista debe tener un amplio conocimiento sobre el manejo odontológico a seguir en estos pacientes, pues si bien es cierto que la mayoría de los pacientes bajo tratamiento anticoagulante son tratados a nivel hospitalario, es bien sabido que solo se realizan tratamientos curativos en estas instituciones cubriendo solo la colocación de amalgamas, extracciones y algunos casos de cirugía, razón por la que el paciente se ve en la necesidad de recurrir a la atención odontológica privada.²⁹



A continuación se describen los pasos a seguir para dar un adecuado manejo odontológico cuando el Cirujano Dentista se enfrenta ante un paciente con previo tratamiento anticoagulante.

1.- Historia clínica. Identificar a través del interrogatorio las enfermedades sistémicas que dieron origen al uso de anticoagulantes, así como la inspección clínica que refiera riesgos hemorrágicos altos y establecer el plan de tratamiento.

2.- Manejo farmacológico. Solicitar un INR reciente y ante cifras no terapéuticas solicitar el ajuste del anticoagulante a su médico responsable.²⁸

Evitar interacciones medicamentosas que inhiban o incrementen los efectos del anticoagulante o bien utilizar aquellos que no interactúen de manera importante con el anticoagulante.

3.- Uso de hemostáticos locales y suturas. Ante intervenciones como extracciones dentales o cirugías por disección estar prevenidos con hemostáticos locales para solucionar cualquier eventualidad hemorrágica. Siempre que los tejidos circundantes lo permitan se debe hacer uso de suturas para asegurar la integridad del coágulo.

4.- Indicaciones postoperatorias. Una vez terminado el procedimiento se pedirá al paciente que acuda a un nuevo monitoreo de INR para el ajuste de la dosis del anticoagulante y proporcionar por escrito los cuidados pertinentes.

5.- Urgencias hemorrágicas. En pacientes en los que se llegará a presentar una hemorragia espontánea sin razón aparente, el Cirujano Dentista debe darle medidas locales y remitirlo a su unidad hospitalaria de control.^{8,28}



4.2 Interrogatorio e inspección.

Como es sabido, la base de la atención odontológica se sustenta en una buena historia clínica para indagar sobre el estado de salud sistémico y bucal del paciente, que permita establecer el plan de tratamiento que el Cirujano Dentista seguirá si es que el paciente refiere alguna enfermedad, como es el caso de los que hacen uso de anticoagulantes, la cual se encaminará a buscar datos que nos refieran riesgos hemorrágicos.^{13,29}

La valoración de los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes debe realizarse por medio de una historia clínica basada en un interrogatorio minucioso que nos informe sobre la patología que origino el tratamiento, así como la dosis del anticoagulante prescrito, cronología de sus controles médicos periódicos, de ahí se desprenderá si el paciente se controla adecuadamente. En caso de que el paciente refiera alguna situación de sangrado anterior en cualquier parte del cuerpo, se debe indagar sobre otras patologías sistémicas.^{13,29}

Se debe indagar sobre otros fármacos administrados simultáneamente con anticoagulantes, para descartar o tomar precauciones sobre posibles interacciones farmacológicas, así como para ayudarnos a tomar decisiones sobre el tratamiento odontológico más adecuado en caso de que el paciente lo requiera. Toda esta información ayudará a valorar el riesgo hemorrágico que el paciente pudiera presentar en el procedimiento dental y se debe sospechar y verificar con un examen de laboratorio preoperatorio.²⁹



Es igualmente importante considerar y establecer por medio de la historia clínica aquellos pacientes bajo tratamiento anticoagulante que son susceptibles a riesgos de endocarditis bacterianas por el tipo de procedimiento cardiaco que presentan, como en aquellos en los que existen lesiones valvulares cardiacas, para que el Cirujano Dentista tome las medidas de profilaxis antimicrobiana que requieren, como por ejemplo dosis de amoxicilina de 1.0 a 1.3 mg.³⁰

En cuanto a la inspección física ésta debe ser encaminada a la detección de manifestaciones hemorrágicas en la cavidad oral como: lesiones hemorrágicas petequiales o equimosis en la piel o mucosa oral, así como sangrado gingival espontáneo. Considerando que la severidad de tales manifestaciones dependerá de la gravedad en el déficit de los factores de la coagulación en el torrente sanguíneo del paciente.³⁰

Una vez realizado el interrogatorio y la inspección física convendrá asentar el plan de tratamiento en sus tres etapas: preventivo, curativo y de rehabilitación, para discernir si el paciente podrá ser tratado ambulatoriamente en la consulta y quienes deberán remitirse al centro hospitalario o bien ponernos en estrecha comunicación con el médico responsable de acuerdo al riesgo de sangrado presente en los procedimientos a realizar y de esta manera evitando así el riesgo de que se presente alguna complicación, sobre todo de sangrado que lleve a un shock hipovolémico.³⁰

4.3 Interacciones de los anticoagulantes con los medicamentos prescritos en la consulta dental.

Se debe tener presente que el riesgo hemorrágico se asevera al prescribir fármacos utilizados comúnmente sobre todo antibióticos y antiinflamatorios en la consulta odontológica, por lo que se recomienda



evitarlos o bien advertir al médico del paciente de su uso, quien a su vez realizará el ajuste de la dosis del anticoagulante o sugerirá otros medicamentos; es importante estar preparados con alguna técnica hemostática eficaz al momento de la intervención.³⁰

En cuanto a las precauciones farmacológicas será necesario:

a) Evitar en lo posible los AINE's en especial la fenilbutazona, indometacina e ibuprofeno. Usar otros como el paracetamol con precaución sólo en pacientes que no presenten úlcera gástrica, hemorragias digestivas y hepatopatías. En pacientes de la tercera edad está contraindicado el uso de estos fármacos.³⁰

b) No utilizar ácido acetilsalicílico y sus derivados, ya que inhiben la agregación plaquetaria.³⁰

c) Para el adecuado control del dolor se puede usar el paracetamol sin pasar de 2 g/día por 3-4 días o utilizar clonixinato de lisina, 250 mg cada 8 hrs por 3 días; en el caso de inflamación puede utilizarse el diclofenaco o bien otros medicamentos que no interfieran o lo hagan en menor grado con el anticoagulante.³⁰

d) En infecciones bacterianas pueden prescribirse: amoxicilina 500 mg o clindamicina de 300 mg utilizándolos de manera adecuada y por periodos cortos para evitar que eliminen la flora bacteriana intestinal normal.³⁰

e) En caso de que se prescriban AINE's o antibióticos por más de 3 o 4 semanas se pedirá al médico del paciente un monitoreo de INR antes y después del tratamiento para ajustar la dosis del anticoagulante.³⁰



4.4 Exámenes de laboratorio.

Ante cualquier procedimiento que provoque sangrado es imprescindible la solicitud de estudios de laboratorio tanto en pacientes aparentemente sanos, como en las que presentan algunas de las alteraciones de la hemostasia ya que pueden no presentar sintomatología alguna, por lo que es importante detectarlas en el preoperatorio; así como los pacientes que han indicado el uso de anticoagulantes orales, el problema no se enfoca a si se debe o no requerirlas, sino a saber interpretarlas y el cuando se efectúan, ya que en estos pacientes el tiempo de protrombina debe realizarse el mismo día de la intervención en caso de una cirugía según las recomendaciones del médico tratante.³⁰

Los exámenes de laboratorio que deben solicitarse a este tipo de pacientes para asegurarse de exista el menor riesgo posible de hemorragia en procedimientos dentales que impliquen sangrado deben ser:

- a) Biometría hemática: refiriéndose especialmente al conteo de plaquetas (CP) 150,000 a 450,000 / mm³
- b) Tiempo de sangrado de Ivy (TSI) 3-11 minutos
- c) Tiempo de protrombina (TP) Normal 11-15 segundos
- d) Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 20-45 segundos.
- e) Hemoglobina 12.0 – 17 g/dl
- f) Hematocrito 38- 50%³⁰



4.5 Manejo del tratamiento anticoagulante

El manejo odontológico de los pacientes bajo tratamiento anticoagulante debe realizarse de manera multidisciplinaria, donde el médico tratante informará sobre el diagnóstico preciso del padecimiento, la terapia que está recibiendo el paciente, así como los riesgos quirúrgicos que se tienen y aconsejará sobre el momento más adecuado para realizar el tratamiento. También ajustará la dosis del anticoagulante en caso de que así lo solicite el Cirujano Dentista en el preoperatorio y postoperatorio.^{13,30}

La comunicación estrecha permitirá que el tratamiento dental sea óptimo, por lo tanto el Cirujano Dentista está obligado a consultar con el Médico tratante si el manejo odontológico puede ser ambulatorio o bajo hospitalización, así como conocer el tipo de anticoagulantes que utiliza el paciente y las terapias que el médico empleará en el paciente en caso de ser hospitalizado.^{13,30}

Es preciso que el Cirujano Dentista establezca su plan de tratamiento para valorar la naturaleza del procedimiento dental a realizar así como su potencial para producir hemorragia y el grado de anticoagulación a la que el paciente está siendo sometido, en base a lo cual tomará decisiones relacionadas a si debe solicitar al médico que suspenda o disminuya la dosis del anticoagulante antes del procedimiento dental. Los criterios que se recomiendan basándose en el INR y dependiendo del procedimiento dental a realizar son los siguientes:

- a) Si el INR es menor de 2.5 podrá mantener la dosis diaria que estaba establecido previamente tomando pudiéndose realizar el procedimiento quirúrgico, ya sea extracción o cirugía bucal. Al día siguiente solicitar un nuevo control para ajustar la dosis.



- b) Si el INR está entre 2.5 y 4 debe suspenderse 24 o 48 horas antes del procedimiento (según el padecimiento y el anticoagulante que ingiera). Reanudando la dosis normal al término del tratamiento dental. Realizarse un nuevo control al día siguiente para ajustar la dosis.
- c) Si tiene un INR superior a 4 hay que demorar el tratamiento. En caso de requerirse una disminución del anticoagulante se le solicitará al médico el ajuste de la dosis hasta llegar a un INR con valores terapéuticos.³⁰

Cuadro 1

LIMITES TERAPÉUTICOS DE INR EN EN PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS	
INR MENOR DE 2.0	Procedimientos complejos de cirugía bucal y periodontal
INR de 2.0 a 2.5	Extracciones simples y endodoncias
INR 3.0	Procedimientos de operatoria dental y restaurativa
INR mayor de 3.0	Evitar cualquier procedimiento

Fuente: Castellanos J I.; Medicina en Odontología

El uso de heparina como tratamiento anticoagulante de sustitución se reserva para pacientes que han sufrido una trombosis o embolia reciente (12 meses previos) y en aquellos que han presentado problemas trombóticos al suspender el tratamiento anticoagulante. Cuando se utiliza



la heparina debe comenzarse 24 horas después de suspenderse un anticoagulante oral (es decir 48 horas antes de la cirugía) y suspenderla 4-6 horas antes del procedimiento, una vez controlada la hemorragia debe administrarse la heparina hasta que el médico realice el monitoreo para iniciar el tratamiento con algún anticoagulante oral, según sea el caso.³⁰

4.6 Plan de tratamiento

Corresponde asentar el plan de tratamiento de acuerdo a si esté será preventivo, curativo o de rehabilitación tomando en cuenta que en los tres casos existe un riesgo de sangrado de diferente magnitud, pero que se podría complicar en el momento de la intervención si no se minimizan riesgos y no se está preparado para controlarlos.³¹

El uso de anestesia local infiltrativa no es una contraindicación siempre y cuando el paciente se encuentre dentro de los rangos terapéuticos de INR, sin embargo lo que se ha de valorar es la colocación de anestesia local por técnica troncular de acuerdo al riesgo hemorrágico del paciente para evitar complicaciones que conlleven a otros tratamientos más incómodos para el paciente.³¹

4.6.1 Operatoria dental

La comunicación entre el Cirujano Dentista y el médico, es de suma importancia para establecer el plan de tratamiento, no se debe perder de vista que estos pacientes pueden llegar a presentar mayor temor y ansiedad por las complicaciones que pudieran tener al ser intervenidos, por lo que el Cirujano Dentista informará y atenderá cualquier duda que el paciente exprese sobre los procedimientos dentales que se realizarán; ante extracciones dentales y cirugías bucales, el manejo odontológico no



solo se enfocará al control de la hemorragia sino también al manejo de la ansiedad y estrés del paciente.³¹

La anestesia local no es una contraindicación en pacientes bajo terapia anticoagulante oral, ya que pueden recibir anestésicos locales con vasoconstrictores adrenérgicos dentro de los rangos terapéuticos de INR, sin rebasar las dosis habituales dependiendo el anestésico; su administración debe hacerse lenta con aspiración previa para evitar una inyección intravascular del anestésico y no lesionar los vasos que se encuentran en la zona de punción, especialmente en la anestesia troncular del nervio dentario inferior.³¹

En pacientes que cursan con alguna cardiopatía coronaria controlada también puede hacerse uso de estos anestésicos locales sin exceder de 3 cartuchos, o bien seleccionarse un anestésico con vasoconstrictor no adrenérgico, como la prilocaína con felipresina cuyo efecto no tiene trascendencia sobre los mecanismos reguladores de la presión arterial.³¹

Puede realizarse cualquier procedimiento de operatoria dental y será a criterio del Cirujano Dentista el uso de anestesia. En caso de requerir anestesia local se debe pedir un INR reciente al médico responsable para que realice un ajuste de la dosis del anticoagulante en caso de requerirlo y evitar complicaciones que aparentemente no son importantes como hemorragias y hematomas en la zona de punción.³¹

Esta recomendado el uso del dique de hule sin el empleo de grapa ya que esto nos ayuda a delimitar nuestro campo operatorio ayudando a prevenir laceraciones durante el tratamiento; así mismo la formación de hematomas producidos por la succión sobre todo en pacientes de la tercera edad debido a que presentan mayor fragilidad capilar.³¹



4.6.2 Endodoncia

La preservación de los órganos dentarios es la mejor opción siempre que no existan contraindicaciones para la realización de un tratamiento de conductos; es significativo el no pasarse del ápice en todo el proceso del tratamiento minimizando las molestas hemorragias que solo retrasan el tratamiento e inquietan al paciente.³¹

Ante problemas pulpares y periapicales menores, la primera opción de tratamiento debe ser el de conductos. Para controlar el sangrado en conductos puede emplearse una punta de papel impregnada en adrenalina 1: 1000.³¹

4.6.3 Prótesis bucal

En caso de colocar prótesis removibles, el Cirujano Dentista debe valorar el control de placa dentobacteriana del paciente reiterándole una técnica de cepillado adecuada que controle las hemorragias gingivales y realizar el ajuste adecuado de las prótesis para que no existan riesgos de lesiones en tejidos blandos circundantes.³¹

En el caso de preparación de muñones para pilares para la elaboración de prótesis fija, la terminación de dichos dientes debe ser supragingival, asegurándose de que los pacientes tengan una excelente higiene oral por medio por medio de citas periódicas.³¹

La recomendación para la toma de impresiones es colocar cera en la periferia de los portaimpresiones para no lesionar los tejidos blandos. La rehabilitación bucal tiene objetivos básicos al restaurar la estética y la funcionalidad, mejorando la masticación y por lo tanto una buena digestión de los alimentos.³¹



Al llevar a cabo los tratamientos protésicos, el cuidado con el que se han de realizar es imprescindible; las manipulaciones bucales se han de llevar a cabo con movimientos no bruscos y procurando en lo posible conservar la integridad de la mucosa bucal, en situaciones quirúrgicas además se evitan laceración de la mucosa bucal y lesiones óseas.³¹

4.6.4 Periodoncia

Los procedimientos periodontales conservadores ponen énfasis en mantener la salud de los tejidos gingivales por lo que la eliminación del cálculo supragingival y profilaxis se recomiendan se realicen con cavitrón ya que así evitan las lesiones a tejidos circundantes; no debe hacerse el sondeo, raspado y alisado radicular a menos que el paciente hubiese sido preparado previamente.^{30,31}

El control de estados gingivo-periodontales inflamatorios es fundamental antes de programar cualquier procedimiento, pues estos contribuyen a la aparición de hemorragias y el alojamiento de microorganismos anaerobios que pudieran diseminarse al torrente sanguíneo sistémico ocasionando otras complicaciones.^{30,31}

El estado de salud la encía es sumamente importante ante cualquier intervención, ya que si está se encuentra inflamada a la hora de manipular los tejidos bucales se podrá provocar una gingivorragia difusamente interfiriendo con la visibilidad adecuada del campo operatorio, sobre todo en estados de gingivitis y periodontitis.^{30,31}



4.7 Procedimientos quirúrgicos bucales

Las cirugías bucales y extracciones de órganos dentarios se practican solo en pacientes que se controlan cuidadosamente y reciben un régimen adecuado de anticoagulantes.^{30,31}

Con el uso de un programa de control de placa dentobacteriana (para mejorar el estado gingival y así reducir sangrados prolongados) y de técnicas quirúrgicas indicadas por parte del Cirujano Dentista, así como el monitoreo previo de la dosis del anticoagulante pueden llevarse a cabo estos procedimientos en pacientes ambulatorios sin necesidad de interrumpir el tratamiento anticoagulante. Para ello el paciente debe ser preparado hasta alcanzar un INR de 2.0, siendo el rango terapéutico en el que el paciente puede ser intervenido quirúrgicamente, pues de ser tratados con cifras de 3 o más, el riesgo implícito de hemorragia abundante y sin control aumenta. Tampoco se recomienda realizar procedimientos quirúrgicos que involucren un cuadrante o extracciones de órganos dentarios múltiples ya que entre mayor sea la superficie ósea expuesta mayor el riesgo de hemorragia.³¹

En caso de que el paciente requiera una cirugía periodontal, se realizan colgajos amplios bien disecados y de espesor total para lesionar lo menos posible los tejidos blandos, además siempre que las condiciones lo permitan en todo tipo de cirugías la colocación de puntos de sutura es imprescindible para alojar y evitar que el coágulo sanguíneo se desaloje lo que limitará el sangrado.³¹

Figura 23. Imagen que muestra un colgajo bien disecado



Fuente URL disponible en: www.uv.es

Al momento de la cirugía bucal o la extracción de órganos dentarios el Cirujano Dentista deberá estar preparado con diversas técnicas hemostáticas que le permitan controlar la hemorragia durante y posteriormente a la intervención, además al finalizar el procedimiento ya sea exodoncia simple o cirugía bucal se deberán reposicionar las tablas óseas para ayudar a la hemostasia así como hacer uso de sutura en caso de ser posible ya que alojará y no permitirá que el coágulo se expulse. Además se explicará al paciente las instrucciones precisas respecto al cuidado que ha de tener y tratamiento farmacológico, proporcionándoselas por escrito^{18,30}.

A continuación se describe más específicamente el protocolo para cirugía en pacientes con tratamiento anticoagulante oral.

CIRUGÍA MENOR (CIRUGÍA BUCAL)

Antes de la intervención: suspender 2 días antes el tratamiento anticoagulante oral (TAO)

Administrar heparina de bajo peso molecular, 5000 U s.c / 24h



El día de la intervención: confirmar que el INR es menor de 2.0, continuar con heparina de bajo peso molecular, 5,000 U s.c /24 h.

Reanudar anticoagulantes orales a la dosis habitual previa a la intervención.

Después de la intervención: mantener heparina y anticoagulantes orales 2 días más, luego suspender la heparina.^{18,30}

CIRUGÍA MAYOR HOSPITALARIA

Antes de la intervención: suspender 3 días antes el TAO

Iniciar tratamiento con heparina i.v. , 1,000 U/h si el INR es menor a 2.5.

Si el INR es mayor a 2.5, esperar al día siguiente y ajustar dosis de heparina según controles.

El día de la intervención: suspender la dosis de heparina de las 8 h.

Administrar heparina de bajo peso molecular 5,000 U s.c. /12 h y confirmar que el INR es menor a 2.0.

Reanudar heparina i.v. a las 8 h del día siguiente, 1,000 U/h y solicitar control para ajustar dosis.

Después de la intervención: reanudar el TAO a los 4 días, a las dosis que controlaban antes al paciente, continuar con heparina hasta que el INR sea mayor a 2.5^{18,30}



CONCLUSIONES

El Cirujano Dentista debe entender muy bien cuáles son los mecanismos fisiológicos que conlleva el sangrado, así como la formación de un coágulo sanguíneo en los procedimientos quirúrgicos que se realizan cotidianamente en la práctica odontológica. Esto es de gran importancia ya que el Cirujano Dentista se enfrenta cada vez más a los pacientes que se encuentran en tratamiento con anticoagulantes.

Es fundamental para el Cirujano Dentista conocer cuáles son los anticoagulantes que más comúnmente son administrados a los pacientes que los toman, así como todo su mecanismo de acción (farmacodinamia) y de esta forma establecer cuál será el manejo más adecuado en los tratamientos odontológicos que requieran estos pacientes

También resultará de gran ayuda que el Cirujano Dentista mantenga una comunicación constante con el Médico tratante del paciente para que en conjunto puedan adecuar las dosis anticoagulantes y realizar el tratamiento odontológico sin que el paciente corra ningún riesgo.

El realizar una historia clínica correcta, le permite al Cirujano Dentista indagar si existe algún padecimiento el cual requiere de una terapia anticoagulante, sobre todo si el paciente refiere tener algún padecimiento tromboembólico y por lo tanto determinar las medidas necesarias para algún tratamiento odontológico.

La prescripción de medicamentos por parte del Cirujano Dentista también es otro aspecto que debe de cuidar de manera muy específica, ya que algunos medicamentos pueden influir en los anticoagulantes, ya sea que potencializan o disminuyen su efecto.



Los procedimientos odontológicos que el Cirujano Dentista realizará en estos pacientes deben de ser bien planeados en base al ajuste de las dosis anticoagulantes que son suministradas al paciente preoperatoriamente así como su restablecimiento sin que se tenga que suspender el tratamiento anticoagulante del cual depende la vida del paciente.

Por último es necesario que el Cirujano Dentista sepa llevar a cabo el protocolo para poder intervenir a un paciente con tratamiento anticoagulante, que conlleva el cambio de un anticoagulante por otro antes del tratamiento odontológico así como después de este y saber cuáles son las dosis a emplear y por cuánto tiempo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton; Tratado de Fisiología Médica; 9ª edición; Editorial Interamericana Mc Graw-Hill, México D.F, Pp.505-516.
2. Ruiz Arguelles; Fundamentos de Hematología; 2ª edición; Editorial Médica Panamericana, México D.F, Pp. 342-375.
3. Robert M. Berne; Fisiología; 3ª edición; Mosby Harcourt; Madrid España, Pp. 179-182.
4. William F. Ganong; Fisiología Médica; 20ª edición; Editorial Manual Moderno; México D.F, Pp.507-512.
5. Robbins; Patología Estructural y Funcional; 6ª edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, España, Pp.109-130.
6. Tresguerres; Fisiología Humana; Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, Madrid España, 1992; Pp.413-423.
7. Mathews; Bioquímica; 3ª edición; Editorial Wesley; Pp. 453, 454.
8. Castellanos; Medicina en Odontología; 2ª edición, Editorial El Manual Moderno; México, Pp. 169-184.
9. Sans-Sabrafen; Hematología Clínica; 3ª edición; Barcelona; Editorial Mosby; pp.687-705.
10. Rang; Farmacología; 5ª edición; Editorial Livingstone; Elsevier, España, Pp. 314-329.
11. Goodman and Gilman; Las Bases farmacológicas de la Terapéutica; 11ª edición; Editorial Mc Graw Hill; pp.1467-1486.



12. Mycek; Farmacología; 2ª edición; Editorial Mc Graw Hill; México D.F, Pp. 231-243.
13. Cosme Gay Escoda; Cirugía Bucal; Editorial Ergon; Madrid, Pp. 83-106.
14. Philip Sapp; Patología Oral y Maxilofacial Contemporanea; 2ª edición, Editorial Mosby Elsevier; España, Pp 417-422.
15. Guillermo Raspall; Cirugía Oral; Editorial Médica Panamericana; Madrid España, Pp. 16-21.
16. Byrd Leavell; Hematología Clínica; 4ª edición; Editorial Interamericana; México D.F, Pp.538-561.
17. Rodriguez CR; Guía de Farmacología y Terapéutica; 2007; Editorial Mc Graw Hill; México D.F, Pp. 11-25
18. Donado; Cirugía Bucal, Patología y Técnica ; 3ª edición; Editorial Masson, Barcelona España, Pp.276-283.
19. Harrison; Principios de Medicina Interna; 16ª edición; Editorial Mc Graw Hill Interamericana, México D.F, Pp.1576-1579.
20. Louis Rose; Medicina Interna en Odontología; tomo I; Editorial Salvat; Barcelona España, 1992.
21. Clínica Mayo; Libro del Corazón; 2ª edición; 2001; Intersistemas; México, Pp.90-126.
22. Rifkind; Hematología Clínica; 3ª edición; Editorial Interamericana; México D.F, Pp. 67-107.
23. Pavía; Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares; Editorial Manual Moderno; México; 2005; Pp.1-6.



-
24. Vargas, Leyva; Tratado de Cardiología; Sociedad Mexicana de Cardiología; Editorial Intersistemas; México, 2007; Pp.233-240.
 25. Crawford; Diagnóstico y Tratamiento en Cardiología; 2ª edición; Editorial Manual Moderno, Bogota;;2004; pp.489-493.
 26. Martínez C. Quintana; Manual de Hemostasia y Trombosis; Editorial Prado; México; 2001; Pp. 373-379.
 27. Carrillo CJR; Profilaxis de la Enfermedad Trombótica venosa en cirugía y anestesia; Editorial Alfil, México;; 2006; 10-13.
 28. Brend Ward; Dentoalveolar procedures for the anticoagulated J oral and Maxillofacial Surg.; 65, 1454-1460, 2007.
 29. <http://www.manualdelanticoagulado.pdf.html>
 30. Seymour; Principios de Cirugía; 7a edición; Editorial Mc Graw Hill Interamericana; México 2000;pp. 94-101.
 31. Sunny; Educational Practices Regarding Anticoagulation and Dental Procedures in U.S Dental Schools; Journal of dental Education; Volume 71; Number 2; pp.296-303.