



**MANEJO DEL PACIENTE
ANTICOAGULADO/ANTIAGREGADO
SOMETIDO A PROCEDIMIENTOS
QUIRÚRGICOS DE CAVIDAD ORAL.
ESTUDIO RETROSPECTIVO. ANÁLISIS DE UN
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN**

**TRABAJO FIN DE MASTER “INTRODUCCIÓN A LA
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA”.
CURSO ACADÉMICO 2012/2013**

**DIRECCTORES
PROF. DR. J.M. MIGUELENA BOBADILLA
PROF. DRA. ESTHER SAURA FILLAT**

**AUTOR
DAVID SAURA GARCÍA-MARTÍN**

ÍNDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	
1.1. La coagulación	1
1.1.1. La cascada de la coagulación	1
1.1.2. El papel de la plaqueta	4
1.1.3. Fibrinolisis	7
1.2. Anticoagulantes orales	9
1.2.1. Historia	9
1.2.2. Mecanismo de acción	9
1.2.3. Farmacocinética y farmacodinámica	10
1.2.4. Control del tratamiento con ACO	10
1.3. Antiagregantes plaquetarios	12
1.3.1. Introducción	12
1.3.2. Aspirina	12
1.3.2.1. Historia	12
1.3.2.2. Mecanismo de acción	13
1.3.2.3. Farmacocinética y farmacodinámica	14
1.4. Procedimientos de cirugía oral menor	14
2. <u>JUSTIFICACIÓN</u>	15
3. <u>OBJETIVO E HIPÓTESIS DE TRABAJO</u>	17
4. <u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>	18
5. <u>RESULTADOS</u>	20
6. <u>DISCUSIÓN</u>	24
7. <u>CONCLUSIONES</u>	26
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	28

1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud la patología cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo. Los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios son fármacos utilizados en múltiples patologías. (IAM, accidentes tromboembólicos, ictus cerebral, etc.).

Gran parte de los pacientes susceptibles de tratamientos quirúrgicos en la cavidad oral son de edad avanzada, con alta prevalencia de patología sistémica crónica y en muchas ocasiones polimedicados. Entre estos últimos el uso de fármacos antitrombóticos experimenta un crecimiento anual superior al 10%. Esto provoca un aumento de alteraciones de la hemostasia que dificultan el tratamiento quirúrgico odontológico, aumentando el riesgo hemorrágico y complicando el manejo de estos pacientes. (1).

Todo proceso de hemostasia tiene su origen en la alteración o rotura del endotelio vascular con salida, por una parte, del factor tisular, que inicia el proceso de coagulación, y por otro, del colágeno y el factor de von Willebrand, que inicia la adhesión y la activación de las plaquetas. El equilibrio homeostático entre factores trombóticos y hemorrágicos durante el tratamiento anticoagulante puede alterarse por una inhibición insuficiente de la coagulación (trombosis) o por la aparición de hemorragia debido a un excesivo tratamiento antitrombótico. (2)

1.1.1. CASCADA DE LA COAGULACIÓN

La primera interpretación del proceso de coagulación fue la publicada por MacFarlane en 1964 (3), posteriormente denominada la “cascada de MacFarlane”. Según este autor existen dos vías, la extrínseca formada por el factor tisular y el factor VII y la intrínseca, en la que participan los factores XII, XI, IX, VIII y V. Ambas vías convergerían para activar el factor X, y continuar conjuntamente el proceso de transformación de la protrombina en trombina y, a través de la trombina del fibrinógeno, en fibrina. (Fig.1)

En condiciones fisiológicas el sistema hemostático tiene como objetivo mantener la sangre en estado líquido; Sin embargo este sistema hemostático esta preparado para reaccionar ante una lesión vascular sellando el defecto en la pared, y pasar del estado de sol a gel en un proceso llamado coagulación que tiene como fin ultimo cohibir la hemorragia.

Este fenómeno se presenta de forma explosiva para desencadenar la denominada “cascada de la coagulación”, en la que el producto final es la formación de fibrina por medio de la activación sucesiva de una serie de enzimas que pasan de estado de precursor inactivo (zimógeno) a un estado de enzima proteolítica activa.

La actividad de estas enzimas, denominadas serinoproteasas (ya que su porción activa la constituye el aminoácido serina), se acelera tres o cuatro veces por acción de otras proteínas denominadas cofactores.

El conjunto de cimógenos, enzimas activadas y cofactores son lo que denominados los factores de la coagulación.

I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina o Tromboquinasa
IV	Calcio
V	Proacelerina o factor lábil, globulina acelerada (Ac-g)
VII	Proconvertina o factor estable, acelerador de la conversión de la protrombina del suero (SPCA)
VIII	Globulina antihemofílica (AHG) o factor antihemofílico A
IX	Componente de la tromboplastina del plasma (PTC), factor Christmas, factor antihemofílico B
X	Factor Stuart-Prower o autoprotrombina C
XI	Antecedente de la tromboplastina del plasma (PTA) o factor antihemofílico C
XII	Factor hageman o factor contacto, factor cristal
XIII	Factor estabilizador de la fibrina o fibrinasa, factor Laki-Lorand

Figura 1: Relación de factores de la Coagulación

Este proceso produce fibrina a partir del clivaje de una molécula fibrilar denominada fibrinógeno por una enzima llave de la coagulación que es la trombina (fig. 2)

La formación de la trombina se debe al clivaje de la protrombina (cimógeno) por un complejo llamado protrombinasa que es la unión del factor X activado, fosfolípido mas el factor V activado como catalizador o cofactor mas el Calcio. El factor X activado se obtiene por activación de las vías intrínsecas y extrínsecas que son complementarias.

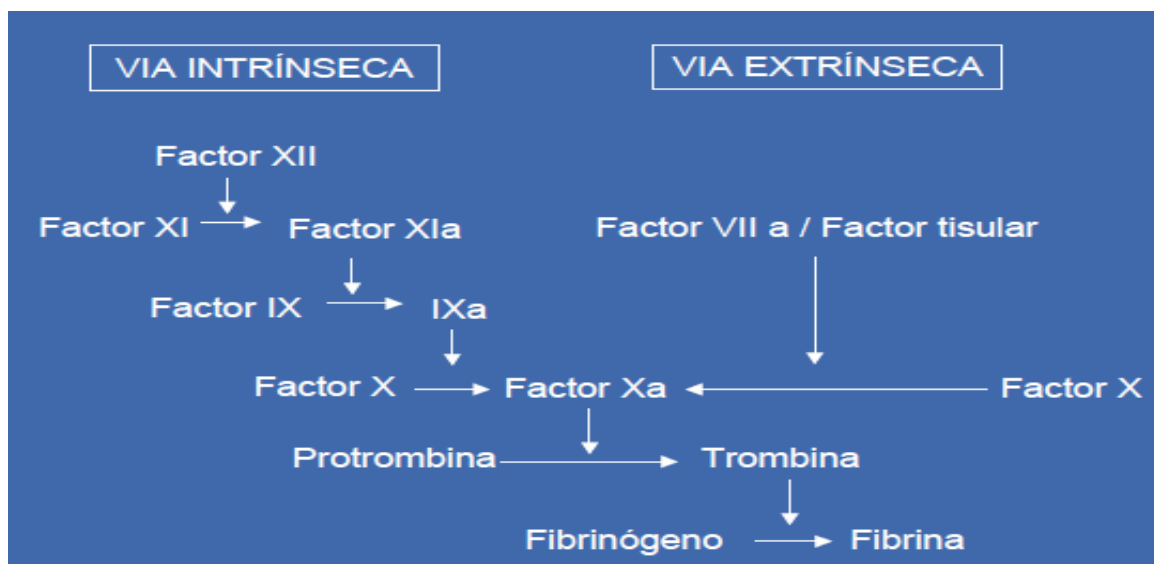


Figura 2. Esquema simplificado de la cascada de la coagulación (4,5)

El lugar de síntesis de casi todos los factores de la cascada de la coagulación, al igual que los inhibidores, es el hígado. La vida media de los factores en circulación es muy variable y oscila entre las 4 y 6 horas para el factor VII, y hasta las 72 horas para el fibrinógeno. Esto tiene implicaciones patológicas y en el manejo de la terapéutica de reemplazo con factores en las enfermedades hemorrágicas, como en los tratamientos anticoagulantes en los trastornos trombóticos.(4)

En 1994 Schafer et al (6) y Monroe et al (7) coinciden en presentar una nueva cascada de la coagulación (fig. 3), que ha sido aceptada internacionalmente, como demuestra el documento reciente de la Task Force de la Sociedad europea de Cardiología. (8)

Las modificaciones que estos dos trabajos realizan sobre la cascada clásica, propuesta por MacFerlane en 1964, son las siguientes:

1. Tanto el factor tisular como el factor VII participan en la activación del factor IX, por lo que las dos vías, intrínseca y extrínseca, van unidas casi desde el principio.
2. El proceso completo no se realiza de manera continua, sino que se diferencian tres fases consecutivas: inicial, de amplificación y de propagación

Según este modelo celular, la coagulación fisiológica depende de la exposición del FT (subendotelial), que se pone en contacto en el lugar de la lesión con el factor VII activado y del ensamblaje de las reacciones de la coagulación a nivel de las superficies celulares como las plaquetas, lo que favorece la formación de trombina a nivel local y la generación de un coagulo estable de fibrina. Este modelo contempla una vía única y la focalización del proceso en las superficies celulares. (9)

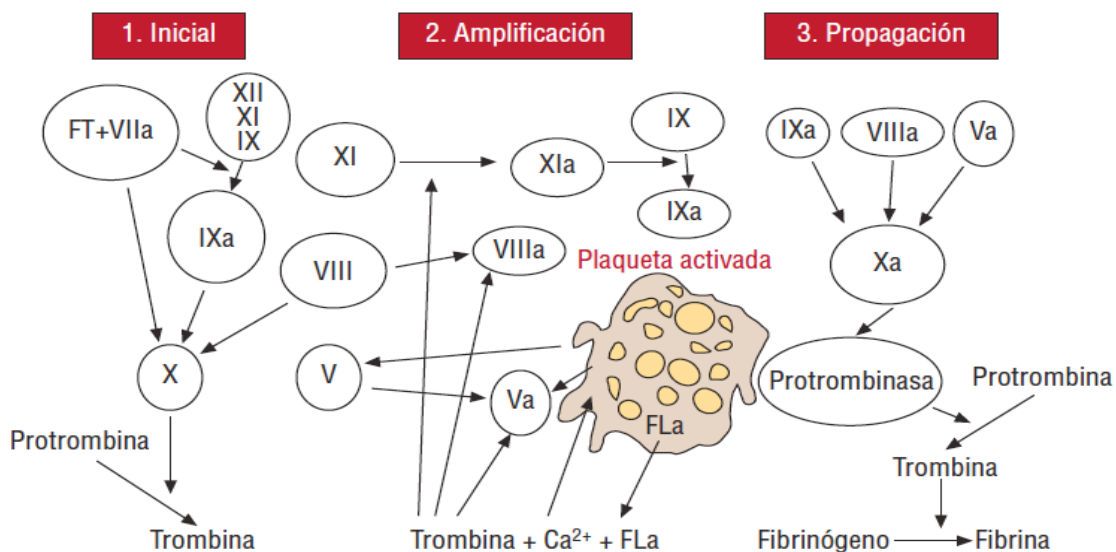


Figura 3. Nueva cascada de la coagulación. A: activado (los números romanos representan los factores de la coagulación; Ca²⁺: Calcio. FLa: fosfolípidos ácidos; FT: factor tisular

FASE INICIAL: exposición del Factor tisular tras la lesión vascular

El Factor tisular (FT) es el principal iniciador de la coagulación y un componente integral de la membrana celular. Se expresa en numerosos tipos celulares, y está presente en monocitos circulantes y en las células endoteliales en respuesta a procesos inflamatorios.

El daño tisular provoca un contacto entre la sangre y el subendotelio, lo que favorece la unión del FT con el Factor VII. El complejo FT/VII activado activa los factores IX y X. El Factor X activado se combina con el Factor V activado en la superficie celular lo que provoca la producción de trombina, que jugará un papel importante en la activación de las plaquetas y el factor VIII. (2,9)

FASE DE AMPLIACION: trombina generada en células donde se expone el FT.

El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y componentes plasmáticos con tejidos extravasculares. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial, siendo activadas en lugares donde se ha expuesto el FT. La trombina formada en la fase inicial, junto con el calcio sanguíneo y los fosfolípidos ácidos provenientes de las plaquetas, retroalimenta el proceso de activación de los factores XI, IX, VIII y V; de forma especial acelera la activación de la plaqueta. Estos factores, mediante mecanismos quimiostáticos, son atraídos a la superficie de las plaquetas donde tienen lugar los procesos de activación y multiplicación. (2,9)

FASE DE PROPAGACION: generación de trombina sobre la superficie plaquetar y “explosión” de trombina.

La amplificación del proceso por mecanismos de retroalimentación entre la trombina y la plaqueta y la activación de todos estos factores tienen como resultado final activar grandes cantidades de factor X, para formar el complejo protrombinasa (X activado + V activado + Ca y fosfolípidos) con capacidad para producir trombina a partir de protrombina; para finalmente y a expensas de esta convertir el fibrinógeno en fibrina. El proceso final, localizado en la superficie de la plaqueta, se acelera para generar de forma explosiva grandes cantidades de trombina (lo que se denomina “explosión de trombina”) y fibrina. (2,9)

1.1.2. LA PLAQUETA EN EL PROCESO DE COAGULACIÓN

Las plaquetas son fragmentos celulares formados por desprendimientos del citoplasma de una célula progenitora denominada megacariocito que se encuentra localizada en la médula ósea.

ADHESIVIDAD PLAQUETARIA

El endotelio es una superficie tromboresistente ya que por una lado tanto el endotelio como las plaquetas poseen cargas negativa en su exterior por lo que son repulsivas; por otro lado, el endotelio sano sintetiza Oxido nitroso (NO) y Prostaciclina (PGI₂) entre otros evitando que la plaqueta interactúe con el endotelio.

Sin embargo, este mecanismo de protección fracasa cuando hay una solución de continuidad en el endotelio, lo que expone a la luz vascular la matriz subendotelial. Esta matriz es una superficie totalmente trombogénica, debido a la presencia de colágeno tipo I y III, las miofibrillas no colágenas asociadas con la elastina y el factor von Willebrand. Por su parte la plaqueta presenta, en su membrana plasmática, receptores que interactúan con la matriz subendotelial. Las glicoproteínas (GP), que son de varios tipos: GP Ia-IIa, que interactúa con el colágeno de la matriz subendotelial; el GP Ib-IX que interactúa con el factor von Willebrand; el GP IIa cuyo ligando es la trombina.

Estas tres GP son constitutivas de la membrana plasmática de la plaqueta, por lo tanto se encuentran tanto en la plaqueta activa como inactiva. Sin embargo, existen otras GP que necesitan una plaqueta activa para expresarse, así tenemos la GP IIb-IIIa que interactúa con el fibrinógeno soluble en plasma, logrando que una plaqueta se una a otra (agregación plaquetaria) (fig.4)



Figura 4. Mecanismo de Agregación Plaquetaria.

La velocidad de desplazamiento de la sangre supone un factor físico importante relacionado con la adhesividad de las plaquetas. En la alta velocidad de deslizamiento, lo que sucede en los grandes vasos, la adhesión depende principalmente del factor von Willebrand, las microfibrillas subendoteliales asociadas a la elastina, fibrillas de colágeno y el receptor GP Ia. En cambio, con baja velocidad de deslizamiento (sobre todo capilares y la microcirculación), intervienen las fibrillas de colágeno I y III y la GP Ia. (4,6,10)

ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

La activación de la plaqueta supone una reacción en está; la plaqueta puede reaccionar mediante tres respuestas: cambios estructurales, secreción de sustancias y agregación. La plaqueta se puede activar mediante una serie de estímulos.(fig.5) (fig.6)

Colágeno	Adenosina Difosfato (ADP)
Trombina	Adrenalina
Serotonina	Shear stress
Factor de activación plaquetario (PAF)	

Figura 5. Factores de activación plaquetaria

Los agonistas de la activación plaquetaria actúan a través de la vía común de la fosfolipasa C. La estimulación del sistema enzimático de la Fosfolipasa C depende de la activación de las proteínas G mediante el complejo Agonista-receptor. La activación de la fosfolipasa C estimula la formación de dos mensajeros: El Inositol Trifosfato (IP3) y el Diacilglicerol (DAG) que son segundos mensajeros. El primero moviliza el calcio de las membranas hacia el citosol plaquetario; el segundo activa a la Proteinkinasa C (PK-C).

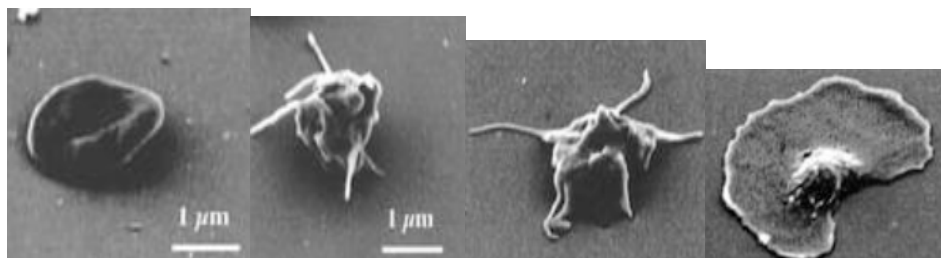


Figura 6: Cambios morfológicos en las diferentes etapas de la activación plaquetaria.

El incremento del calcio supone diversas respuestas de la plaqueta, siendo las mas importantes: Contracción plaquetaria, secreción del contenido de los gránulos plaquetarios (fig.7) y la activación de la Fosfolipasa A2; esta última promueve la cascada del acido araquidónico siendo su producto final el Tromboxano A2 (potente agente de la agregación plaquetaria y de la vasoconstricción) por efecto de la cicloxiogenasa. (6,7,10)

A. Gránulos densos:
Adenosina Difosfato (ADP), serotonina, calcio, fosfatos
B. Gránulos alfa:
Proteínas no presentes en el plasma: Factor 4 plaquetario, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), beta-tromboglobulina.
Proteínas presentes en el plasma: fibrinógeno, factor von Willebrand, fibronectina, Factor 5 plaquetario.
C. Lisosomas:
Hidrolasas ácidas, catepsina D y E
D. Peroxisomas
Catalasas

Figura 7. Contenido de los gránulos plaquetarios.

ACTIVIDAD PROCOAGULANTE PLAQUETARIA

Las plaquetas asumen un rol importante en la activación del sistema de coagulación, en especial mediante el Factor 3 Plaquetario (F3P) que se localiza en la membrana plaquetaria.

Este factor activa el factor X, primer factor involucrado en el tronco común de la cascada de la coagulación. Esta reacción es acelerada además, por la degranulación alfa plaquetaria, que contiene el factor V que promueve la activación del Factor X.

La trombina generada en este proceso incrementa la activación plaquetaria, formando sendos circuitos de activación tanto plaquetarios como de la cascada de la coagulación, lo cual transformara finalmente el trombo blanco plaquetario en un trombo rojo con fibrina.

1.1.3. FIBRINOLÍISIS

La fibrinolisis es un mecanismo esencial para eliminar los coágulos de fibrina durante el proceso de cicatrización de la lesión vascular, así como remover los coágulos intravasculares para impedir la trombosis.

El producto final de este sistema es la plasmina, cuyo objetivo es la degradación de la fibrina en productos de degradación (PDF y dímero D).

La plasmina se produce a partir del plasminógeno, un precursor inactivo, por acción de dos activadores del plasminógeno: activador tisular (t-PA) y activador tipo urocinasa (u-PA) (fig. 8).

El proceso se inicia por el t-PA liberado desde el endotelio en respuesta a diversos estímulos (trombina, oclusión venosa, ejercicio físico...). Una vez que este se une a la fibrina, convierte el plasminógeno o plasmina que degrada la fibrina del coagulo. A su vez la trombina puede activar otro inhibidor

fibrinolítico, el TAFI (inhibidor fibrinolítico activado por trombina), el cual elimina residuos de lisina de la fibrina. Esto facilita la unión del plasminógeno y posterior degradación del coágulo. (11,12)

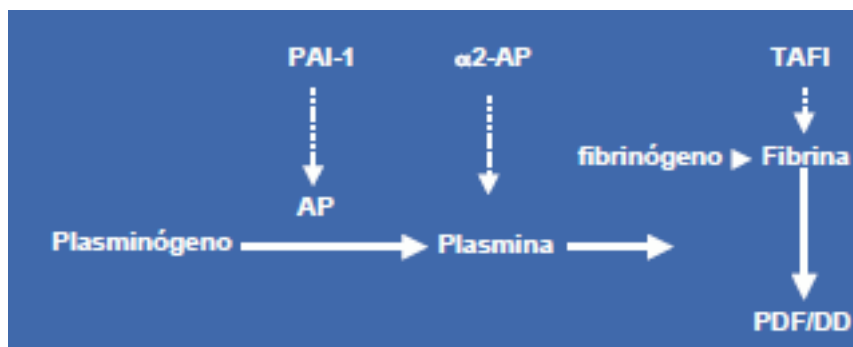


Figura 8. Sistema Fibrinolítico. AP: Activadores del plasminogeno; PAI-1: Inhibidor activadores del plasminógeno; α 2-AP: α 2-antiplasmina; TAFI: inhibidor fibrinolítico activado por trombina; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; DD: Dímero D.

1.2 ANTICOAGULANTES ORALES

1.2.1. HISTORIA

Fueron descubiertos en 1921 en Alberta, Canadá, a raíz de una nueva enfermedad que afectaba al ganado vacuno denominada “enfermedad del trébol dulce” que cursaba con hemorragias severas tras sufrir el animal algún golpe o después de la castración. Con posterioridad, Link concluyó su trabajo con el aislamiento y síntesis de lo que llamo “Dicumarol”. No fue hasta 1939 cuando se aislaron los primeros cristales de material activo que se identificaron como 3,3-metilen-bis y 4-hidroxicumarina. Su aplicación clínica no fue hasta 1944, cuando se empezó a utilizar en la prevención del infarto agudo de miocardio recurrente. (13,14)

Los anticoagulantes orales pueden ser derivados de la cumarina (derivados de 4-hidroxicumarina) o idantoinas (derivados de la idandional 1:3); los derivados de la cumarina son los mas frecuentemente utilizados, y de entre este grupo, la warfarina sódica (Coumadin®) y el acenocumarol (Sintrom®) son los mas comunes. (15,16)

1.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Los ACO son sustancias que interfieren en el metabolismo de la vitamina K. Durante un proceso de oxidación la cumarina primero se oxida y se transforma en 4-hidroxicumarina; posteriormente dos moléculas de esta reaccionan con una de formaldehído, lo que da lugar al Dicumarol. La similitud estructural de este con la vitamina K hace que se establezca un antagonismo reversible entre ambas sustancias.

La vitamina K en su forma reducida, Hidroquinona, actúa como cofactor en la reacción de carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores II, VII, IX, PC y PS que tiene lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una enzima carboxilasa que a su vez transforma la vitamina K en su forma epóxido.

La vitamina K para ser reutilizada necesita primero ser transformada en quinona por un proceso de carboxilación mediante una enzima llamada epóxido-reductasa y posteriormente transformada, de nuevo, en hidroquinona en un proceso catalizado por la enzima quinona-reductasa. Los ACO actúan inhibiendo a la epóxido-reductasa y a un tipo de quinona-reductasa, lo que impide que se recupere la vitamina K para que participe en otros ciclos de carboxilación del ácido glutámico.

Los ACO al inhibir la conversión cíclica de la vitamina K hacen que su forma reducida se agote rápidamente y se produzcan los llamados factores ACARBOXI o parcialmente carboxilados. Los residuos de ácido glutámico carboxilados presentes en las proteínas vitamina K dependientes, son necesarios para el establecimiento de puentes de Calcio con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias y de otras células sobre las que tienen lugar las reacciones de la cascada de la coagulación. Las proteínas ACARBOXI,

sintetizadas en ausencia de vitamina K o en presencia de ACO, carecen o poseen un número reducido de residuos carboxilados con lo que disminuye su fijación a las membranas y por tanto su participación en el proceso de coagulación. (17)

1.2.3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Los ACO son compuestos hidrófobos que se administran por vía oral, con absorción gástrica y primera porción del intestino delgado, de ahí pasan a la sangre donde se unen a proteínas plasmáticas. Su absorción es incompleta, con alta variabilidad individual. La porción que circula libre en plasma se une al receptor específico de la membrana del hepatocito para entrar en el hígado donde ejercerá su función anticoagulante; se une de forma reversible a la albumina entre un 80-95% y alcanza su nivel máximo en sangre entre los 90-120 minutos después de su administración.

Son metabolizados por las enzimas del retículo endoplasmático del hepatocito, donde las monoxidasas y las conjugasas producen metabolitos inactivos, solubles en agua que se excretan en el bolo fecal a través de la bilis, uniéndose otra a la albumina, siendo esta filtrada por riñón.

Tanto en plasma como en tejido, cada fármaco tiene un metabolismo y una velocidad de transformación que determina el comienzo de la acción y la duración de la respuesta anticoagulante, de tal manera que la velocidad de metabolización varía de acuerdo al tipo de cumarina y determina la vida media de cada una. Esto es de especial importancia para pautar la frecuencia de administración con el fin de conseguir concentraciones constantes del fármaco en plasma. (18)

Desde que se empieza a administrar el fármaco hasta que se obtiene el efecto terapéutico deseado, existe un lapso variable de tiempo dependiendo de la vida media de los factores dependientes de la vitamina K. Ese tiempo es el que se requiere para que desaparezcan de la circulación la forma activa de los factores relacionados. Los primeros en disminuir son el factor VII y la proteína C cuyas vidas medias oscilan entre 4 y 6 horas. Todos los demás factores disminuyen más despacio, de manera tal que esta disminución comienza a hacerse uniforme alrededor del quinto día de anticoagulación, donde se alcanzan rangos terapéuticos del fármaco. Estos límites están determinados por el tiempo de protrombina; prueba de elección en el laboratorio para el control de la terapia con anticoagulantes orales. (19)

1.2.4. CONTROL DEL TRATAMIENTO CON ACO

Desde el comienzo de la utilización en los años 40 de estos fármacos, se evidenció que esta terapéutica precisaba un cuidadoso control analítico debido a la gran variabilidad individual en la respuesta al fármaco y por el estrecho margen terapéutico que estos fármacos presentan. (17)

La primera prueba de laboratorio que se utilizó para el control de los pacientes anticoagulados fue el tiempo de Protrombina (TP). Inicialmente se consideraba

útil únicamente para los defectos de la coagulación inherentes a la vía extrínseca. Posteriormente, se demostró que esta prueba era capaz de medir los cambios que producen los ACO sobre los factores dependientes de la vitamina K.

El TP es una prueba sencilla y reproducible que consiste en añadir una mezcla de cloruro de calcio y tromboplastina al plasma citrado y medir el tiempo que tarda el coagulo en formarse. La tromboplastina se define como un extracto tisular constituido por fosfolípidos y proteínas que contiene factor tisular y los fosfolípidos necesarios para el comienzo de la coagulación por la vía extrínseca.

Existen diferencias entre los diferentes extractos de tromboplastina a la hora de producir la activación del factor tisular por medio del factor VII, de tal manera que existe un criterio de tromboplastina “mas o menos sensible” en dependencia del alargamiento producido en el TP. Además del tipo de tromboplastina existen otros factores tanto preanálisis (extracción sanguínea, material utilizado...) como intranálisis (coagulómetros) que pueden alterar el resultado final de la prueba.(20)

Para tratar de resolver este problema Biggs y Denson en 1967 (21) propusieron un primer modelo matemático que se basó en la regresión lineal entre razones $TP_{paciente}/TP_{control}$ (P/C), y se crearon preparaciones internacionales de tromboplastina de referencia.

Mas adelante, el *Bureau of Reference* de la Comunidad Económica Europea, estableció otro modelo basado en la regresión lineal de los logaritmos de los TP en segundo, no en razones. En este modelo la sensibilidad de la tromboplastina de trabajo viene dada por la pendiente de la línea de regresión a la que se le llamo Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). Elevando la razón P/C al valor de ISI, se hallaría la razón teórica que se hubiera obtenido al realizar la determinación del TP con la preparación de referencia, a ese valor se le denomino Razón Internacional Normalizada (INR). (fig. 9)

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

Figura 9. Ecuación para el cálculo del INR. ISI: Índice de Sensibilidad Internacional; PT: tiempo tromboplastina.

Para el cálculo del INR no se utiliza un valor puntual de TP como tiempo control, sino que se determina el Tiempo de Protrombina Normal Medio (TPNM), calculando la media aritmética de los TP realizados al menos a 20 plasmas procedentes de voluntarios sanos, los cuales deben ser determinados en cada laboratorio, y para cada lote de reactivo de tromboplastina utilizado.(22)

1.3. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

1.3.1. INTRODUCCIÓN

Son fármacos que actúan sobre el sistema de la agregación plaquetaria. Los antiagregantes plaquetarios presentan, entre otros, un problema de dosis, ya que han de inhibir el exceso de agregación plaquetaria y la formación del trombo (coágulo sanguíneo) pero sin impedir la adherencia fisiológica de las plaquetas a la membrana interna del vaso lesionado.(23)

Los antiagregantes plaquetarios actúan a nivel de la plaqueta, aunque no todos tienen el mismo mecanismo de acción; de tal manera que estos fármacos se pueden clasificar de la siguiente manera (23,24):

- Inhibidores de la Adhesión plaquetaria
 - o Anticuerpos monoclonales
 - o Antitrombóticos: heparinas, hirudin, hirulog
- Inhibidores de la activación plaquetaria
 - o Inhibidores de la ciclo-oxigenasa (COX)
 - Ácido acetilsalicílico
 - Sulfinipirazona
 - Trifusal
 - Ditazol
 - Indobufeno
 - o Antagonistas del receptor de ADP
 - Ticlopidina
 - Clopidogrel
 - Prasugrel
 - Cangreor
 - AZD6140
 - o Inhibidores de la fosfodiesterasa
 - Trifusal
 - Dipiridamol
 - o Análogos de la Prostaciclina
 - Epoprostenol
 - Iloprost
 - o Bloqueador del receptor IIb/IIIa

1.3.2. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

1.3.2.1. HISTORIA

Hace mas o menos 2500 años Hipócrates, padre de la medicina, usaba un remedio natural cuyo componente principal era una versión antigua, químicamente no refinada del ácido acetilsalicílico. No fue hasta 1897 cuando un químico alemán, Félix Hoffman, transformo el acido salicílico, con importantes efectos gástricos adversos, en Ácido Acetilsalicílico.

El mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico fue descrito por primera vez por el farmacólogo británico Sir John R. Vane en 1971. Descubrió que el AAC inhibe la producción de prostaglandinas intensificadoras del dolor.

Posteriormente investigadores estadounidenses demostraron que el AAC inhibía la agregación plaquetaria evitando la formación de trombos. En la década de los 90 la FDA (federal Drug Administration) aprobó la recomendación de administrar AAC como fármaco de elección en los casos de sospecha de isquemia coronaria.

1.3.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN

La aspirina o ácido acetilsalicílico consigue su efecto antiagregante mediante la inhibición permanente de la enzima prostaglandina (PG) sintetasa o cicloxiogenasa (COX) mediante la acetilación del grupo hidroxilo. Las plaquetas no pueden recuperar su actividad enzimática debido a que son anucleadas por lo que la actividad del AAC mantiene su efecto toda la vida media de la plaqueta, es decir de 4 a 7 días.

La enzima COX se presenta en 2 isoformas: por una lado, la COX-1, que es una enzima constitutiva presente en la mayoría de las células y, por otra parte, la COX-2, que se expresa únicamente en la respuesta a estímulos inflamatorios. La inhibición irreversible de la COX-1 bloquea la conversión de ácido araquidónico (AA) a prostaglandinas, precursora del tromboxano A₂. Este mediador, junto a otros mediadores biológicos como la adenosinadisfosfato (ADP) o el fibrinógeno, actúa favoreciendo un estado protrombótico.(25,26)

El AAC es 170 veces más potente en inhibir la enzima COX-1 que la COX-2, por lo que a dosis bajas (75-300 mg) solo se inhibe la COX-1 consiguiendo un efecto antiagregante. Debido, por una parte a la incapacidad de las plaquetas de recuperar su función enzimática y por otra parte a que solo el 10% de las plaquetas son renovadas diariamente, una única dosis diaria es suficiente para inhibir el 90% de la producción de Tromboxano A₂ (TXA₂). (Fig.10)

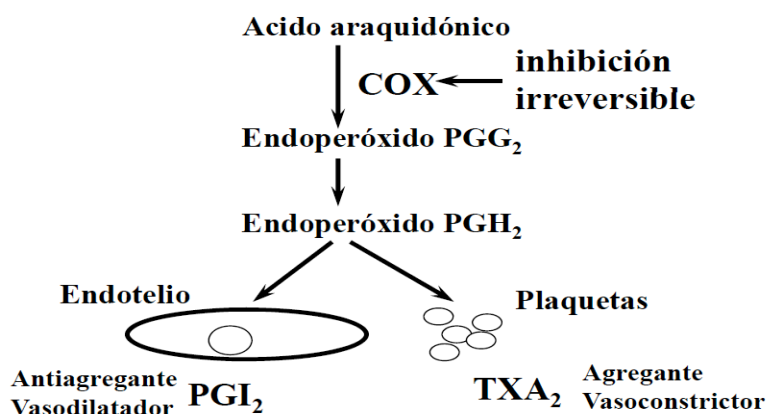


Figura 10: Mecanismo de acción del Acido acetilsalicílico.

Sin embargo, existen situaciones en que el AAC no consigue su efecto preventivo frente a eventos cardiovasculares. A este fenómeno se le ha denominado “resistencia o falta de respuesta a la aspirina”, el cual responde al fracaso de la misma, a dosis terapéuticas, en prolongar el tiempo de sangrado, que es la medida primaria de la función plaquetaria, o bien como fracaso en la reducción de la producción de TXA₂. (27)

1.3.2.3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

El Ácido acetilsalicílico se absorbe tanto en estómago como en intestino delgado, alcanzando concentraciones plasmáticas a los 20-30 minutos de su ingesta y siendo estos niveles máximos a los 60-120 minutos.

Para su transporte se une a la albumina, se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. (23)

1.4. PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS DE CIRUGIA ORAL MENOR MAS FRECUENTES EN LA PRACTICA ODONTOLÓGICA

En líneas generales, podríamos definir como extracción dentaria simple aquella que se realiza a través de fórceps o luxadores sin necesidad de violación de la barrera óseo-gingival que soporta la estructura dentaria. La extracción de un diente en estas condiciones supone exclusivamente, en buena praxis, la rotura del ligamento periodontal.

Los restos radiculares incluidos, los terceros molares u otros dientes incluidos y el acceso al ápice dentario son procedimientos de cirugía oral menor que conllevan necesariamente la incisión de la encía y el periostio, el levantamiento de un colgajo que involucra estas estructuras y la remoción (ostectomía) de parte de la estructura ósea que rodean el diente. En estas condiciones, hablamos de extracción dentaria compleja que involucra la incisión de muchos mas tejidos y aumenta por tanto la posibilidad de hemorrágica postextracción.

No podemos, por último dejar de mencionar en este apartado las complejas técnicas de aumento óseo (cirugía preprotésica) destinadas a conseguir una base ósea suficiente en tres dimensiones para la colocación de implantes dentales.

Los procedimientos quirúrgicos anteriormente expuestos, junto con el acceso al seno maxilar (técnica de cadwell-luc), exéresis de pequeñas lesiones en mucosa yugal, lingual... son considerados en todos los tratados como procedimientos de cirugía oral menor.

2. JUSTIFICACIÓN

Gran parte de los pacientes con patología en cavidad oral son de edad avanzada, con alta prevalencia de patología sistémica crónica y en muchas ocasiones polimedicados. Entre estos últimos el uso de fármacos antitrombóticos experimenta un crecimiento anual superior al 10%.

Esto provoca un aumento de incidencia de alteraciones secundarias de la hemostasia que dificultan el tratamiento odontológico, aumentan el riesgo de hemorragia y complican el manejo de estos pacientes. (28)

Los fármacos antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes han sido asociados con un incremento del tiempo de sangrado y un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria(29,30). Por ello, algunos especialistas en estas patologías (“la vieja escuela”) todavía recomiendan la interrupción indiscriminada de la terapia con estos fármacos al menos 3 días antes del procedimiento de cirugía oral.

En la actualidad existen multitud de protocolos, muchos de ellos con escaso grado de evidencia científica, no siempre concordantes acerca de cómo actuar ante un procedimiento de cirugía oral frente a este tipo de pacientes. Algunos de ellos recomiendan la suspensión del tratamiento antiagregante/anticoagulante 3 a 7 días antes de la intervención y otros de ellos recomiendan la sustitución de los mismos. (31)

En pacientes tratados con anticoagulantes orales muchos autores recomiendan la sustitución de este por heparinas de bajo peso molecular, ya que a diferencia del Acenocumarol el antídoto de la heparina (sulfato de protamina) tiene un efecto inmediato (32). Sin embargo, existen estudios que recomiendan el mantenimiento de la terapia con anticoagulantes orales ante un procedimiento de cirugía oral menor (extracciones dentarias). (33).

De lo que en ningún caso existe consenso es en que valores de INR es seguro realizar el procedimiento. De esta manera, Al Mubarak y cols (34) recomiendan no realizar extracciones dentarias en aquellos pacientes que presenten un INR superior a 3. Por otro lado, Blinder y cols (35) sitúan ese límite superior del valor de INR en 4 con límite superior de seguridad en procedimientos de cirugía oral.

En cualquier caso, ante un procedimiento de cirugía oral menor (extracciones dentarias) en pacientes en tratamiento con fármacos antitrombóticos lo primero que debería ser valorado por el facultativo es el riesgo/beneficio de la suspensión o mantenimiento de su terapia, dependiendo esta suspensión, en último caso del riesgo tromboembólico. De este modo el beneficio de la suspensión del tratamiento sería la contención de la hemorragia; sin embargo hay que señalar que las extracciones dentarias son un procedimiento catalogado como bajo en la valoración del riesgo hemorrágico. Por otro lado el riesgo de la suspensión del tratamiento sería la aparición de un fenómeno

tromboembólico, patología con una alta mortalidad y morbilidad asociada. La valoración del riesgo trombótico se escala en 3 escalones: Alto, moderado y bajo dependiendo tanto del tiempo transcurrido desde el primer episodio tromboembólico como de la patología subyacente. (fig.11) (36)

alto		
	Menos de 6 semanas	IAM, cirugía coronaria, angioplastia, stent metálico o ACV
	Menos de 12 meses	Stent farmacoactivo

Moderado		
	Entre 6-24 semanas	IAM, cirugía coronaria, angioplastia, stent metálico o ACV
	Mas de 12 meses	Stent farmacoactivo

Bajo		
	Mas de 6 meses	IAM, Cirugía coronaria, coronografía percutánea, stent metálico o ACV

Figura 11: Valoración del riesgo trombótico. IAM: Infarto agudo de miocardio; ACV: Accidente cerebro vascular.

Teniendo en cuenta las características concretas de la cirugía oral menor y los pacientes tratados frente a fenómenos tromboembólicos sería lógico pensar que se asumirían muchos mas riesgos, en cuanto a mortalidad y morbilidad, si se suspendiera el tratamiento anticoagulante/antiagregante plaquetario que si se realizara la cirugía oral sin la retirada del mismo manteniendo las medidas hemostáticas locales apropiadas sumadas a la exquisitez del gesto quirúrgico.

3. OBJETIVO E HIPOTESIS DE TRABAJO

En el presente estudio pretendemos analizar científicamente, las complicaciones tanto hemorrágicas como tromboembólicas a consecuencia de la retirada o modificación de la medicación antitrombótica o en su defecto en el mantenimiento de la misma, en pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento de cirugía oral menor.

Por lo tanto, nuestra hipótesis de trabajo sería: “El mantenimiento de la terapia anticoagulante y/o antiagregante en cirugía oral menor, respetando un protocolo de hemostasia, no incrementa las complicaciones hemorrágicas intra y/o postoperatorias”.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 68 pacientes tratados con fármacos antitrombóticos, que fueron sometidos bajo anestesia local/sedación/general a extracciones dentarias, en un centro odontológico privado de Zaragoza en el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2011 y Diciembre 2012. Se dividió la muestra en pacientes bajo tratamiento anticoagulante y pacientes bajo tratamiento antiagregante.

Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo facultativo y aplicando el mismo protocolo de hemostasia; así mismo todos los datos fueron recogidos por un solo observador a partir de las historias clínicas de los pacientes.

Los criterios de inclusión en este estudio comprendieron a todos los pacientes mayores de edad que estuvieran en tratamiento anticoagulante/antiagregante en el momento del procedimiento. En el caso de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales el INR debía estar comprendido entre 2 y 4, con una validez de la determinación de 1 semana. En todos los casos era necesario haber aplicado el protocolo hemostático elegido para este estudio.

Debido a que existen ciertas patologías asociadas a déficits de la hemostasia se decidió excluir de la muestra a pacientes que cumplieran alguna de estas características:

- Alteraciones hepáticas
- Déficits congénitos de la coagulación
- Pacientes menores de edad
- Portadores del virus VIH

Debido a la posibilidad de complicaciones hemorrágicas tardías, se decidió excluir de la muestra a aquellos pacientes que habiendo realizado el procedimiento no volvieron a ser revisados.

De esta manera, se obtuvo un tamaño muestral de 60 pacientes (n=60). De los 8 pacientes restantes 3 se excluyeron por presentar algún tipo de alteración hepática y 5 por no ser revisados posteriormente. De los 60 pacientes que comprendían la muestra 38 estaban en tratamiento con anticoagulantes orales y 22 en tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

Se confeccionó un tabla en la que se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, enfermedad por la cual esta bajo tratamiento antitrombótico, fármaco anticoagulante o antiagregante, INR si procedió, procedimiento quirúrgico o no quirúrgico, numero de piezas dentarias extraídas en la misma sesión, localización de las extracciones (maxilar o mandíbula), manifestaciones hemorrágicas y medidas hemostáticas locales aplicadas. (fig.12)

EDAD	SEXO	ENFERMEDAD DE BASE	TRATAMIENTO	INR	QUIRURGICA/NO QUIRURGICA	NUMERO PIEZAS EXTRAIDAS en la misma sesion	max/mab	SANGRADO	MEDIDAS LOCALES	medidas sistemicas
51	v	fibrilacion auricular	sinrom	2.8		2	3	2	2	2
57	v	protesis vascular	sinrom	3.2		1	1	1	1	1
62	v	profilactico	sinrom	2.6		2	1	1	3	1 logrado mas resutura
59	h	fibrilacion auricular	sinrom	2.9		2	4	1	1	1
70	h	fibrilacion auricular	sinrom	3.2		1	1	2	2	1
74	v	tromboembolismo pulmonar	sinrom	2.4		1	1	2	1	2
45	v	miocardiopatica dilatada	sinrom	2.2		1	1	1	1	1
66	h	protesis valvular	sinrom	3.4		2	2	1	1	1

Figura 12. Tabla desarrollada para la recopilación de datos.

Para la valoración de las manifestaciones hemorrágicas se seleccionó un método clínico objetivo y fácilmente cuantificable que consistía en evaluar la hemorragia en base a la duración del mismo. De esta manera se valoraron 2 niveles de hemorragia:

- Leve: se conseguía hemostasia antes de 10 minutos
- Moderada/grave: se conseguía hemostasia entre los 10 y 30 minutos

Las medidas locales aplicadas consistieron en el protocolo para el tratamiento de los pacientes en tratamiento anticoagulante/antiagregante de este centro. Este consiste en la obturación del alveolo con celulosa oxidada (Surgicel®), presión con gasa estéril humedecida en agua oxigenada y en ciertas ocasiones y según criterio del facultativo sutura con material no reabsorbible.

Se definió extracciones quirúrgicas como aquellos procedimientos que necesitaron de osteotomía y/o gingivectomía como medio para el acceso a la pieza dentaria a extraer. Por otro lado se acotó el término extracción no quirúrgica como aquel procedimiento en el cual no fue necesaria la osteotomía y/o gingivectomía.

Con la muestra y las variables de estudio delimitados se procedió a la recopilación de datos. Estos datos se reunieron de una manera sistemática utilizando la tabla previamente configurada.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS® para Windows versión 15.0. Se efectuó el análisis descriptivo de todas las variables. Además, se realizó el análisis estadístico bivariable mediante el test de la Chi cuadrado de Pearson, T de Student y test exacto de Fisher.

En todos los casos se aplicó un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y se considero significativo un valor de p menor o igual a 0.05 para todos los análisis.

5. RESULTADOS

La edad media de los pacientes (n=60) fue de 67,55 con una edad mínima de 45 años y una edad máxima de 88 años. En la distribución por sexos de la muestra las mujeres suponían un 31,67% y los varones un 68,33%.

Entre los antecedentes personales destaca el IAM con una frecuencia del 26,7%, seguido de la FA x AC con un 23,3% y las prótesis valvulares con un 13,3%. Por detrás en frecuencia destacan la trombosis venosa profunda, stent coronario, antecedentes de tromboembolismo pulmonar, angina inestable, ACV. (Fig.13)

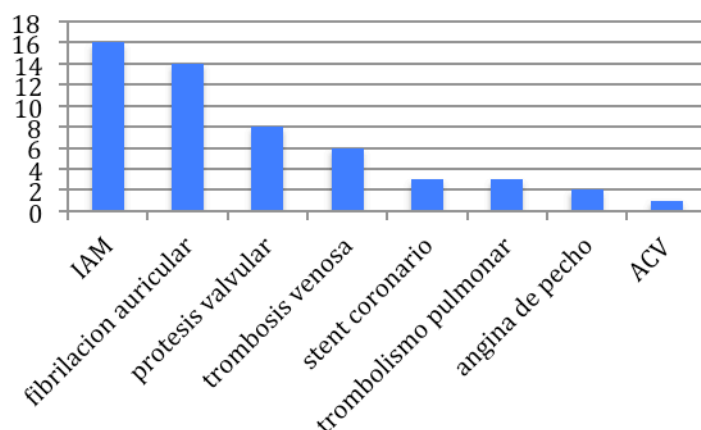


Figura 13. Frecuencia de enfermedades tromboembólicas de la muestra expresada en numero de pacientes.

El tratamiento antitrombótico mas frecuente en esta muestra fue el Sintrom® (63,33%) seguido de AAC 100 mg con una frecuencia del 21,67% y por ultimo el fármaco menos utilizado era el AAC 300 mg con una frecuencia del 15%. (Fig.14)

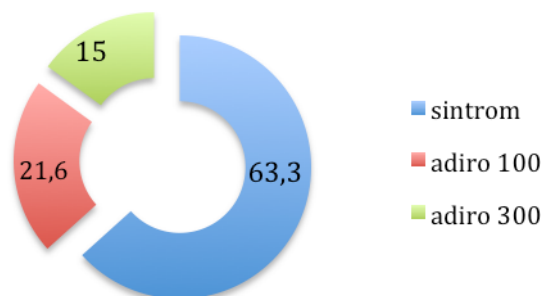


Figura 14. Relación y distribución de los fármacos antitrombóticos de la muestra. Valores expresados en %.

Dependiendo de la localización de las extracciones (max/mab) se observó que los procedimientos realizados en el maxilar superior suponían el 53,33% mientras que en la mandíbula se realizaron el 46,67% de los procedimientos.

De todas ellas el 56,67 de los procedimientos no fueron quirúrgicos mientras que el 43,33% de los procedimientos fueron quirúrgicos.

El análisis de la variable número de piezas extraídas en la misma sesión muestra que el procedimiento mas frecuente fue la extracción de una sola pieza con una frecuencia del 40%, siguiendo en valor creciente el numero de piezas y en valor decreciente la frecuencia. El procedimiento menos frecuente fue la extracción de 5 piezas dentarias en el mismo acto quirúrgico con una frecuencia del 3,33%. El numero total de dientes extraídos fue de 121, siendo la media por paciente de 2,01 extracciones dentarias.

Relacionando el fármaco antitrombótico con el numero de dientes extraídos se determino que 81 (66,11%) procedimientos fueron realizados en pacientes en tratamiento con Sintrom®, 24 (19,83%) procedimientos en tratamiento con AAC 100 y 15 (12,39%) procedimientos en pacientes que tomaban AAC 300.

En 35 pacientes se utilizó el protocolo básico de hemostasia (Surgicel® y presión) y en los 25 pacientes restantes se utilizó el mismo protocolo mas la sutura de la herida con material no reabsorbible.

En los pacientes en tratamiento con Sintrom® la media de INR fue de 2,76 con un valor máximo de 3,9 y un valor mínimo de 2.

Si se compara el valor de INR (solo en aquellos pacientes anticoagulados) con el grado de hemorragia el análisis muestra que en 26 pacientes se consiguió hemostasia antes de los 10 minutos, con una media de INR de $2,78 \pm 0,46$ (desviación estándar); mientras que la hemostasia conseguida entre 10 y 30 minutos o mas se observó en 12 pacientes con una media de INR de $2,72 \pm 0,52$. El análisis no mostro diferencias estadísticamente significativas ($p=0,693$). (Fig. 15)

	Sangrado	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
INR	Hemostasia antes de 10 min	26	2,788	0,4265	0,083
	Hemostasia en 30 min o mas	12	2,725	0,5207	0,150

Figura 15. Relación del Sangrado con el INR

Los 22 pacientes restantes en tratamiento con AAC 13 pacientes en tratamiento con AAC 100 y 9 con Adiro® 300, lo que supone el 36,6% de la muestra mostraron una tendencia superior a presentar hemorragias moderadas (68,2%) en comparación con el grupo Sintrom® (31,6%).

Esta diferencia es estadísticamente significativa, de tal manera que los pacientes en tratamiento con AAC tuvieron un riesgo de conseguir la hemostasia entre 10 y 30 minutos o mas, superior a los pacientes en

tratamiento con Sintrom®. La diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,006$) con un riesgo relativo de 2,150 (IC 95% 1,124-4,114). (Fig.16)

	SANGRADO	
	Hemostasia antes de 10 min	Hemostasia entre 10- 30 min o mas
Sintrom	68,4%	31,6%
Adiro	31,8%	68,2%
Total	55%	45%

Figura 16. Porcentaje de sangrado en relación con la medicación antitrombótica.

Comparando únicamente aquellos pacientes en tratamiento con antiagregantes, se observó que aquellos que tomaban AAC 100 mg tenían un riesgo de hemorragia inferior a aquellos que tomaban AAC 300 mg.

Para el AAC 100 mg el análisis estadístico demostró que en el 38,5% de los pacientes se conseguía la hemostasia a los 10 minutos, mientras que en el AAC 300 mg el porcentaje de hemostasia a los 10 minutos fue del 22,2%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p= 0,017$). (Fig. 17)

	SANGRADO	
	Hemostasia antes de 10 min	Hemostasia entre 10- 30 min o mas
Adiro 100	38,5%	61,5%
Adiro 300	22,2%	77,8%

Figura 17. Porcentaje de sangrado dependiendo de la dosis de antiagregante utilizada.

El análisis no demostró diferencias estadísticas ($p=0,405$) en cuanto al riesgo de hemorragia dependiendo de la localización anatómica de la extracción (maxilar/mandíbula). En el maxilar superior el porcentaje se divide exactamente al 50% entre sangrado leve y moderado. El maxilar inferior presentó un sangrado leve en el 60,7% y un sangrado moderado en el 39,3% de los casos. (Fig. 15)

En relación a la técnica quirúrgica, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,875$). No se encontró relación entre una técnica quirúrgica mas traumática (osteotomía y/o gingivectomía) y el riesgo de hemorragia. El control de la hemorragia antes de los 10 minutos se dio en el 53,8% de los casos descritos como quirúrgicos, mientras que en los casos no quirúrgicos fue del 55,9%. (Fig. 18)

	SANGRADO	
	Hemostasia antes de 10 min	Hemostasia entre 10- 30 min o mas
Maxilar	50%	50%
Mandíbula	60,7%	39,3%
Total	55%	45%
Quirúrgico	53,8%	46,2%
No quirúrgico	55,9%	44,1%
Total	55%	45%

Figura 18. Relación del sangrado en comparación con la localización anatómica y la técnica quirúrgica utilizada.

Dividiendo la muestra por sexos y en relación con el sangrado encontrado, tampoco se encontraron diferencias significativamente estadísticas ($p=0,419$). Aunque sin diferencias se encontró una tendencia mayor en el sexo femenino a presentar sangrado moderado, un 52,6%, en comparación con el sexo masculino, un 41,5%.

La edad media de los pacientes que presentaron una buena hemostasia antes de los 10 minutos fue de 66,39 años \pm 10,62, mientras que la edad media de los pacientes que presentaron control de la hemostasia entre 10- 30 minutos o mas fue de 68,96 \pm 10,62. Por lo tanto no se pudo establecer una relación estadísticamente significativa entre la edad y el riesgo de sangrado ($p=0,323$).

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se observó que la hemorragia postextracción puede controlarse mediante el uso de medidas hemostáticas locales, siempre que se siga un protocolo hemostático correcto. Muchos autores (33,34,37) parecen coincidir en que el techo superior de anticoagulación corresponde a un valor de INR máximo de 4 para la realización de un procedimiento de cirugía oral menor. En nuestro caso, el mayor INR registrado fue de 3,9 y según nuestros datos no presentó ninguna complicación hemorrágica seria, resultado que coincide con de otros investigadores. Así mismo y según nuestros datos parece no existir relación entre el grado de sangrado quirúrgico y los valores de INR inferiores a 4.

No se presentó ninguna complicación hemorrágica seria en nuestra muestra de pacientes. Hecho este que indica que no sería necesaria la retirada de la medicación antitrombótica para procedimientos de cirugía oral menor como demuestran otros estudios como el de Campbell y cols (37). Estos investigadores compararon grupos de pacientes; a un grupo se les retiró la medicación y otro la mantuvieron, observando que no había diferencias en el sangrado entre los dos grupos.

Parece entonces demostrado que no existe evidencia científica que avale o aconseje de la retirada o modificación de los anticoagulantes orales / antiagregantes, frente a un procedimiento de cirugía oral menor (extracciones dentarias) siempre y cuando el valor máximo de INR sea ≤ 4 . De todas las series de pacientes revisadas presentaron problemas hemorrágicos solo aquellos pacientes con rango de INR superior a 4.

Existen diversidad de protocolos, en cuanto a las medidas hemostáticas locales utilizadas, pero ninguno de ellos a proporcionado mejores resultados comparados con el resto. Entre ellos tenemos las esponjas de gelatina, enjuagues con ácido tranexámico, pegamentos de fibrina, adhesivos biológicos... (38). Nuestro protocolo consistió en el relleno del alveolo postextracción con una malla de celulosa oxidada (Surgicel®), mas presión de la herida con una gasa humedecida en agua oxigenada, obteniendo resultados parecidos a los de otros estudios consultados.

En cuanto a los cuidados postoperatorios existen muchos protocolos de actuación, incluyendo aquellos que recomiendan enjuagues con ácido tranexámico en régimen domiciliario por parte del paciente(28). Por el contrario, Ferrieri y cols. (37) consideran que estos enjuagues incrementan el riesgo de disolución del coagulo. Nuestro protocolo no incluía ningún tipo de cuidado postoperatorio especial salvo el mantenimiento de la presión mediante la gasa humedecida con agua oxigenada alrededor de 2 horas tras el procedimiento.

Parece existir evidencia científica de que los pacientes antiagregantes, en nuestro caso con AAC, tienen mayor tendencia al sangrado que los pacientes anticoagulados. Este dato parece lógico ya que el primer escalafón de la hemostasia es la formación del trombo blanco, formado por plaquetas; por lo tanto cabe esperar una mayor dificultad en conseguir hemostasia en aquellos

pacientes que debido a su patología de base, estén antiagregados. Este hecho concuerda con los datos obtenidos por el grupo de trabajo de Nematullah et al. (39) que encontraron que el uso de AAS hasta el momento de la intervención, es un factor de riesgo de sangrado en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía oral menor.

En nuestro caso, encontramos además, evidencia de que a mas dosis de AAS mas tendencia al sangrado. No se encontró literatura que comparase AAS 100 mg con 300 mg, pero a la vista de lo anterior parece un dato concordante que a mas dosis de antiagregante mas tendencia al sangrado hasta los 300 mg.

De toda la literatura consultada, ningún autor refiere haber encontrado complicaciones importantes en ninguna de sus series, entendiendo por complicaciones serias aquellas que supongan una alteración hemodinámica que comprometa la vida del paciente. Son pocas las referencias encontradas en la revisión bibliográfica que reporten algún caso en el cual haya habido necesidad de la administración de Vitamina K o sulfato de Protamina como antídotos de anticoagulantes; en el caso de los antiagregantes no se ha encontrado referencias acerca del uso del plasma como medida terapéutica a los antiagregantes plaquetarios.

Sin embargo, no todos los procedimientos quirúrgicos odontológicos consisten en la extracción de piezas dentarias patológicas. Existen multitud de procedimientos como las apicectomías, regeneraciones óseas, implantes dentales, elevaciones de seno... en los cuales no se conoce la trascendencia o pronóstico de estos en pacientes antiagregados o anticoagulados.

Por todo lo anteriormente expuesto, parece que existe evidencia científica acerca del manejo de los pacientes en tratamiento antitrombótico en relación con las extracciones dentarias, pero serían necesarios mas estudios acerca de la actuación mas adecuada en otros procedimientos quirúrgicos de cavidad oral mas complejos.

7. CONCLUSIONES

Parece demostrado que el riesgo de suspender o modificar la medicación antitrombótica previo a la realización de un procedimiento de cirugía oral menor es superior al beneficio conseguido, por lo tanto y a la vista de la revisión realizada y los datos obtenidos en nuestro estudio no existe evidencia científica para afirmar que en casos de cirugía oral menor sea necesario la modificación o suspensión, tanto de antiagregantes plaquetarios como de anticoagulantes.

Sí es cierto que los pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios muestran una tendencia superior al sangrado frente a los tratados con anticoagulantes orales. Sin embargo, este sangrado es controlable con medidas tópicas (sutura, compresión, celulosa oxidada...), por lo que la complicación hemorrágica no es suficiente como para tomar decisiones prequirúrgicas (suspensión o modificación del tratamiento) lo que evitaría en cierta manera la hemorragia controlada ya descrita en éste estudio pero colocaría al paciente en una situación de riesgo trombolígeno que podría provocar un episodio tromboembólico de mayor envergadura y trascendencia.

En casos extremos, el arsenal farmacológico cuenta con antídotos eficaces o plasma fresco frente a los fármacos antitrombóticos. Este hecho, de vital importancia en la toma de decisiones frente a estos pacientes en relación con la cirugía oral, es suficiente como para no retirar la medicación. Siempre es más asumible una hemorragia en la cavidad oral que un episodio tromboembólico en este tipo de pacientes.

Ninguna de las medidas locales aplicadas ha demostrado una eficacia superior respecto a las demás, aunque todas han mostrado resultados bastante satisfactorios con pocas complicaciones hemorrágicas.

Las extracciones dentales, a diferencia de muchas otras intervenciones quirúrgicas, suelen presentar un postoperatorio indoloro que puede incitar a no seguir las indicaciones facultativas postquirúrgicas. Este hecho, de difícil cuantificación, quizás supone el origen de muchas complicaciones en el postoperatorio sin que el facultativo sea capaz de evitarlo. Sin embargo, es un hecho que todos los pacientes antiagregados/anticoagulados son conocedores de que asumen un riesgo hemorrágico y/o tromboembólico frente a una intervención quirúrgica.

Cabe concluir, por último, que las complicaciones hemorrágicas derivadas de procedimientos de cirugía oral menor, en concreto de extracciones dentarias, no suponen motivo suficiente para exponer al paciente a un estado tromboembólico que podría desencadenar un fenómeno tromboembólico.

Sin embargo, se necesitan mas estudios encaminados a determinar el manejo de los fármacos antitrombóticos en tratamientos odontológicos mas complejos, sobre todo los relacionados con las rehabilitaciones orales implantosoportadas, procedimientos éstos mucho mas agresivos donde el éxito del fenómeno de la

osteointegración está altamente condicionado por las complicaciones hemorrágicas y consecuentemente infecciosas postoperatorias.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Van Diermen DE, Aartman IH, Baart JA, Hoogstraten J, Van del Waal I. Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 2009; 107:616-24
2. Francisco Perez Gómez, Ramón Bover. La nueva cascada de la coagulación. *Revista Española de Cardiología.* 2007;60 (12):1217-9
3. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1994;202:98-9
4. Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 2003. 13ª edición en español. Editorial panamericana. ISBN: 84-7903-902-7
5. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-949
6. Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. En: Loscalzo J, Schafer AI, editores. *Thrombosis and hemorrhage.* Boston:Blackwell Scientific; 1994. P.3-12
7. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet coagulation complex assembly in a tissue-factor initiated system. *Br J Haematol.* 1994;88:364-71
8. Caterina RD, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al; for the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:880-913
9. Furie B, Furie BC. Molecular basis of blood coagulation. En: *hematology. Basic principles and practice.* 5 edition. Hoffman R et al (eds). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, USA 2009; pp1819-1836
10. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Transmission of a procoagulant signal from tissue-bearing cells to platelets. *Br J Haematol* 1994;88:364-371.
11. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005;129:307-321.
12. Rijken DC, Lijnen R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemostas* 2009; 7:4-13

13. Schofield FW. Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Ass* 1924;64:533-6
14. Douglas AS. Historical aspects of anticoagulant therapy. Oxford:Blackwell Scientific Publications, Anticoagulant therapy. 1962:1-7
15. Carter G, Alastair G, Lloyd J. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1432-5.
16. Rodriguez-Cabrera MA, Barona-Dorado C, Leco-Berrocal I, Gómez-Moreno G, Martínez-Gonzalez JM. Extractions without eliminating anticoagulant treatment: a literatura review. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2011 Sep 1;16(6):e800-4. Review.
17. Martínez-Brotóns F. Tratamiento anticoagulante oral. Generalidades. En: *Simposium Internacional sobre la utilización de los anticoagulantes orales en Europa.* 1ed. Barcelona: IMMUNO, 1993:35-41
18. Hirsch J, Dalen J, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulant. *Chest* 1995;108(suppl):231-46.
19. Scazziota A. Anticoagulantes orales. *Rev Iberoam Tromb Hemostasia* 1996;9:193-9
20. Morrisey JH, Fair DS, Edgington TS. Structure and properties of the human tissue factor apoprotein. *Thromb Haemostas* 1987;58:257-9
21. Biggs R, Denson KW. Third report on the standardization of one-stage prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. *Thromb Diath Haemorrh* 1967;26:445-50
22. Kirwood TB. Calibration of reference Thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemostas* 1983;49:238-45
23. Carreras LO. Mechanism of Platelet Inhibitor Drugs. *Blood* 1988;33(6); 505-521
24. Schafer A. Antiplatelet Therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199-209
25. Bhatt DI, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am.* 2000;84:163-179.

26. Vane JR, Bakhle YS, Botting M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:97-120
27. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* 2004;126:234S-64S
28. Van diermen DE, Aartman IH, Baart JA, Hoogsrtraten J, Van der Waal I. Dental Management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod.* 2009;107:616-24
29. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, Napeñas JJ, Kent ML, Fox PC, Sasser HC, Lockhart PB. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. *J Dent Res* 2008; 87:74-4
30. Rice PJ, Perry RJ, Afzal Z, Stockley IH. Antibacterial prescribing and warfarin: a review. *Br Dent J* 2003; 194:411-5
31. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002: 94;57-64
32. Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España. Protocolo de monitorización del tratamiento anticoagulante en la atención odontológica. Madrid: Consejo Genral de Odontólogos y Estomatólogos; 2005
33. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36:107-11
34. Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost* 2006; 4:689-91
35. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88:137-40
36. Thachil J. *Br J Sug* 2008; 95:1437

37. Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:131-5
38. Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S, Varon D, Gitel SN, Ramot B, et al. Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70:274-73
39. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systemic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc.* 2009;75:41.