



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIA

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

MARYCARMEN ESMERALDA MARTÍNEZ JACOBO

**DIRECTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA
ASESOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ**

MÉXICO D. F.

MAYO 2006



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.

A ti Dios, por haberme dado la vida
y puesto en este camino.

A ti mamá que con infinita paciencia
y amor me has apoyado y ayudado
cuando sentí que me derrumbaba.

A ti papá por tu fortaleza, confianza
y ejemplo de vida.

A ti tía por haberme educado
y cuidado cuando mi madre
no pudo hacerlo.

A Jaime, Rubén y Claudia a quienes
considero mis hermanos mayores.

A Berenice, Paulina, Rachel, América
y Javier, amigos y compañeros con
quienes compartí los mejores
momentos en la carrera.

A Jessica, compañera y amiga
sincera a quien conocí al final
de la carrera, siempre estuvo
conmigo sin darme cuenta.

A Erick y Humberto compañeros
de la carrera a quienes llamaste
a tu lado Dios.

A ti Ricardo por haber depositado
tu amor y confianza porque no
me diste la espalda cuando te
necesitaba y siempre has creído en mi.

A ti hijo a quien espero con
mucho amor.

A mis profesores, Cirujanos Dentistas y amigos que estuvieron en todo momento disponibles y de los que considero recibí enseñanza y amistad:

C.D. Carlos Adolfo Espinoza
C.D. Arcadio Barrón Zavala
C.D. Ma. Concepción Ramírez
C.D. Gilberto Nidote Inzunza
Mtro. Ricardo Alberto Múzquiz
y Limón
C.D. Rebeca Acitores Romero
C.D. Jacobo Rivera Coello
C.D. Arturo Flores Espinoza

Mtra. Magdalena Paulín Pérez
M.C. Ernesto García Rodríguez
C.D. Daniel Quezada Rivera
C.D. Alejandro Santos
Espinoza
C.D. Luz del Carmen González
García
C.D. Juan Cristerna Abad
C.D. Alfredo Tolsá y Gómez
Tagle.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| I. INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| II. GENERALIDADES..... | 8 |
| 2.1 Sangre..... | 8 |
| 2.1.2 Funciones..... | 9 |
| 2.2 Sistema de Coagulación..... | 11 |
| 2.2.1 Sistema en condiciones normales..... | 11 |
| 2.3 Hemostasia..... | 12 |
| 2.3.1 La pared vascular..... | 12 |
| 2.3.2 El endotelio..... | 13 |
| 2.3.3 Flujo sanguíneo..... | 14 |
| 2.3.4 Células hemáticas circulantes..... | 15 |
| 2.3.5 Plaquetas..... | 15 |
| 2.4 Adhesión y agregación plaquetaria..... | 18 |
| 2.4.1 Las plaquetas en la formación de fibrina..... | 20 |
| 2.5 Fase fluida..... | 21 |
| 2.5.1 Activación de los factores X y IX por vía extrínseca..... | 26 |
| 2.5.2 Activación de los factores XI, XII y IX por vía intrínseca..... | 28 |
| 2.5.3 Activación del factor IX..... | 29 |
| 2.5.4 Activación del factor VIII y el FvW..... | 29 |
| 2.6 Fibrinólisis..... | 30 |
| 2.7 Mecanismos de control del sistema de coagulación..... | 34 |
| 2.8 Pruebas hemostáticas..... | 36 |

| | |
|--|----|
| III. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS..... | 39 |
| 3.1 Inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa..... | 41 |
| 3.2 Inhibidores del ADP (Monofosfato de Adenosina)..... | 51 |
| 3.3 Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa..... | 53 |
| 3.4 Antiagregantes que incrementan la concentración de AMPc intraplaquetario..... | 56 |
| IV. AGENTES ANTICOAGULANTES..... | 57 |
| 4.1 Inhibidores indirectos de la trombina..... | 57 |
| 4.1.1 Heparina no fraccionada..... | 57 |
| 4.1.2 Heparina de bajo peso molecular..... | 60 |
| 4.2 Inhibidores directos de la trombina..... | 62 |
| 4.3 Anticoagulantes Orales..... | 63 |
| V. AGENTES TROMBOLÍTICOS..... | 68 |
| VI. HEMOSTÁTICOS LOCALES..... | 71 |
| VII. CONCLUSIONES..... | 82 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 84 |

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen diversos factores etiológicos que están provocando alteraciones en las paredes de los vasos produciendo algún tipo de enfermedad cardiovascular, por tal motivo, es muy frecuente encontrar personas que consumen algún tipo de fármaco que altera la hemostasia.

Otro motivo frecuente de ingesta de fármacos es la automedicación y muchas veces las personas desconocen las reacciones adversas que éstos puedan tener.

Por esta razón es necesario hacer una revisión de los fármacos que están empleándose actualmente y que tienen como característica común provocar algún trastorno hemostático.

Otro objetivo es plantear de que manera llevar a cabo el manejo odontológico en estos pacientes y revisar algunos agentes hemostáticos que pueden llegar a ser indispensables en caso de hemorragia.

Agradezco a la doctora Luz del Carmen y al Doctor Rodrigo Guzmán Álvarez por el tiempo que han dedicado para realizar este trabajo.

GENERALIDADES

SANGRE

La sangre es un líquido ligeramente alcalino (pH 7.4) viscoso, de color rojo brillante a rojo oscuro y constituye cerca del 7% del peso corporal. El volumen total de sangre del adulto promedio es cerca de 5 litros y circula por todo el cuerpo dentro de los confines de los vasos sanguíneos.¹

La sangre es un tejido conectivo especializado compuesto por elementos como los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, que se encuentran suspendidos en un componente líquido, que recibe el nombre de plasma.¹

El porcentaje de la sangre que corresponde a las células se llama hematócrito. De modo que si una persona tiene un hematocrito de 40, 40% del volumen sanguíneo son las células y el resto plasma.²

El hematócrito medio de los varones es de 42 mientras que el de las mujeres es de 38. Estos valores varían dependiendo de si la persona tiene o no anemia, el grado de actividad corporal y la altitud a la que resida.²

El hematocrito se determina centrifugando sangre en un tubo calibrado. La calibración permite la lectura de las células.²

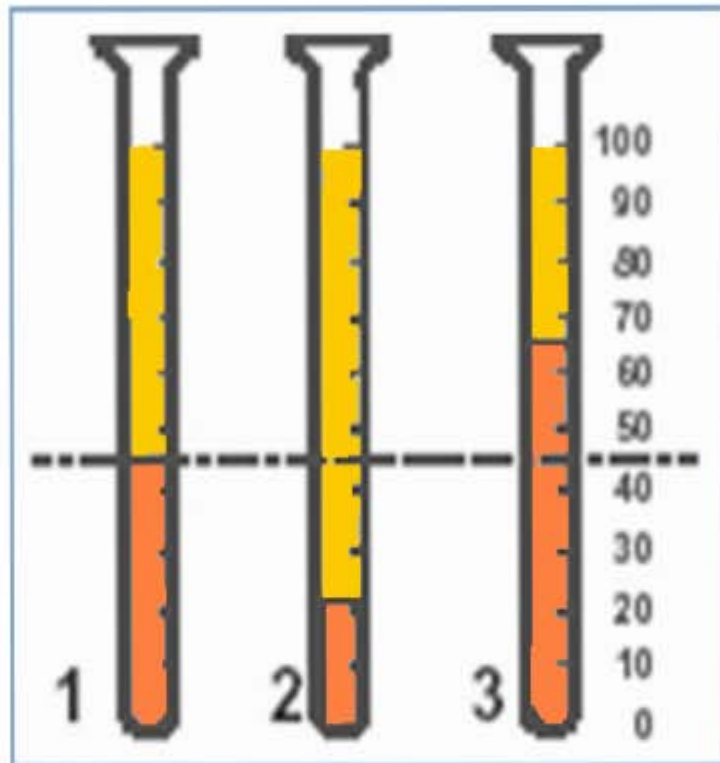


Fig. 1: Tubo número 1 contiene hematocrito normal.²⁷

Funciones

Vehículo para el transporte de materiales. Como el transporte de nutrientes del tubo digestivo hacia todas las células del cuerpo y descarga subsecuente de los productos de desecho en órganos específicos para su eliminación. Existen otros metabolitos que también son transportados como las hormonas.¹

La hemoglobina que contienen los eritrocitos transporta el oxígeno desde los pulmones para su distribución hacia las células del cuerpo, y el CO₂ se transporta tanto en la hemoglobina como en el componente líquido del plasma (como HCO₃⁻) para que se elimine por los pulmones.¹

Regula la temperatura corporal y conserva el equilibrio acidobásico y osmótico de los líquidos corporales.¹

El estado líquido de la sangre requiere de un sistema protector, llamado coagulación, éste proceso se encuentra mediado por plaquetas y por otros componentes transportados por la sangre.¹

SISTEMA DE COAGULACIÓN

Cuando un vaso se daña el sistema de coagulación mantiene la integridad vascular limitando la hemorragia mediante la formación del coágulo; también se encarga de eliminar el coágulo que formó y permanentemente mantiene la sangre en estado líquido. Interviene en fenómenos diversos como la inflamación, metástasis, regulación de la presión arterial y aterogénesis.³

El sistema de coagulación está formado por dos subsistemas: el de hemostasia y fibrinólisis.³

Sistema en condiciones normales

El endotelio de los vasos sanguíneos no es una barrera pasiva entre la sangre y el vaso debido a que posee características anticoagulantes expresando: ³

- ◆ Sustancias antiplaquetarias como la prostaciclina (PGI₂) y el factor de relajación endotelial (óxido nítrico).
- ◆ Proteínas antihemostáticas como la antitrombina III (AT-III) y el cofactor II de la heparina (CoII-Hep) ambos inhiben los factores hemostáticos activados.
- ◆ La trombomodulina (Tm), que inhibe a la trombina.
- ◆ El inhibidor de la Vía del Factor Tisular (IVFT).
- ◆ Proteínas fibrinolíticas como el Activador Tisular del Plasminógeno (aTP), así como a su contraparte el inhibidor del aTP tipo 1 (IaTP-1).

Dentro de las diversas funciones del endotelio, quizá la más importante sea la de mantener su estado anticoagulante que es discreto pero suficiente para mantener la sangre en estado líquido.³

HEMOSTASIA

La hemostasia se divide en dos fases. La primaria es el cierre inmediato de la lesión vascular por vasoconstricción y activación plaquetaria sin que se forme fibrina. Esta hemostasia es mínima ya que la hemorragia puede reactivarse si el coágulo plaquetario no se refuerza.³

La segunda fase es reforzar el coágulo plaquetario mediante la formación de una red de fibrina; a este fenómeno se le conoce como hemostasia secundaria y su función es mantener más tiempo el coágulo.³

La pared vascular

La vasoconstricción es importante; las arterias y venas tienen una capa de músculo liso que se contrae al dañarse el vaso con la finalidad de reducir el flujo sanguíneo en la zona dañada y facilitar las fases hemostáticas siguientes.³

Se desconoce el mecanismo de vasoconstricción, pero se especula que sustancias como la serotonina plaquetaria se liberan en el sitio del daño. Además cuando las plaquetas se activan secretan Tromboxano A₂ (TxA₂), vasoconstrictor muy potente. El endotelio produce vasoconstrictores como la endotelina. En la activación de la fase fluida se produce bradicinina, metabolito del Cininógeno de Alto Peso Molecular (CAPM) que incrementa la permeabilidad vascular. Finalmente un péptido del fibrógeno, el fibrinopéptido B, también induce contracción del músculo liso.³

El endotelio

Controla el tono vascular y activa a las plaquetas, la fase fluida y la fibrinólisis. Ante una lesión vascular el endotelio se activa y cambia su patrón anticoagulante por uno procoagulante produciendo factores hemostáticos: ³

- ◆ Factor Von Willebrand (FvW).
- ◆ El I_aTP-1 (inhibidor del aTP tipo 1).
- ◆ Factor V.
- ◆ Permite que se adhieran a él plaquetas y factores IX, IXa y X
- ◆ Estimula la agregación plaquetaria y aparece el factor Tisular (FT) el cual inicia la generación de Trombina.
- ◆ En presencia de Trombina produce activadores de plaquetas y leucocitos que atraen y fijan estas células a la lesión vascular.

El patrón procoagulante es estimulado por citocinas inflamatorias.³

◆ Endotoxina, interleucina 1 (IL-1) o el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) aumentan el Factor Tisular (FT) y el IaTP-1 y disminuyen la trombomodulina (Tm).

Flujo sanguíneo

Normalmente en todo momento se están activando plaquetas y factores en la circulación. El flujo sanguíneo se encarga de despejar la circulación de estos componentes impidiendo que se acumulen; sin embargo, en caso de una lesión el flujo sanguíneo facilita el transporte de plaquetas y factores hemostáticos al sitio de la agresión.³

La sangre está compuesta por diferentes constituyentes que tienen diferentes densidades y que se mueven a diferente velocidad. En el centro corren los eritrocitos y leucocitos (más pesados, más rápidos) las plaquetas y el plasma (más ligeros, más lentos) son empujados hacia la periferia. La diferencia de velocidades entre estas dos capas de flujo permite el frote entre ellas y se crea la fuerza de rozamiento.³

Cuando las plaquetas son expuestas a rozamientos anormalmente altos se agregan espontáneamente.³

Células hemáticas circulantes

- ◆ Eritrocitos y Leucocitos también intervienen en la hemostasia primaria liberando el agonista plaquetario adenosín difosfato (ADP).³
- ◆ Mejoran la adhesión plaquetaria al subendotelio al empujar las plaquetas a la periferia.³
- ◆ También forman parte del coágulo debido a que las plaquetas activadas los atraen y fijan.³
- ◆ Los eritrocitos aumentan la reactividad plaquetaria mientras que los neutrófilos la inhiben, efecto que modula el tamaño del coágulo.³
- ◆ La membrana de los monocitos puede iniciar y amplificar la hemostasia expresando FT.³

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos celulares no nucleados pequeños (miden de 2 a 4µm de diámetro) y en forma de discos que derivan de los megacariocitos de la médula ósea. En la sangre se encuentran entre 250 000 y 400 000 plaquetas por mm³ y tienen una vida media menor de 14 días.¹

En las micrografías de luz manifiestan una región periférica clara, llamada hialómero, y una región central más oscura, el granulómero, dentro del hialómero se encuentran de 1 a 15

microtúbulos distribuidos de manera paralela entre sí formando un anillo; éstos ayudan a las plaquetas a conservar su morfología discoidea. Asociados con este haz de microtúbulos se encuentran monómeros de actina y miosina, que pueden ensamblarse con rapidez para formar un sistema contráctil. También se encuentran dos sistemas tubulares: el sistema de superficie de apertura (de conexión) el cual sirve para intercambiar sustancias entre el plasma y el interior plaquetario y la descarga fuera de la plaqueta durante la secreción y el sistema tubular denso.¹

La ultraestructura del granulómero se encuentra constituida por un número pequeño de mitocondrias, depósitos de glucógeno, peroxisomas y tres tipos de gránulos. Gránulos α , estos gránulos contienen b-tromboglobulina, factor plaquetario 4 (FP4), factor de crecimiento derivado de las plaquetas, FvW, FV, fibrinógeno, IaTP-1 y trombospondina; gránulos δ y gránulos λ (lisosomas). Alberga, además, a un sistema de enzimas que permite a las plaquetas catabolizar al glucógeno, consumir oxígeno y generar trifosfato de adenosina (ATP).^{1,3}

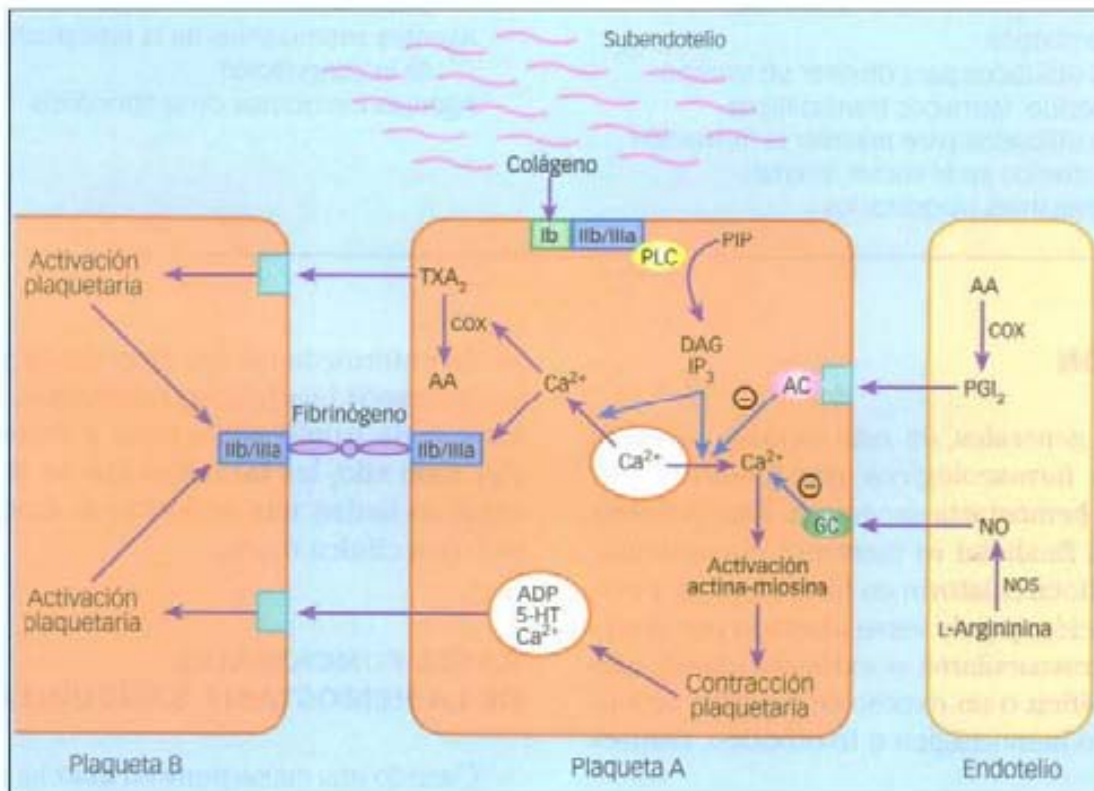
La deficiencia de gránulos α , se conoce como síndrome de plaqueta gris, enfermedad hemorrágica importante.³

| Túbulos y gránulos plaquetarios ¹ | | | |
|---|--------------|--|---|
| Estructura (tamaño) | Localización | Contenido | Función |
| Sistema de túbulos que se abren hacia la superficie | Hialómero | | Vuelve expedita la captación y la descarga rápidas de moléculas a partir de las plaquetas activadas |
| Sistema tubular denso | Hialómero | | Secuestra probablemente iones de calcio para impedir que las plaquetas se vuelvan pegajosas (adhesivos) |
| Gránulos α (300-500 nm) | Granulómero | Fibrinógeno, factor del crecimiento derivado de plaquetas, tromboplastina planetaria, trombospondina, factores de la coagulación | Los factores contenidos facilitan la reparación vascular, la agregación plaquetaria y la coagulación de la sangre |
| Gránulos δ (cuerpos densos) (250-300 nm) | Granulómero | Calcio, ADP, ATP, serotonina, histamina, tirofosfatasa | Los factores contenidos facilitan la agregación y la adhesión plaquetarias, lo mismo que la vasoconstricción |
| Gránulos λ (lisosomas) (200-250nm) | Granulómero | Enzimas hidrolíticas | Ayudan a la resorción del coágulo |

ADHESIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas funcionan limitando la hemorragia de la túnica endotelial del vaso sanguíneo en la lesión. Si existe un trastorno en la túnica endotelial las plaquetas se activan, se adhieren al subendotelio lesionado (adhesión plaquetaria) mediante múltiples proteínas adhesivas, la más importante es el colágeno y lo hacen también entre sí (agregación plaquetaria), cuando se lleva a cabo este fenómeno, el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empacadas estrechamente y rodeadas de muy poca fibrina. Además inhiben a la heparina al secretar FP4 y retardan la lisis del coágulo al secretar laTP-1.^{1,3}

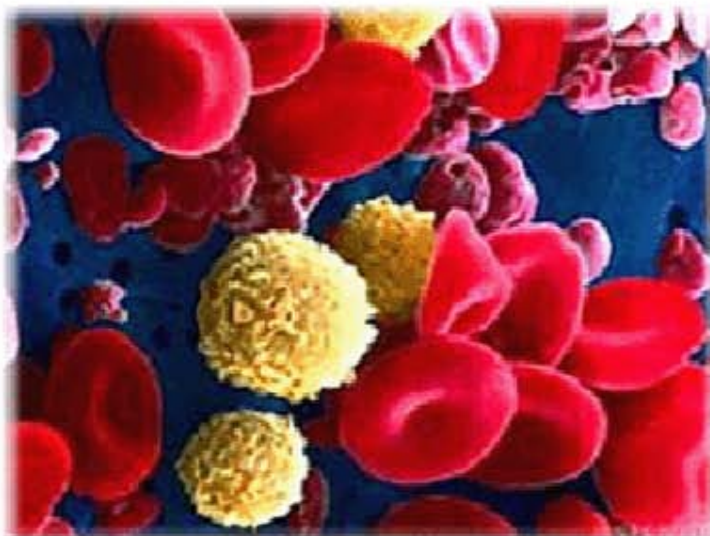
Fig. 2. Esquema de la activación plaquetaria ⁴



El colágeno se une a la plaqueta mediante la GPIb/IX y el FvW. Éste se une al colágeno y cambia su conformación, lo que permite que la GPIb/IXa se le una, fijando la plaqueta al colágeno. El FvW se secreta por el endotelio en presencia de rozamiento elevado, mientras que la fibronectina es más importante cuando el rozamiento es bajo.³

Al activarse las plaquetas cambian de forma y se convierten en esferas con pseudópodos, simultáneamente ocurre una contracción en los túbulos permitiendo la secreción de sustancias activas almacenadas en los gránulos. Estas sustancias aceleran la formación del coágulo (agonistas) y la reparación tisular. Cada agonista plaquetario (epinefrina, trombina, ADP, TxA₂, colágeno y FAP) tiene un receptor específico en otras plaquetas. Todos los agonistas terminan en una vía agonista común que aumenta el calcio citoplasmático, fenómeno clave en la activación plaquetaria.³

Fig. 3. Esquema que representa plaquetas (amarillas) y glóbulos rojos.²⁸



Las prostaglandinas son sustancias clave en la fisiología de la plaqueta. El colágeno y la epinefrina activan fosfolipasas plaquetarias que convierten lípidos de la membrana en araquidonato. La enzima ciclooxigenasa convierte al araquidonato en prostaglandinas inestables que se convierten en TxA₂ (vasoconstrictor potente).³

Para la agregación plaquetaria se requiere de Fibrinógeno y su receptor en la membrana, la GPIIb/IIIa.³

Las plaquetas en la formación de fibrina

La membrana de las plaquetas activadas ofrece un ambiente ideal para acelerar la formación de fibrina.³

La membrana plaquetaria activada tiene fosfolípidos ligados para los factores Va, VIIIa, IXa, IX y Xa, y libera vesículas diminutas para ligar los factores Va y VIIIa; acelera y localiza la activación del Factor II y FX en el sitio de la lesión vascular y protege al factor Xa de la inhibición por AT-III.³

Varios factores se almacenan en las plaquetas y la secreción de éstos aumenta su concentración en el coágulo. Los pacientes deficientes en factor XI plasmático no sufren de hemorragia ya que el factor XI plaquetario es suficiente.³

FASE FLUIDA DE LA HEMOSTASIA

La vasoconstricción y la formación del coágulo plaquetario son importantes pero requieren de una red de fibrina insoluble que se forma en esta fase mediante una serie de reacciones bioquímicas o cascadas entre los factores de coagulación.³

La mayoría de los factores se sintetizan en el hígado y se secretan en la sangre, aunque también hay factores extravasculares en concentraciones mínimas.³

Los factores circulan como zimógenos, excepto los factores I, II, III y IV. Los zimógenos son proteínas inactivas precursoras de una enzima que requiere ser activada para transformarse en su forma catalítica.³

Los factores se agrupan por su función.³

| Zimógenos de proteasas de serina | Cofactores |
|----------------------------------|------------|
| XII | V |
| XI | VIII |
| X | FT |
| IX | CAMP |
| VII | |
| II | |
| Precalicreína PK | |

Factores de Coagulación ³

| Proteína | sinónimo | concentración | Vida media plasmática (mg/dL) | Síntesis codificador | Características |
|-----------------------------|---|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Factores Hemáticos | | | | | |
| FI | Fibrinógeno | 200-400 | 72-120 | Hígado | Dimérica |
| FII | Protrombina | 1-2 | 50-80 | Hígado | Depende de VK |
| FIII | Tromboplastina tisular | Ndp | Ndp | Hígado | |
| FIV | Calcio | 9-10 | | | No considerado factor |
| FV | Proacelerina | 0.4-1.4 | 12-15 | Megacariocitos ¿Hígado? | Cofactor de FXa |
| FVII | Protrombina sérica | 0.05 | 6 | Hígado | Depende de VK |
| FVIII | Factor antihemofílico | 0.02 | 12 | Hígado y tejido extravascular | Cofactor de FIXa |
| FIX | Factor Christmas | 0.5 | 24 | Hígado | Depende de VK |
| FX | Factor de Stuart Power | 1 | 25-60 | Hígado | Depende de VK |
| FXI | Antecedente de la tromboplastina plasmática | 5 | 40-80 | Hígado | Homodímero |
| FXII | Factor de Hageman | 3 | 50-70 | Hígado | Monómero |
| FXIII | Estabilizador de fibrina | 1.5/2.1 | 150 | ¿? / Hígado | Tetrámero |
| α_2 β_2 FvW | | 1 | 24 | Megacariocitos, endotelio. | |
| PK Factor de Fletcher | | 5 | 35 | Hígado | Monómero CAPM |
| Factor de Williams | | 7-9 | 150 | Hígado | Monómero |
| FT | | Ndp | Ndp | Endotelio | |

La finalidad de la fase fluida es la conversión de una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en otra insoluble, la fibrina. Esta conversión es catalizada por la trombina, que deriva del zimógeno denominado Protrombina o FII.³

La formación de trombina se realiza mediante dos secuencias de reacciones o cascadas. La vía extrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos, ya que el único factor que se encuentra fuera de la circulación (extrínseco) es la tromboplastina tisular FT. La vía intrínseca se inicia con el contacto del factor XII con superficies extrañas en la pared vascular. La diferencia de ambas vías es la manera de activar al factor X, ya que luego de activarlo ambas comparten una vía común para activar a la protrombina FII.³

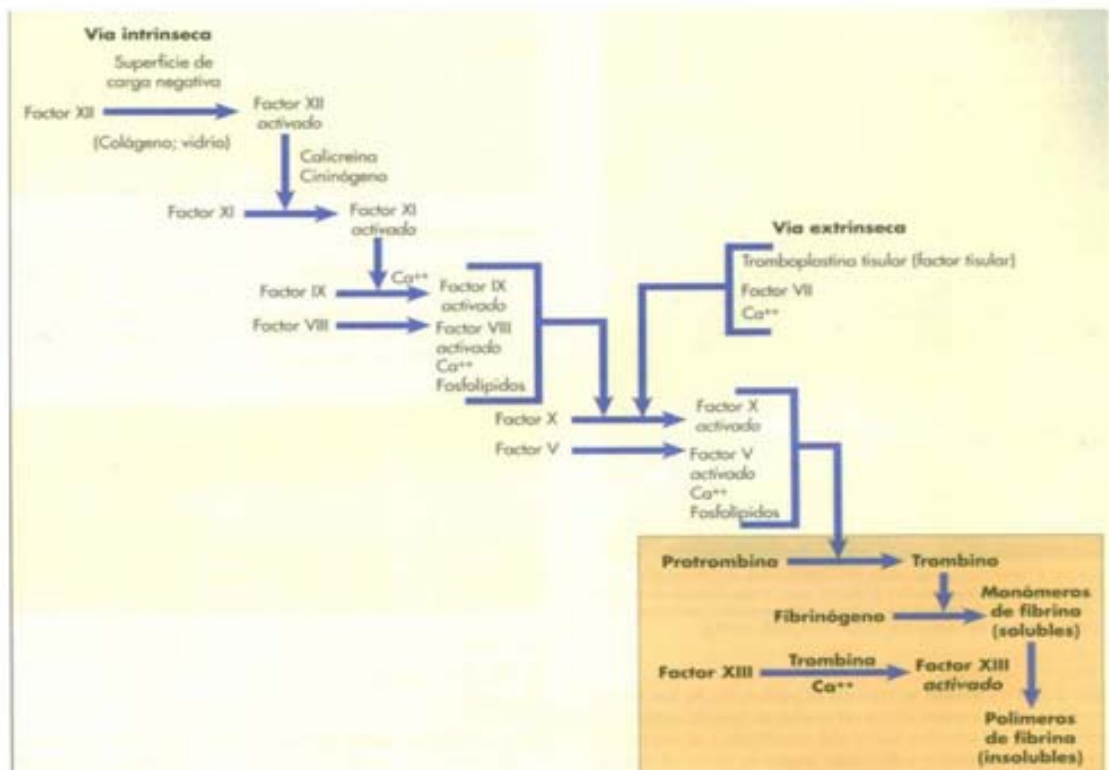


Fig. 4. Vía intrínseca y extrínseca de la fase fluida de la hemostasia⁵

Las cascadas amplifican el pequeño estímulo inicial para generar trombina y muchas de estas reacciones proceden sólo en presencia de membranas activadas de las plaquetas, leucocitos o células musculares lisas, esto es importante porque se limita la hemostasia al sitio de daño vascular.³

Para la formación de fibrina se requiere del fibrinógeno, que es una proteína formada por dos pares de tres cadenas polipeptídicas no idénticas llamadas $A\alpha$, $B\beta$ (unidas por puentes disulfuro).³

El fibrinógeno se convierte en fibrina en tres etapas: Primero se liberan dos fibrinopéptidos A (FPA) de las cadenas α y dos fibrinopéptidos B (FPB) de las cadenas β por efecto de la trombina. El fibrinógeno sin fibrinopéptidos se llama monómero de fibrina y tiene sus sitios de polimerización expuestos.³

La segunda etapa es la polimerización de los monómeros que se agregan espontáneamente formando fibrillas inmaduras de fibrina.³

En la tercera etapa se forman polímeros resistentes, paso que requiere del factor XIII y el calcio. En este momento, la segunda función de la trombina es activar al factor XIII. El factor XIIIa entrecruza covalentemente los polímeros de fibrina estabilizando la malla, también refuerza la red incorporándole fibronectina, α 2-antiplasmina (inhibidor de la plasmina aumentando la resistencia del coágulo a la fibrinólisis), α 2 microglobulina y colágeno.³

El factor II se convierte en trombina, es un factor K- dependiente. Los factores K-dependientes tienen de 10 a 12 residuos (γ -carboxiglutámicos Gla). Los Gla se unen al calcio, que a su vez funciona como puente entre los factores y los fosfolípidos para unir los factores a la membrana celular. Los factores sin Gla por deficiencia de vitamina K son hemostáticamente inútiles.³

La biosíntesis de los factores K-dependientes ocurre en dos fases:⁽³⁾ Primero se sintetiza un polipéptido en los hepatocitos sin requerir de vitamina K, después mediante una carboxilasa un segundo grupo carboxil se inserta en los ácidos glutámicos del polipéptido; la vitamina K es el cofactor de esta reacción. La vitamina K se metaboliza a epoxi-vitamina K, pero vuelve a reutilizarse por efecto de la enzima epoxi-vitamina K-reductasa.³

El factor Xa convierte al factor II en trombina, este efecto se acelera 300 000 veces en presencia del Factor Va, fosfolípidos y calcio, debido a que los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares activadas permiten que, en presencia de calcio se les unan los Gla de los factores II, Va, y Xa. El complejo Fosfolípidos-FVa-FXa-Calcio se denomina complejo Protrombinasa (activa al FII). Además el factor FXa unido al FVa y fosfolípidos queda protegido de la AT-III.³

El Factor V es similar al Factor VIII, son inestables, los activa la trombina; al Factor V, también lo activa el Factor Xa, son cofactores y los inactiva la PCa. El factor Va acelera la activación del Factor II en tres puntos: ³

- ◆ Induce cambios conformacionales en el Factor II.
- ◆ Incrementa la unión del Factor Xa a fosfolípidos.
- ◆ Promueve la formación del complejo FII-Xa.

Con lo anterior se resumen las funciones de la trombina: ³

- ◆ Produce fibrina del fibrinógeno.
- ◆ Activa a los factores XII, V, VIII, XI, PC.
- ◆ Capaz de autoactivarse.
- ◆ Activa y agrega plaquetas.
- ◆ Induce quimiotaxis
- ◆ Estimula al endotelio para producir y secretar PGI₂, FvW e IaTP-1
- ◆ Induce mitogénesis de fibroblastos y macrófagos, modulando las reacciones inflamatorias de la lesión vascular.

Activación de los factores X y IX por vía extrínseca

La vía extrínseca inicia la fase fluida de la coagulación y la vía intrínseca mantiene y amplifica la formación de fibrina.³

La hemostasia comienza al activarse la vía extrínseca cuando el Factor Tisular (FT) que se encuentra en el subendotelio o en las células no vasculares hace contacto con la sangre uniéndose al Factor VII y convirtiéndolo en Factor VIIa y formando el complejo

FT-VIIa. Este complejo activa a los Factores X, IX que generan trombina a partir del Factor II.³

El Factor Tisular sólo es cofactor-receptor para el Factor VII. El Factor VII es una proteína K-dependiente, primera en desaparecer del plasma ante una deficiencia de esta vitamina y requiere de Gla para unirse al Factor Tisular (FT).³

El Factor X es un factor importante ya que en él convergen la vía extrínseca y la intrínseca. La activación de este factor también puede ocurrir indirectamente por medio del Factor IXa. Cuando hay una concentración baja del FT, la activación del Factor X disminuye sólo si el plasma es deficiente en Factor VIII o Factor IX.³

El complejo FT-FVII es inactivado por el Inhibidor de la vía del Factor Tisular (IVFT), el cual se une primero al Factor Xa y luego al complejo FT-FVIIa con lo que se establece un mecanismo de regulación negativa de la vía extrínseca. El IVFT limita la generación de trombina extrínseca sin interferir con la generación intrínseca de FXa por medio de FIXa. Al quedar limitada esta vía se hace insuficiente para sostener la hemostasia por lo que la activación intrínseca del FX es indispensable para la persistencia hemostática.³

Activación de los Factores XI XII y IX por vía intrínseca

Esta vía se inicia al contacto de la sangre con células no hemáticas o con superficies extrañas al vaso; las superficies que activan esta vía tienen carga eléctrica negativa. Algunos activadores biológicos son: los lípidos, el colesterol o la heparina entre otros.³

La fase de contacto es una compleja serie de interacciones entre cuatro proteínas plasmáticas: FXI, FXII, PK y CAPM, que termina en la conversión del Factor XI en Factor XIa. Éste genera Factor IXa, el cual, en presencia de calcio, fosfolípidos y el FVIIIa, convierten al Factor X en Factor Xa. La trombina también puede activar al factor XI.³

El Factor XII y la PK circulan en el complejo plasmático con el CAPM, mientras que el Factor XI lo hace aisladamente. El Factor XII y la PK se unen a la superficie por medio del CAPM.³

El Factor XII en la superficie se convierte en Factor XIIa y éste activa a la PK generándose calicreína que activa más Factor XII.³

Las proteínas reguladoras de la fase de contacto incluyen a la α 1-antitripsina (principal inhibidor del Factor XIa), al inhibidor del componente C1 del complemento (principal inhibidor del Factor XIIa) y a la α 2-macroglobulina (inhiben 100% a la calicreína formada).³

Activación del Factor IX

Se activa por ambas vías de la fase fluida, sin embargo, la vía extrínseca parece más importante biológicamente. El Factor IXa convierte al Factor X en Factor Xa en presencia del Factor VIIIa, fosfolípidos y calcio. Fisiológicamente la plaqueta activada provee los fosfolípidos necesarios para ensamblar este complejo. El Factor VIIIa funciona como cofactor. Para integrarse al complejo el Factor VIII debe de ser activado por trombina. Este complejo acelera la generación de Factor Xa miles de veces.³

Factor VIII y el FvW

El Factor VIII o Factor VIII:C circula en el plasma junto con el FvW en concentraciones bajas. El FVIII es una proteína parecida al FV y su función es acelerar la actividad del Factor IXa sobre el FX. La activación del factor VIII depende de que la trombina no se separe del FvW y la convierta en FVIIIa. La inhibición de este factor depende de la PCa.³

El FvW funciona en la hemostasia primaria permitiendo la adhesión plaquetaria al subendotelio. En la sangre transporta y estabiliza al Factor VIII.³

El FvW se conoce también como FVIII:Ag porque se precipita con un antisuero específico para el complejo FVIII-FvW o como FVIII:Rco, por ser responsable de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina. Se sintetiza en el endotelio y en los

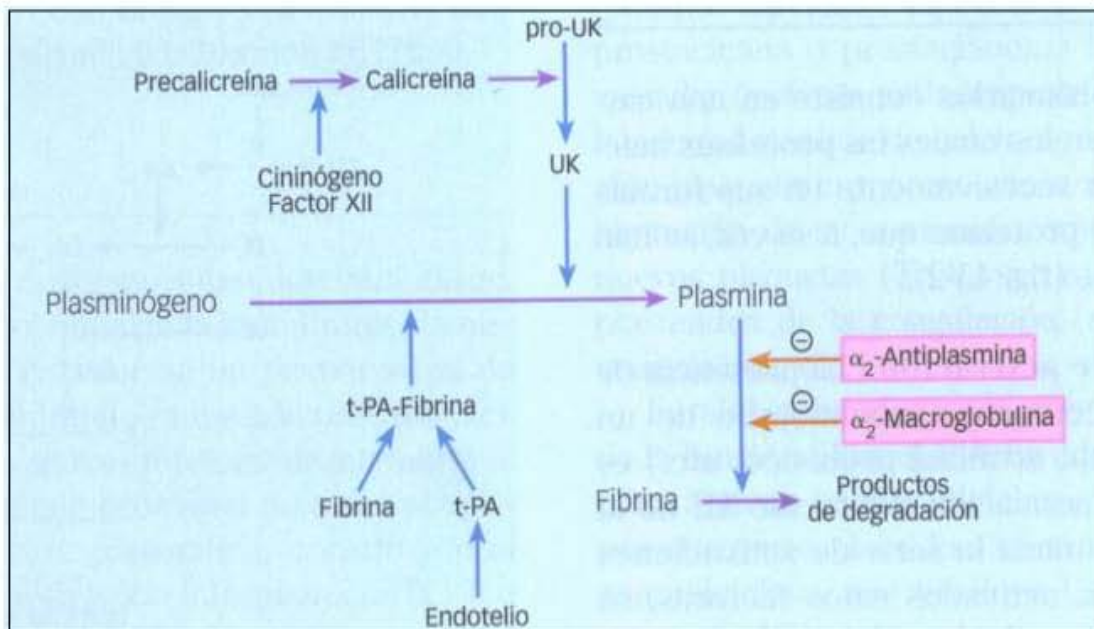
megacariocitos. El endotelio secreta FvW al plasma y al subendotelio, ya que es necesario en ambos sitios para la adhesión plaquetaria.³

FIBRINÓLISIS

La fibrinólisis o disolución de los coágulos de fibrina es un importante sistema homeostático que previene el depósito de fibrina en la vasculatura e impide la obstrucción del flujo sanguíneo mediante una serie de procesos en cascada.³

Este proceso depende de una enzima, la plasmina. Ésta se encuentra en el plasma como su precursor enzimático, el plasminógeno.³

Fig. 5. Representación esquemática de la Fibrinólisis.⁴



El plasminógeno tiene una región molecular única, el llamado sitio de unión mediado por lisinas, con el cual se une a la fibrina y a la α 2-antiplasmina. La plasmina es una proteasa de serina que hidroliza al fibrinógeno (fibrinogénolisis), a la fibrina (fibrinólisis) y a los Factores V y VIII. Por efecto de la plasmina del fibrinógeno o de la fibrina se generan los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) o de la fibrina (PDF).³

El plasminógeno se convierte en plasmina mediante los activadores del plasminógeno. Existen dos tipos de activadores: Intrínsecos y Extrínsecos.³

Intrínsecos: Son proteínas sanguíneas que convierten al plasminógeno en plasmina cuando la sangre hace contacto con superficies extrañas y son: FXIIa, CAPM y calicreína. La calicreína activa al PUC (activador plasminógeno tipo UC de cadena única) para convertirla en UC.³

Extrínsecos: están fuera de la sangre y se distribuyen en casi todos los tejidos, incluyendo al endotelio y son: aTP, activador del plasminógeno tipo UC (APUC) y estreptocinasa.³

El aTP tiene una gran afinidad por la fibrina y se produce y secreta por el endotelio cuando existe aumento en la fuerza de rozamiento, es importante en este proceso por su proximidad al flujo sanguíneo. Liberado en caso de demanda fisiológica local o sistémica, como en la oclusión trombótica venosa, ejercicio físico, administración de epinefrina o presencia de trombina.³

La UC es una proteasa de serina excretada por la orina y que estimula al plasminógeno del endotelio urogenital.³

La estreptocinasa es un producto derivado del cultivo de estreptococos β -hemolíticos. Activa al plasminógeno cuando hace contacto con él. Todos se utilizan terapéuticamente en el tromboembolismo para inducir lisis del trombo.³

El sistema fibrinolítico está regulado por inhibidores plasminógenos el IaTP-1 y la α 2-antitripsina: el IaTP-1 se produce en el endotelio y se secreta al plasma, inactiva rápidamente al aTP y a la UC y la α 2-antiplasmina inhibe instantáneamente a la plasmina, también bloquea la unión del plasminógeno a la fibrina. Mediante el Factor XIII la α 2-antitripsina se entrecruza con la fibrina en el coágulo, lo que hace a la fibrina más resistente a la digestión por plasmina.³

La secreción de aTP y del IaTP-1 se debe a estímulos como fuerza de rozamiento, trombina, endotoxina y citocinas. La actividad fibrinolítica depende del equilibrio aTP/IaTP-1.³

El sistema fibrinolítico se encuentra en reposo, la manera en que se activa depende de: ³

- ◆ Producción y liberación endotelial de aTP-1 e IaTP-1.
- ◆ Depuración hepática del aTP.
- ◆ Activación del plasminógeno.
- ◆ Inhibición de la activación y el efecto de la plasmina.

La activación del plasminógeno ocurre preferentemente en la fibrina. Al formarse fibrina, se unen a ella el plasminógeno y el aTP endotelial con lo que la fibrinólisis queda localizada. La unión del plasminógeno y del aTP en la fibrina aumentan la activación del plasminógeno. Cuando la plasmina y el aTP quedan unidos quedan protegidos de sus respectivos inhibidores.³

Las plaquetas también intervienen en la actividad fibrinolítica ya que el IaTP-1 almacenado en ellas se libera localmente en el sitio de formación del coágulo inhibiendo al aTP y previniendo la lisis prematura del coágulo.³

El ensamblaje y la activación de la fibrinólisis ocurren también sobre la membrana celular.³

El paciente con deficiencia de los factores fibrinolíticos está expuesto a sufrir una trombosis. Los pacientes deficientes en α -antiplasmina o IaTP-1 sufren de hemorragias.³

MECANISMOS DE CONTROL DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN

La formación del coágulo ocurre y se mantiene sólo donde y cuando es necesario mediante dos fenómenos que limitan la propagación: el patrón anticoagulante endotelial y la dependencia de la hemostasia y fibrinólisis de una superficie celular.³

Flujo sanguíneo. El movimiento de la sangre limpia el sitio de daño vascular del exceso de los factores y plaquetas activados.³

Inhibidores naturales de la fase fluida de la hemostasia. Estos inhibidores son: AT-III, CoII-Hep, α 2-antiplasmina, IaTP-1, el inhibidor de la PCa y el IVFT. Su función es limitar y localizar la hemostasia y fibrinólisis.³

La AT-III es el inhibidor más importante de la trombina, también inhibe a los factores XIIa, XIa, Xa, IXa, TF-VIIIa, calicreína y plasmina. Su efecto es acelerado por la Heparina, la cual cambia la conformación de la AT-III y permite que se una más rápidamente a la trombina.³

El CoII-Hep inhibe selectivamente a la trombina formando un complejo con ella, su actividad aumenta en presencia de heparina; no inhibe otros factores activados; se pueden llegar a presentar casos de trombosis por deficiencia de ésta proteína.³

El IVFT es una proteína reguladora sintetizada en el endotelio y en el hígado. La concentración endotelial es alta y la plasmática baja, aunque la infusión de heparina puede aumentar su concentración plasmática hasta cuatro veces. Inhibe al complejo FT-FVIIa, primero se une al Factor Xa, que a su vez, se une con el FT-FVIIa (FT-FVIIa-IVFT-FXa) complejo que deja inactivos al Factor Xa y al FVIIa.³

Inhibidores fibrinolíticos. La deficiencia de α 2-antiplasmina se asocia con trombosis; la tPA-1 se produce en el endotelio, los hepatocitos y los fibroblastos y se almacena en los gránulos plaquetarios α ; regula la fibrinólisis al inhibir al tPA y a la UC, su deficiencia se asocia con hemorragia. el tPA-2 es otro inhibidor de UC y tPA.³

Sistema de la PC. El más mínimo estímulo hemostático activa la fase fluida generando trombina mediante la amplificación de las cascadas; la generación de la trombina está regulada por mecanismos de retroalimentación que inhiben a las cascadas. El más importante es el sistema de la PC, compuesto por dos proteínas K-dependientes, PC y PS, y por un receptor endotelial para la trombina, la Tm. La activación de la PC ocurre en el endotelio cuando la Tm hace complejo con la trombina. La PS circula en el plasma libre o unida a la proteína de unión del componente C4b.³

La Tm es una proteína endotelial que tiene tres efectos: ³

- ◆ Inhibe la activación del fibrinógeno, FV y plaquetas mediada por trombina.
- ◆ Permite la activación de la PC por la trombina.
- ◆ Aumenta la inhibición de la trombina convirtiéndola de una enzima procoagulante en una anticoagulante.

Cuando existe exceso de trombina plasmática circulante es capturada por la Tm endotelial, este complemento trombina-Tm activa a la PC, una vez activada se une a la PS en la superficie plaquetaria o endotelial para inhibir a los factores Va, VIIIa, efecto que mantiene la fluidez en la sangre. La PCa también estimula la fibrinólisis al activar el tPA-1. ³

Depuración de fibrina, factores y complejos enzima-inhibidor activados. El hígado y el sistema reticuloendotelial remueven fibrina, factores y complejos activados que se generan durante la hemostasia. ³

PRUEBAS HEMOSTÁTICAS

Los enfermos con hemorragia corresponden a cuatro categorías: ³

- ◆ Pacientes con tendencias hemorrágicas graves
- ◆ Tendencia hemorrágica leve
- ◆ Tendencia hemorrágica dudosa
- ◆ Sin tendencia hemorrágica

La hemorragia aparece por alteraciones del vaso, de las plaquetas, en la fase fluida o en la fibrinólisis; también por alteraciones hereditarias o adquiridas.³

Cuenta plaquetaria. Reporta el número de estas células por milímetro cúbico de sangre. Cifras por debajo del rango de normalidad (trombocitopenia) exponen a los pacientes a hemorragia inmediata a la lesión, ya que se ve afectada la hemostasia primaria.⁷

Tiempo de hemorragia o sangrado de Ivy (TS). Se define como el tiempo que transcurre entre la producción de una pequeña herida en la piel hasta el momento en que la hemorragia cesa.³

Consiste en someter el antebrazo del paciente a una presión de 40mmHg, ejercida con el baumanómetro, para posteriormente hacer, previo procedimiento de asepsia, una incisión en la cara anterior y media del antebrazo, donde no existan vasos de grueso calibre. La sangre que brota se seca con un papel cada 30 segundos, pacientes con un tiempo de sangrado mayor a 6 minutos podrían sufrir de problemas vasculares, de trastornos plaquetarios cuantitativos o bien de alteraciones en la función. Una razón muy común es el empleo de aspirina y de otros AINES.⁷

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa). Evalúa el funcionamiento de la vía intrínseca del sistema de coagulación, de tal forma que cualquier retraso aislado de esta prueba, debe de

alentarnos en la posibilidad de enfrentar a algún paciente con hemofilia.⁷

Tiempo de Protrombina (TP). Permite valorar el funcionamiento de la vía extrínseca del sistema de coagulación. Entre las principales razones para que se prolongue están todas las enfermedades hepáticas, todos los trastornos que alteren la producción de vitamina k y el uso de heparina y anticoagulantes orales. Esta prueba se realiza al agregar tromboplastina tisular a la sangre anticoagulada. Se reporta en segundos y en porcentaje de actividad al comparar los resultados del paciente con los de un testigo sano. Automáticamente también se calcula de estos resultados el radio internacional normalizado (IRN).⁷

| Pruebas de valoración de la hemostasia. ⁷ | | |
|--|-----------------------------|----------------------|
| Prueba de laboratorio | Valores normales | Elementos que evalúa |
| Tiempo de sangrado de Ivy | 6 minutos | Hemostasia Primaria |
| Cuenta de plaquetas | 150,000 a 450,000 plaquetas | Hemostasia Primaria |
| Tiempo de protrombina | 14 ±2 segundos | Vía intrínseca |
| Tiempo de tromboplastina parcial | 45 segundos | Vía extrínseca |

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Los antiagregantes plaquetarios son compuestos de diversa procedencia química que se utilizan en la prevención de trombosis arterial en diferentes procesos clínicos.⁸

Son un grupo de compuestos cuyo principal objetivo es evitar la activación de las plaquetas. Su acción no produce necesariamente un bloqueo de la hemostasia primaria, pero sí un enlentecimiento de la respuesta de las plaquetas circulantes.⁴

Se pueden clasificar en tres grupos:

Grupo 1. Formado por los inhibidores de la ciclooxigenasa plaquetaria. El representante de éste grupo es la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos.⁸

Existen dos isoformas de ciclooxigenasa, ciclooxigenasa- 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) encontradas mediante la separación de genes. Ambas son similares en la secuencia de aminoácidos y en la función enzimática; sin embargo, el sitio activo como la entrada en el canal de la ciclooxigenasa-1 es más pequeña, de forma que acepta un número menor de estructuras como sustratos. Esto significa que casi todos los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de COX-1 también inhiben la COX-2, pero los inhibidores selectivos de COX-2 poseen escaso poder de bloqueo sobre COX-1; además de que su distribución tisular y su función fisiológica son diferentes.^{9,4}

Grupo 2. Está representado por los fármacos que antagonizan la acción de los inductores plasmáticos de la agregación bloqueando la activación de los receptores plaquetarios (ADP y la glucoproteína IIb-IIIa).⁸

El factor de Von Willebrand estimula a las plaquetas para iniciar una cascada de señales intraplaquetarias que inducen la liberación de factores que reclutan plaquetas adicionales. Dentro de estos se encuentra el ADP.⁹

Las plaquetas activadas exponen receptores de unión funcionales para el fibrinógeno localizadas en la glucoproteína IIb-IIIa de la glucoproteína de la membrana de la plaqueta.⁹

Grupo 3. Está integrado por los compuestos que favorecen los mecanismos antiagregantes endógenos incrementando la concentración de AMPc intraplaquetario; el más conocido es el Dipyridamol.⁸

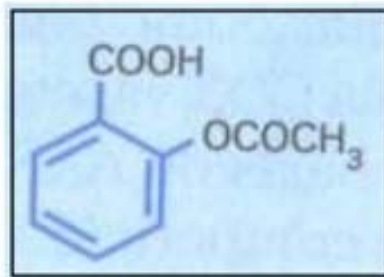
INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA CICLOOXIGENASA

La ciclooxigenasa-1 es una isoforma constitutiva presente en las plaquetas, riñón y estómago.^{9,4} Sirve para mantener algunas funciones como la homeostasis vascular, hemostasis, citoprotección gástrica y mantiene la sangre renal fluida.⁹

La tendencia de sangrado sistémico asociado con el uso de la aspirina (ácido acetil salicílico) o de otro antiinflamatorio no esteroideo es atribuible a la inhibición de ciclooxigenasa-1 plaquetaria.⁹

Dentro del grupo de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa se encuentra el ácido acetil salicílico, medicamento que fue sintetizado por Félix Hoffman en 1897; denominado aspirina por Heinrich Dreser, introducida por la compañía de Bayer; disponible comercialmente por más de 100 años en forma de píldora. La dosis de la píldora es de aproximadamente 325mg.^{9,10,11}

Fig. 6. Estructura química del ácido acetil salicílico⁴



Vane y cols. Demostraron en 1971 que la Aspirina y la Indometacina inhibían la producción de prostaglandinas.^{4,11}

Fue utilizada inicialmente como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Subsecuentemente al reconocer que incrementa el tiempo de sangrado como una reacción adversa se introdujo como agente profiláctico antitrombótico.⁹

Desde su introducción en el mercado a finales de la década de 1980, la aspirina se ha utilizado más que cualquier otro fármaco y los beneficios de la terapia con este medicamento han sido bien estudiados y documentados.^{4,8,9}

La mayoría de los individuos que ingieren estos medicamentos no tienen complicaciones significativas de sangrado clínico, ya que sólo provocan incremento moderado del tiempo de sangrado, sin embargo, esta prolongación no excede el límite superior del rango normal.⁹

Existen factores que incrementan el riesgo de sangrado con la aspirina y con otros antiinflamatorios no esteroideos como la presencia de anormalidades en el sistema de coagulación (trombocitopenia), el uso simultáneo de alcohol o de otro anticoagulante oral (warfarina), o deficiencias de los factores de coagulación.⁹

El alcohol por sí mismo no causa aumento en el tiempo de sangrado, sino que potencializa el efecto de la aspirina o de algún otro antiinflamatorio no esteroideo.⁹

Algunos estudios han sugerido que el alcohol potencializa el efecto inhibitorio de la prostaciclina sobre la agregación plaquetaria.⁹

El riesgo de sangrado con el uso de estos medicamentos en alcohólicos puede estar además relacionado con coagulopatías como Trombocitopenia causada por el hiperesplenismo o por los efectos tóxicos del alcohol sobre la médula ósea; y los sitios anatómicos de hemorragia resultantes de la hipertensión portal como várices esofágicas, úlceras y hemorroides.⁹

La aspirina puede producir un moderado defecto hemostático inhibiendo la función plaquetaria normal mediante la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa-1, molécula necesaria para la formación de Tromboxano A₂.^{4,9,11}

Los antiinflamatorios no esteroideos también inhiben a la ciclooxigenasa-1; sin embargo a diferencia de la aspirina, lo hacen de manera reversible; de modo que su acción inhibitoria depende de su biodisponibilidad; si el medicamento se suspende, la acción inhibitoria sobre las plaquetas lo hará del mismo modo.⁹

La aspirina acetila selectivamente el grupo hidroxilo de un pequeño residuo de serina en la posición 529⁸, otro autor menciona que es en la posición 530⁴ en el polipéptido de la ciclooxigenasa-1. De modo que, se tienen que sintetizar nuevas moléculas de ciclooxigenasa que reemplacen a las enzimas modificadas por el fármaco.⁴

Debido a que las plaquetas son células anucleadas, también son incapaces de sintetizar nuevas proteínas; Por esta razón el efecto inhibitorio de la aspirina sobre la ciclooxigenasa y la formación de Tromboxano A₂ es permanente. Después de una dosis sus efectos inhibitorios están dentro de máximo 2 horas y persiste por la vida de la plaqueta expuesta (aproximadamente 7-10 días).^{8,9,12}

En cuanto a, el uso simultáneo de un anticoagulante oral como la warfarina, algunos antiinflamatorios no esteroideos pueden sinergizar este efecto debido a que muchos de ellos tienen un porcentaje elevado de unión a proteínas plasmáticas.⁴

Propiedades farmacocinéticas⁴

| Fármaco | Biodisponibilidad (%) | Unión a proteínas plasmáticas (%) |
|--|-----------------------|-----------------------------------|
| Derivados del ácido salicílico | | |
| Aspirina | >80 | 50 |
| Salicilato sódico (↑ dosis) | 100 | 80 |
| Diflunisal | 90 | 99 |
| Derivados de Pirazonas | | |
| Metamizol | >90 | 40-60 |
| Fenilbutazona | >80 | 99 |
| Derivados de ácidos propiónicos | | |
| Ibuprofeno | >80 | 99 |
| Naproxeno | 99 | 99 |
| Fenoproxeno | 80-90 | 99 |
| Ketoprofeno | 100 | 99 |
| Flurbiprofeno | 90 | 99 |
| Oxaprocina | >95 | 99 |

Después de que el tratamiento con aspirina es suspendido, la actividad de la ciclooxigenasa se recobra lentamente.⁹

En cuanto a la dosis todavía no se tiene un criterio unificado. Algunos autores mencionan que la administración durante un periodo largo a bajas dosis de aspirina (20mg/día) es suficiente para bloquear la producción plaquetaria de Tromboxano A₂; y que el grado de inhibición producida por esta dosis (baja-crónica) es actualmente comparable con altas dosis (>325mg/día).⁹ Otro autor menciona que se requiere de dosis inferiores a 50mg/día; también menciona que una sola dosis de ~40mg inhibirá a la COX plaquetaria durante toda su vida.⁴

Otros mencionan que a concentraciones bajas inhiben selectivamente estas prostaglandinas y a concentraciones altas por periodos largos acetila no específicamente a una variedad de proteínas y ácidos nucleicos.¹¹

En la actualidad se recomienda una dosis de carga de 200 a 300mg seguida por una dosis diaria de 75 a 100mg.⁶

Dentro de las 12 horas de haber ingerido una dosis de aspirina de 325mg el tiempo de sangrado se incrementa aproximadamente el doble de los valores base y regresan a la normalidad dentro de las proximas 24-48 horas.⁹

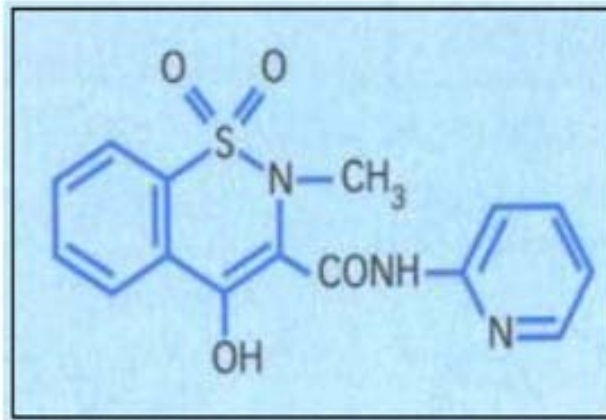
Se ha reportado que a partir del tercer o cuarto día de haber ingerido una dosis de aspirina ya hay suficiente número de

plaquetas como para asegurar la hemostasia adecuada. Incluso a bajas dosis (75-160mg/día).⁸

Los efectos antiagregantes y sobre el tiempo de sangrado de los demás antiinflamatorios no esteroideos son variados y se refleja por sus diferentes vidas medias en la circulación.⁹

Por ejemplo, los efectos antiplaquetarios de Piroxicam después de un periodo largo de administración pueden persistir por algunos días después de que el medicamento es retirado.⁹

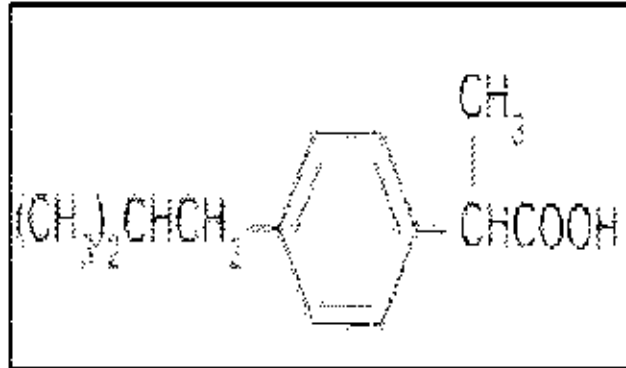
Fig. 7. Estructura química de Piroxicam ⁴



Una dosis de Ibuprofeno inhibe la agregación plaquetaria dentro de 2 horas, pero su efecto se pierde dentro de las próximas 12 horas. A bajas dosis podría no afectar el tiempo de sangrado, sin

embargo, altas dosis causan una ligera, pero significativa prolongación que persiste por algunas horas.⁹

Fig. 8. Estructura química del Ibuprofeno ⁴



Efecto Antiagregante de los Antiinflamatorios No Esteroideos⁸

| Grupo farmacológico | Nombre comercial | Efecto antiagregante |
|---|--|----------------------|
| Derivados del ácido acetilsalicílico | | |
| acetilsalicílico | Aspirina, Adiro, Cafiaspirina, Calmante Vitaminado, Dolomega | Importante |
| Oxicams | | |
| Piroxicam | Feldene, Atragil, Brenixil, Cycladol | Importante |
| Tenoxicam | Tilcotil, Artriunic, Reutenox | Importante |
| Pirrolacéticos | | |
| Ketorolaco | Torradlo, Algikey, Droal, Tonum | Importante |
| Fenilacéticos | | |
| Diclofenaco | Voltaren, Directard, Dolotren | Moderado |
| Fenilacéticos | | |
| Diclofenaco | Volstarén, Directard, Dolotren | Moderado |

| Efecto Antiagregante de los Antiinflamatorios No Esteroideos (continuación) ⁸ | | |
|---|---------------------------------------|----------------------|
| Grupo farmacológico | Nombre Comercial | Efecto antiagregante |
| Pirazonas | | |
| Metamizol | Nolotil | Débil |
| Arilpropiónicos | | |
| Ibuprofeno | Neobrufen, Alginasin, Dalsy | Moderado |
| Naproxeno | Naprosyn, Alive, Aliviomas | Moderado |
| Ketoprofeno | Orudis, Arcental, Fastum, Toprex | Moderado |
| Fenbufeno | Cincopal | Importante |
| Flurbiprofeno | Froben, Neo Artrol, Tulip | Importante |
| Fenoprofeno | Nalfol | Moderado |
| Antranílicos | | |
| Mefenámico | Coslan | Moderado |
| Indolacético | | |
| Indometacina | Inacid, Aliviosin, Artrinovo, Francin | Importante |
| Paraaminofenoles | | |
| Paracetamol | Efferalgan, Apiretal, FEbrectal | Débil |
| Propacetamol | Proefferegan | Débil |

El sitio común asociado a la presencia de sangrado espontáneo con el uso de estos medicamentos es el tracto gastrointestinal, la patogénesis es compleja y probablemente se relacione con otros factores de riesgo.⁹

Se han realizado estudios en pacientes que presentan sangrado gastrointestinal asociado al consumo de aspirina, y en los que se

observa un incremento exagerado del tiempo de sangrado. El grado de sangrado gastrointestinal de otros antiinflamatorios no esteroideos varía dependiendo de la dosis utilizada.⁹

La ingestión materna de aspirina en el tercer trimestre del embarazo ha reportado causar anormalidades hemostáticas en ambos. En la madre, excesivo sangrado durante y después del parto y en el neonato cefalohematomas, hemorragia subconjuntiva; sin embargo, estas anormalidades no han sido reportadas a bajas dosis (80mg/día).⁹

Estudios de casos control han demostrado la asociación entre el uso de antiinflamatorios no esteroideos y la presencia de epistaxis espontánea. Un estudio más reciente confirma esta asociación, pero bajo la exposición de la aspirina y no de otros antiinflamatorios no esteroideos.⁹

Cada día es más frecuente observar que pacientes que van a ser intervenidos están tratados o automedicados con alguno de estos fármacos que presentan en común su capacidad de alterar la hemostasia.⁸

En cuanto al manejo de éstos; se han realizado estudios en los que se han hecho extracciones dentales o procedimientos quirúrgicos dividiéndolos en dos grupos: aquellos que suspenden el medicamento y aquellos que continúan con la terapia y no hubo diferencia significativa.¹³

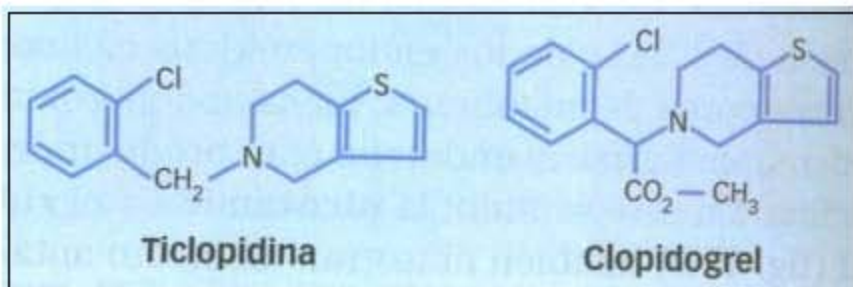
Muchos tipos de cirugía no son usualmente complicados por un significativo sangrado clínico en pacientes que ingieren estos medicamentos, haciendo innecesario que se suspendan o se altere la dosis retrasando la cirugía para restaurar la hemostasis normal.⁹

INHIBIDORES DEL ADP (MONOFOSFATO DE ADENOSINA)

Dentro de este grupo de encuentran las Tienopiridinas: Ticlopidina y Clopidogrel. ¹⁰ Estos fármacos inhiben la agregación plaquetaria al bloquear los receptores ADP sobre la plaqueta, sin tener efecto sobre la producción de tromboxano A₂.¹⁴

La Ticlopidina y el Clopidogrel son Tienopiridinas estructuralmente idénticas excepto por la adición de un grupo carboximetil en la estructura de Clopidogrel. Ambos inhiben irreversiblemente al ADP inducido por la agregación plaquetaria.¹⁰

Fig. 9. Estructura química de la ticlopidina y del clopidogrel ⁴



Está comprobado que la aspirina reduce los eventos vasculares sólo en un 25% y no los previene en un 75% por tal motivo se ha sugerido el empleo combinado de estos medicamentos.¹⁰

Estudios de ambos Ticlopidina/aspirina, Clopidogrel/aspirina en diferentes modelos han mostrado consistentemente sinergizar el efecto antiplaquetario reduciendo significativamente el riesgo de trombosis.¹⁰

Está demostrado que el Clopidogrel tiene mayor efecto inhibitorio plaquetario que la Ticlopidina ya que 75mg diariamente equivalen a los efectos inhibitorios de una terapia con 500mg de Ticlopidina.¹⁰

Cuando se administra Clopidogrel a dosis de 375mg la inhibición plaquetaria se consigue tras 5 horas de haber ingerido el medicamento y la Ticlopidina requiere de 7 días para conseguir niveles similares a dosis de 500mg.¹⁰

Además Clopidogrel muestra menor incidencia de efectos adversos, incluso, combinado con aspirina. Ensayos clínicos demuestran que la ticlopidina presenta efectos adversos como discracias sanguíneas, neutropenia, anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.¹⁰

Un estudio menciona que los agentes antiplaquetarios han demostrado eficacia reducida en pacientes diabéticos con enfermedad vascular.¹⁵

Una reacción adversa que se ha observado con el uso de Clopidogrel combinado con Aspirina es la presencia de hemorragia severa gastrointestinal y se atribuye este efecto a la aspirina, sin embargo, no existe diferencia cuando la hemorragia es intracraneal.¹⁵

INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa son péptidos aislados del veneno de serpiente que compiten con el fibrinógeno para ocupar los receptores de la plaqueta.¹⁴

Dentro de este grupo se encuentra el abciximab, es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico 7E3. Está dirigido contra el receptor de glicoproteína GPIIb/IIIa localizado en la superficie de las plaquetas humanas.²⁹

Abciximab inhibe la agregación plaquetaria, evitando la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otras moléculas adhesivas a las zonas del receptor GPIIb/IIIa en las plaquetas activadas. También se une al receptor de vitronectina (αVβ3) encontrado en las plaquetas y en las células endoteliales. El receptor vitronectina media en las propiedades procoagulantes plaquetarias y en las propiedades proliferativas del endotelio de la pared vascular y de las células musculares lisas.²⁹

Dada su especificidad dual, el abciximab bloquea el desencadenamiento de la generación de trombina que sigue a la activación plaquetaria, de forma más eficaz que los agentes que inhiben exclusivamente el GPIIb/IIIa.²⁹

Aunque durante un periodo de hasta 10 días después de la infusión se observan niveles bajos de bloqueo de los receptores GPIIb/IIIa, la función plaquetaria se normaliza habitualmente en un periodo de 24 a 48 horas.²⁹

Las concentraciones plasmáticas libres de abciximab disminuyen muy rápidamente después de la administración en bolo intravenoso con una vida media inicial de menos de 10 minutos y una segunda vida media de aproximadamente 30 minutos, probablemente relacionada con su rápida unión a los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa. En general, la función plaquetaria se recupera a las 48 horas, aunque abciximab, permanece en la circulación, unido a las plaquetas, durante 15 días o más.²⁹

El abciximab debe ser administrado en asociación al tratamiento con heparina y aspirina.²⁹

No debe administrarse abciximab a pacientes con sensibilidad conocida a abciximab, a cualquiera de los componentes del producto o a anticuerpos monoclonales murinos.²⁹

Dado que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado, abciximab está contraindicado en las siguientes situaciones clínicas: sangrado interno activo; cirugía mayor reciente (dos meses previos); diátesis hemorrágica conocida o hipertensión no controlada severa; trombocitopenia preexistente; vasculitis; retinopatía diabética o hipertensiva; insuficiencia renal o hepática severa.²⁹

El abciximab se ha investigado formalmente como asociación al tratamiento con heparina y aspirina. En presencia de abciximab, la heparina se asocia a un incremento en la frecuencia de hemorragias. La limitada experiencia con abciximab en pacientes tratados con agentes trombolíticos sugiere un aumento del riesgo de hemorragia.²⁹

Aunque no se han realizado estudios formales con abciximab asociado a otros medicamentos cardiovasculares comúnmente utilizados, en los estudios clínicos no se han observado reacciones farmacológicas adversas asociadas al uso concomitante de otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la angina, infarto de miocardio o hipertensión ni con los fluidos habituales de infusión intravenosa. Entre estos medicamentos se encuentran la warfarina, los betabloqueantes, los antagonistas del calcio, los inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los nitratos intravenosos y orales.²⁹

Grandes dosis de salicilato (< 6 g/día) pueden provocar hipoprotrombinemia, un riesgo adicional de hemorragias. Este riesgo de hemorragias puede ocurrir cuando el abciximab es empleado con agentes que causan una trombocitopenia significativa.²⁹

Se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio para cada paciente individualmente antes de comenzar el tratamiento con abciximab.²⁹

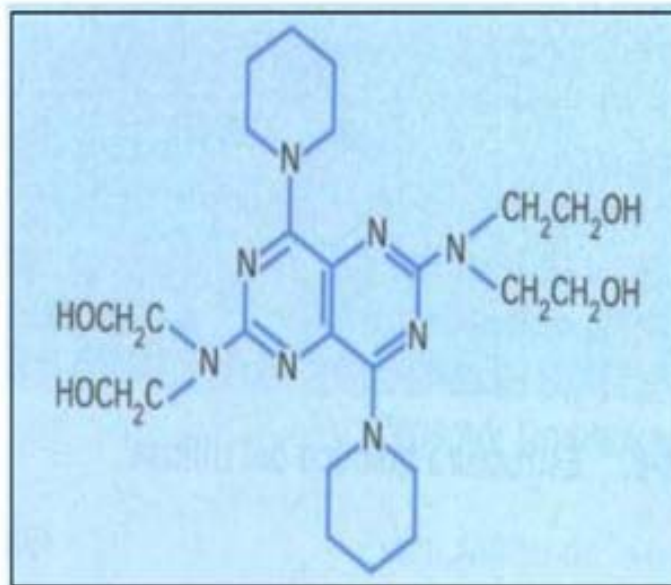
El barbourin es otro péptido aislado de otra serpiente *Sistrurus m. barbouri* y es más específico para estos receptores. El eptifibatide (integrilin) es de origen sintético.¹⁴

ANTIAGREGANTES QUE INCREMENTAN LA CONCENTRACIÓN DE AMP_c INTRAPLAQUETARIO

Dentro de este grupo se encuentra el dipiridamol, es un vasodilatador coronario que se emplea para el tratamiento profiláctico de la angina de pecho.⁶

Aumenta el nivel intracelular de AMP cíclico al inhibir a la enzima fosfodiesterasa de nucleótido cíclico. Esto suprime la síntesis de tromboxano A₂ y potencia el efecto de la prostaciclina (PGI₂).⁶

Fig. 10. Estructura química del dipiridamol ⁴



Los resultados disponibles en la actualidad señalan que el dipiridamol contribuye muy poco al efecto antitrombótico del ácido acetil salicílico. Sin embargo, junto con la warfarina, inhibe en forma efectiva la embolización.⁶

AGENTES ANTICOAGULANTES

Estos fármacos son los que actúan en la fase de coagulación; en esta fase el tapón primario se vuelve estable gracias a la transformación del fibrinógeno a fibrina.¹²

Dentro de los fármacos que alteran esta fase se encuentran los inhibidores directos e indirectos de la Trombina y los anticoagulantes orales.^{12,14}

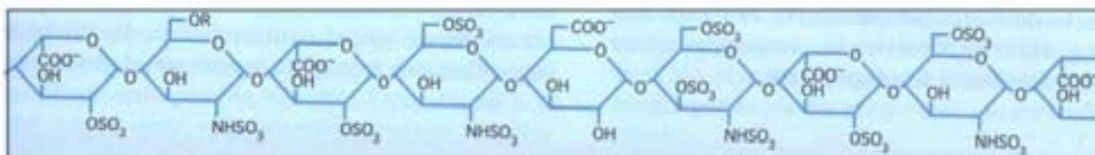
AGENTES INHIBIDORES INDIRECTOS DE LA TROMBINA

Heparina No Fraccionada

La heparina se encuentra dentro de este grupo, fue descubierta en 1916 por Malean, de uso rutinario desde 1930, con un peso molecular promedio de 15 000, se descubrió en 1939 que sólo tiene efecto en presencia de un co-factor plasmático, la antitrombina III.¹⁴

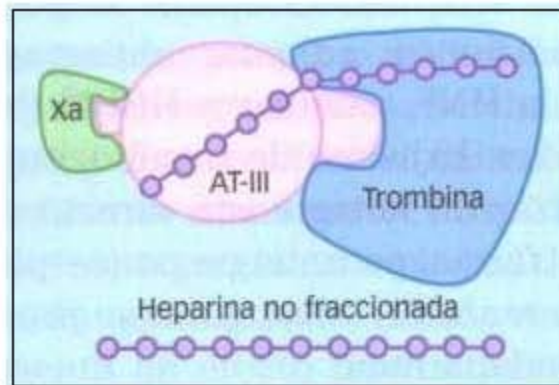
La heparina no fraccionada tiene un peso molecular promedio de 15, 000 y en 1931 se descubrió que sólo tiene efecto en presencia de un co-factor plasmático, la antitrombina III.¹⁴

Fig. 11 Estructura química de la heparina no fraccionada ⁴



La heparina no fraccionada es un glucosaminoglicano sulfatado, de administración parenteral que actúa facilitando la fijación de la antitrombina III a distintos factores de la vía intrínseca y de la vía común (IIa trombina, Xa y IXa), inhibiendo la formación de fibrina, mediante el complejo heparina-antitrombina-trombina. ^{8,12,16}

Fig. 12. Fijación de la HNF con la AT-III ⁴



Son fármacos de efecto inmediato, pero duran tan sólo unas 4-6 horas, por lo que no suele ser preciso revertir su efecto; en caso de ser necesario, puede utilizarse sulfato de protamina a dosis de 1mg/100 unidades).¹⁶

La administración más usada para el tratamiento, es por vía subcutánea o endovenosa, con dosis día promedio: 30 000 unidades, la cantidad exacta está basada en la determinación del tiempo parcial de tromboplastina activado.¹⁴

Después de la administración intravenosa posee una vida media plasmática discretamente superior a una hora (entre 70 y 100 minutos).⁸

Cuando se administra por vía intravenosa tiene dos fases de eliminación, la primera es rápida y lenta la segunda se une a diversas células como endoteliales, plaquetas, monocitos y neutrófilos, 50% se elimina por la orina en forma natural, el resto es despolimerizada (desulfatada).¹⁴

A dosis altas puede producir elevación del TP, INR y el tiempo de hemorragia; además, en terapias crónicas se han descrito varios casos de trombocitopenia autoinmune, por lo que en terapias de más de 5 días son necesarios los recuentos plaquetarios.^{16,17} la neutropenia es reversible aunque puede tardar varios días en resolverse y al parecer se relaciona con complejos autoinmunes (IgG), que afecta las fracciones Fab y Fc. También induce necrosis cutánea, osteoporosis, alopecia e hiperaldosteronismo.¹⁴

Otros efectos son la inhibición plaquetaria, aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, inhibe la proliferación de músculo liso vascular y contribuye a la angiogénesis.¹⁴

La resistencia a la heparina para unirse con la antitrombina puede presentarse cuando se administra junto con nitroglicerina endovenosa.¹⁴

Heparinas de bajo peso molecular

Son una nueva clase de anticoagulantes derivados de la heparina estándar por despolimerización enzimática o química, en fragmentos de aproximadamente una tercera parte de la heparina, se unen a la antitrombina III, pero también a otros componentes de la cascada de la coagulación y en consecuencia disminuyen su capacidad anticoagulante.¹⁴

El peso molecular oscila entre 1000-10 000, y las que tienen peso menor a 5000 tienen entre 16 y 20 monosacáridos por molécula, no suficientes para unirse a la trombina y sólo inhiben al factor Xa.¹⁴ Por tal motivo, no son capaces de formar un complejo heparina-antitrombina-trombina.⁸

Dentro de estos fármacos se encuentran la deltaparina, ardeparina, enoxaparina, entre otros y fue en 1998 cuando se aprobó su uso como tratamiento extrahospitalario.¹⁶

| Características de las HBPM disponibles actualmente ¹⁴ | | |
|---|----------------------|-----------------------------|
| Nombre | Peso molecular | Vida media plasmática (min) |
| Enoxiparina | 4500 (3000-8000) | 160 |
| Nadroparina | 4500 (2000-8000) | 140 |
| Deltaparina | 5000 (2000- 9000) | 130 |
| Reviparina | 4000 (2000-8000) | 200 |
| Logiparina | 4500 (3000-6000) | 110 |

En la actualidad, la única HBPM aprobada en los Estados Unidos para su empleo ambulatorio es la enoxaparina, cuya dosis recomendada es de 1mg/kg 2 veces al día (dosis máxima 120mg).¹⁸

Son fármacos que se emplean en la profilaxis perioperatoria de la enfermedad tromboembólica venosa.^{8,16}

Tienen buena relación beneficio/riesgo debido a que las tasas de sangrado son menores que con las heparinas no fraccionadas, se absorben de forma más completa por vía subcutánea, tienen escasa fijación a proteínas plasmáticas y como consecuencia mayor biodisponibilidad, son menos potentes y tienen una vida media; mayor además, de dar lugar con menor frecuencia a hemorragias postquirúrgicas, la administración habitual de una única dosis diaria y la ausencia de necesidad de monitorización.^{8,16,17,19}

Otra ventaja es que no cruzan la barrera placentaria, tienen baja incidencia de osteoporosis y se proyectan como alternativa para el tratamiento a largo plazo, incluso en combinación con warfarina.¹⁴

En cuanto a las desventajas están la falta de costumbre en su uso por parte del paciente y la peor reversibilidad del efecto con protamina.^{8,16}

Producen su efecto mediante la activación de la antitrombina, pero, a diferencia de las heparinas no fraccionadas, las heparinas de bajo

peso molecular no son capaces de formar un complejo heparina-antitrombina-trombina para inhibir a esta última.⁸

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Es una clase relativamente nueva de medicamentos, se unen directamente a la trombina e inactivan selectivamente sus efectos.¹⁴ Se tiene poca información sobre estos medicamentos, pero dentro de las complicaciones, se ha reportado sangrado intracraneal espontáneo.¹⁷

Hirudina. Producto de la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*, compuesta de 65 aminoácidos, obtenida ahora con técnica recombinante, se une a tres sitios específicos de la trombina.¹⁴

Hirulog. Producto sintético, tiene ventajas sobre la hirudina como: ser una molécula más pequeña que penetra más fácilmente en el trombo e inhibe mejor a la trombina. Ha demostrado gran efectividad en diferentes estudios, pero mayor riesgo de hemorragia.¹⁴

Argatrobén. Derivado de la arginina, inhibe la trombina libre como la del trombo, se cuenta con poca experiencia, pero los resultados obtenidos en algunos estudios son satisfactorios.¹⁴

ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales tienen por objeto disminuir la coabilidad de la sangre y prevenir la formación de trombos y la posibilidad de embolias.¹²

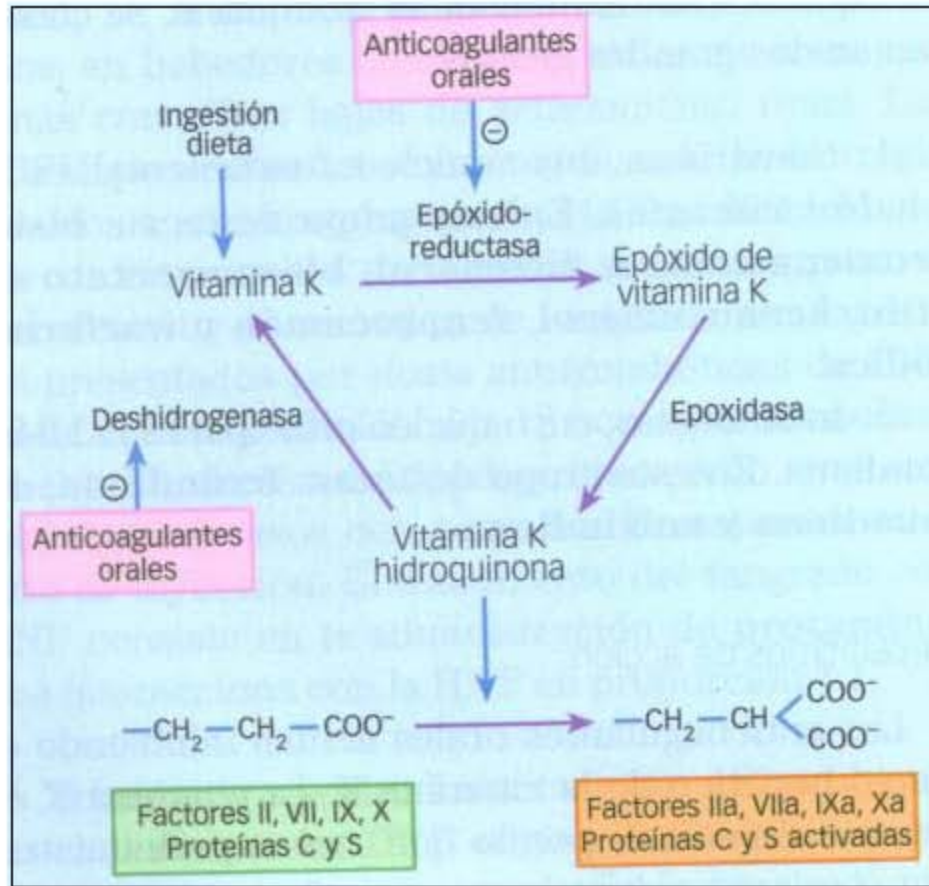
Los fármacos más utilizados son derivados cumarínicos como la warfarina, el acecumarol y fenindiona.^{12,16} Todos ellos son muy hidrosolubles y se absorben con rapidez en el estómago y tracto intestinal alto, alcanzando concentraciones plasmáticas entre los 60 y 90 minutos de la administración.¹⁶

De acuerdo a las recomendaciones actuales, la tendencia es utilizar cada vez más la warfarina y eliminar el uso de acecumarina.¹⁴

Los anticoagulantes presentan en general una vida media de 48 horas y son antagonistas de la vitamina K; por lo tanto, interfieren en la síntesis de los factores K-dependientes elaborados en el hígado (II, VII, IX, X, proteína C y proteína S). En dosis terapéuticas disminuyen la cantidad total de cada uno de éstos factores en un 30 a 50%.^{8,12}

Antagoniza el efecto de la vitamina K mediante la inhibición de la gamma carboxilación. El anillo cumarínico se une a la enzima vitamina k 2,3-epóxido reductasa en el microsoma hepático.¹⁶

Fig. 13 Representación de la inhibición de la epóxido reductasa ⁴



Se metabolizan en el hígado, mediante el complejo citocromo p450 y su efecto es reversible con la administración de la vitamina K.¹⁶

El efecto anticoagulante de la warfarina aparece 3 o 4 días después del inicio del tratamiento, dado que se necesita tiempo para que los factores normales de la coagulación sean reemplazados por los biológicamente inactivos.²⁰

Cuando es descontinuada la terapia con Warfarina su acción farmacológica puede durar por 2 a 5 días debido a la vida media de los factores afectados.¹²

El tiempo de protrombina (TP) es el método más frecuente empleado para monitorizar el tratamiento con anticoagulantes orales, la estandarización de este test ha llevado al uso cada vez más extendido y recomendado del *Internacional Normalized Ratio* o INR.⁸ El INR es la proporción entre el TP del paciente y un TP control. A mayor INR, más anticoagulado está el paciente.¹⁶

Un dato importante es que estos medicamentos tienen casi completa unión a proteínas plasmáticas (99%), por tal motivo pueden interactuar con otros fármacos pudiendo producir complicaciones hemorrágicas importantes.¹²

Interacciones entre warfarina y diversos fármacos y alimentos, de acuerdo al nivel de evidencia y tipo de interacción. ¹⁴

| Evidencia | Potenciación | Inhibición | Sin efecto |
|-------------------|--|---|---|
| Alta probabilidad | Alcohol Amiodarona Cimetidina Clofibrato Eritromicina Fenilbutazona Propafenona Propranolol Piroxicam Fluconazol omeprazol | Barbitúricos Carbamacepina Antiácidos Colestiramina Griseofulvina Rifampicina Sucralfato Alto contenido de vitamina K en alimentos | Alcohol Atenolol Metoprolol Naproxén ketorolaco |
| Probable | Acetaminofén Esteroides Anabólicos Ciprofloxacina Dextropropoxifeno Quinidina Fenitoína Simvastatina Tetraciclina itraconazol | Dicloxacilina Ketoprofeno ketoconazol | Ibuprofén |
| Posible | Disopiramida Lovastatina Sundilac Ácido Nalidíxico Norfloxacina Ofloxacina | Azatioprina Ciclosporina | Diclofenaco |
| Dudosa | Gemfibrozil Cefamandol Indometacina cefazolina | Diltiazem Tabaco vancomicina | |

Se hizo un estudio en el cual se realizaron extracciones dentales, cirugías preprotésicas y cirugía de tejidos blandos a pacientes anticoagulados en terapia combinada, acecumarol y aspirina (ecotrin 300mg o aspirina 100mg), para realizar los tratamientos se suspendió la terapia de anticoagulación (ecotrin 2 días antes y aspirina 7 días antes), ningún paciente presentó problemas de sangrado intraoperatorio y no fue necesario el uso de métodos hemostáticos locales.¹²

Este estudio se realizó debido a que existe controversia para el manejo de estos pacientes, mencionando que en los últimos años las publicaciones presentan una misma tendencia describiendo protocolos en los que no existe suspensión de la terapia para no exponer al paciente a posibles eventos tromboembólicos y aunque la posibilidad de sangrado es alta, con un adecuado control prequirúrgico, correctas técnicas de hemostasia y rigurosas indicaciones posoperatorias es posible controlarlo.¹²

Otro estudio realizado incluyó a pacientes que sólo ingieren derivados cumarínicos y que se sometieron a extracciones simples sin suspender el tratamiento, se observó que el grupo de pacientes que presentaron complicaciones de sangrado postquirúrgico fue relativamente mínimo y que sólo necesitaron de medidas locales para controlarlo; además, se relacionó con factores adicionales como la presencia de periodontitis severa.²¹

AGENTES TROMBOLÍTICOS

Fármacos trombolíticos. Son sustancias que tienen por objetivo remedar el proceso fisiológico de la fibrinólisis endógena, mediante el uso de las sustancias que participan en el proceso o bien mediante fármacos que estimulan las vías bioquímicas.⁴

La disolución del coágulo y la reperfusión se consiguen con mayor frecuencia si el tratamiento se inicia lo más temprano posible.⁶

Estos fármacos están contraindicados en sujetos con herida en cicatrización, embarazo, antecedente de accidente vascular cerebral o metástasis.⁶

Se clasifican en tres grupos:

Inespecíficos o fibrinolíticos. Estimulan la fibrinólisis en la cercanía del trombo y en el resto de la circulación. Dentro de este grupo se incluyen la estreptocinasa (SK) y la urocinasa (UK).⁴

La estreptocinasa es un medicamento purificado a partir del cultivo en caldo del estreptococo beta-hemolítico del grupo C. La SK se une al plasminógeno circulante, formando un complejo 1:1, haciéndolo más sensible a los activadores del plasminógeno endógeno.⁴ Además, de la hidrólisis de tapones de fibrina, el complejo mencionado cataliza la degradación del fibrinógeno y los factores V y VII.⁶

La mayoría de las personas ha tenido infección por estreptococo alguna vez, y es muy alta la posibilidad de que el paciente tenga anticuerpos circulantes contra la estreptocinasa. Si estos anticuerpos se combinan con el medicamento, puede neutralizar el efecto fibrinolítico. Es por ello que se debe de administrar en una dosis elevada.⁶

La urocinasa es una enzima capaz de degradar en forma directa al fibrinógeno y a la fibrina. Se aisló en un principio de la orina humana; en la actualidad se produce a partir del cultivo de células renales de fetos humanos.⁶ Estimula la hidrólisis de plasminógeno y lo convierte en plasmina.⁴

Agentes de especificidad intermedia. Se incluye la anistreplasa o complejo estreptocinasa-plasminógeno acilado (APSAC). La acilación del complejo requiere de una desacilación en el organismo, en el plasma; este proceso es lento, por lo que da más tiempo para estar en contacto con el trombo y menos para activar la fibrinólisis sistémica. Además, el plasminógeno contenido en el APSAC es del tipo lys-plasminógeno, el cual se encuentra en mayor concentración en el trombo, a diferencia del glu-plasminógeno que está en mayor concentración en la circulación sistémica.⁴

Agentes específicos o trombolíticos. Estimulan el proceso fibrinolítico donde hay fibrina, es decir, donde hay un trombo. Destacan el activador tisular del plasminógeno recombinante rt-PA o alteplasa, un triple mutante del t-PA o tenecteplasa TNK-tPA y la prourocinasa (pro-UK).⁴

El rt-PA actúa de forma similar al t-PA endógeno, por lo tanto, es condición obligatoria su unión a la fibrina para acoplarse al plasminógeno y transformarlo en plasmina. El TNK-tPA presenta mayor especificidad por la trombina que el rt-PA. La pro-UK es una molécula inactiva que necesita transformarse en UK, este paso tiene como cofactor fundamental a la fibrina.⁴

Reacciones adversas

Hemorragia. La reacción adversa más frecuente, se produce en casi el 100% de los pacientes en el punto de inyección (hematomas localizados) y en el 0.7-1% de los casos es más general y debe de recurrirse a la transfusión sanguínea.⁴

Reacción alérgica. Poco frecuente, se sospecha de SK o UK debido a su origen natural.⁴

Hipotensión ortostática. SK es la que con mayor frecuencia la presenta.⁴

Aunque con su empleo también pueden presentarse complicaciones como el aumento de trombina, provocando mayor agregación plaquetaria y trombosis, para prevenir esta situación se indican medicamentos antiagregantes o antitrombóticos.⁴

AGENTES HEMOSTÁTICOS LOCALES

Tradicionalmente cuando un paciente en tratamiento con anticoagulantes va a ser sometido a cualquier cirugía oral, la actitud que se viene tomando consiste en interrumpir la terapia dos o tres días antes, determinar el INR el día de la intervención y realizar ésta sólo si se encuentra por debajo de un umbral de seguridad arbitrario (habitualmente <2 o $2,1$); la misma noche de la cirugía, se comienza de nuevo con el tratamiento anticoagulante y se va controlando diariamente hasta alcanzar el INR terapéutico.¹⁶

| Parámetros de resultados de INR para toma de decisiones en odontología ⁷ | |
|---|--|
| Resultados de INR | Procedimientos bucales |
| < 2.0 | Cirugía bucal y periodontal |
| 2.0-2.5 | Exodoncia simple |
| 3.0 | Operatoria dental y rehabilitación ¿Anestesia por infiltración? |
| > 3.0 | Está contraindicado cualquier procedimiento |

En la actualidad el manejo quirúrgico del paciente anticoagulado ha variado sustancialmente y gran parte de ese cambio se debe a la introducción en 1983 del INR como método de monitorización de la terapia anticoagulante.¹⁶

En los últimos años se han realizado protocolos en los que la mayoría de los autores refieren no suspender la anticoagulación

siempre y cuando el paciente mantenga un INR adecuado para el procedimiento quirúrgico.¹⁶

Antes de indicar una cirugía oral se deben de valorar otras situaciones coexistentes que puedan alterar todavía más la hemostasia; además de que la prevención en estos pacientes cobra un especial protagonismo.¹⁶

En caso de llevar a cabo la cirugía es necesario programarla en las mañanas, y de ser posible realizarla en los primeros días de la semana. Se recomienda tener especial cuidado a la hora de infiltrar para no producir un trauma añadido como sangrados incoercibles que puedan disecar tejidos y llegar a comprometer la vía aérea. En este sentido los tejidos linguales del tercer molar inferior serán siempre más peligrosos.¹⁶

Si se realizan exodoncias es importante considerar la odontosección antes que la osteotomía; además el cureteado en la zona debe de ser meticuloso para evitar infecciones secundarias (causa importante de sangrado postquirúrgico). Si se realizan colgajos mucoperiósticos, se procurará ser lo más atraumático posible.¹⁶

Debido a que las tendencias actuales están cambiando se ha promovido el uso de hemostáticos locales.¹⁶

En cuanto a los agentes hemostáticos locales se han realizado investigaciones en donde se comparan estos agentes en pacientes que no suspenden o alteran su terapia anticoagulante con un INR

adecuado. Se encontró que el sangrado postoperatorio se relacionaba con la presencia de periodontitis severa en la zona (infección local preexistente). Y concluyeron que la hemostasis local con esponja de gelatina reabsorbible y suturas es suficiente siempre que se realice un meticuloso curetaje en el sitio de la extracción.²⁴

Otro estudio que se realizó sólo compara dos agentes hemostáticos (surgicel y Beriplast P) en 26 pacientes con un INR entre 2.0 y 4.2. concluyendo que Beriplast P es más efectivo que Surgicel para la prevención de sangrado postquirúrgico. Beriplast P es un adhesivo biológico que contiene trombina, fibrinógeno, factor XIII y aprotinina; la trombina convierte al fibrinógeno en fibrina, el factor XIII estabiliza el coágulo y la aprotinina previene su degradación.²⁵

Fig. 14. muestra la presentación de Beriplast P ³⁵



Otra investigación en donde se realizaron diferentes procedimientos quirúrgicos, se comparó el uso de ácido tranexámico frente a una

sustancia placebo. Muestra que para el procedimiento el nivel de INR y el tipo de tratamiento influyeron mucho, que el enjuague de ácido tranexámico (5% en 10ml) redujo el sangrado en un 90% de los pacientes y que la sustancia placebo lo hizo sólo en un 3%.²³

Si el paciente mantiene una terapia antiagregante Scully recomienda la siguiente actitud: ²⁶

- ◆ Si recibe una dosis menor de 100mg diarios, puede realizarse exodoncias no complicadas de 1-3 piezas. Por supuesto, se deben extremar las medidas de hemostasia secundaria y se recomienda el uso de ácido tranexámico.²⁶

- ◆ Ante cirugías de mayor envergadura, o dosis superiores de AAS se debe determinar el tiempo de hemorragia; si supera los 20 minutos, pospondremos el acto quirúrgico una semana. En caso de que sea una emergencia, podemos utilizar D-8-DAVP, siempre bajo supervisión del hematólogo.²⁶

Los enjuagues con un antifibrinolítico durante 7-10 días son altamente recomendables. El mejor conocido es el ácido tranexámico (solución al 4.8-5%, cuatro enjuagues al día de 10ml durante 2 minutos). Una alternativa es el ácido épsilon-aminocapróico al 25% (enjuagues de 5-10ml).¹⁶

Suturas. Se asocian normalmente con la aproximación de los bordes de una herida de tejidos.⁽³⁰⁾ Son preferibles las reabsorbibles, del tipo del polyglactin 910 (Vicryl) ¹⁶

Cera de Hueso. Es un producto no absorbible compuesto en un 88% de cera de abejas y un 12% de isopropil palmitato, con un alto efecto hemostático. Sin embargo, histológicamente se ha comprobado que la reparación se ve limitada en presencia de este material, ya que la cera causa predisposición a la infección al producir inflamación crónica por reacción a un cuerpo extraño.³⁰

El efecto hemostático de la cera para hueso es mecánico, sin interferir en el mecanismo de la coagulación.³⁰

Estudios en animales han demostrado que inhibe la osteogénesis. Por esta razón, la misma casa fabricante (Ethicon) advierte que el producto no debe ser utilizado cuando se desea una rápida regeneración ósea. También ha sido asociada a la aparición de fistulas posterior a la cirugía.³⁰

No se ha encontrado evidencia de que la cera de hueso sea capaz de alterar el pH de la sangre, aunque sí puede tener efecto sobre suero y plasma, reduciendo levemente su pH.³⁰

Sulfato Cálcico. Este material no fue diseñado para ser un agente hemostático, sino como material para inducir la formación de hueso; sin embargo, funciona muy bien como hemostático al bloquear de forma mecánica, los vasos abiertos.³⁰

Es reabsorbido por el cuerpo luego de 2 a 3 semanas. Viene en presentación de polvo y líquido, los cuales al mezclarse, forman una masa, la cual es condensada dentro de la cavidad ósea.³⁰

El sulfato cálcico puede dejarse dentro del defecto óseo donde actuará como una barrera para impedir el crecimiento de tejido blando dentro de la cavidad, favoreciendo la regeneración ósea, al funcionar como una matriz para los osteoblastos.³⁰

Sulfato Férrico. Es un agente necrosante con un pH extremadamente ácido (0.8 – 1.6) que ha sido ampliamente investigado para su utilización en cirugía periapical.³⁰

Su mecanismo de acción es similar al cauterio; es decir, produce coagulación sanguínea por aglutinación de proteínas sanguíneas, al reaccionar con los iones sulfato y férrico en un medio ácido. Esta aglutinación ocluye los orificios capilares.³⁰

Se ha reportado reacción de cuerpo extraño de leve a moderada al utilizar el sulfato férrico.³⁰

El área quirúrgica debe ser cureteada y lavada con abundante solución salina para eliminar los restos del agente hemostático, previo a suturar el colgajo. La eliminación incompleta del sulfato férrico reduce grandemente la cicatrización y se ha relacionado con la formación de abscesos.³⁰

Existe un alto potencial de inflamación aguda y necrosis de los tejidos blandos circundantes al utilizar el sulfato férrico. La evidencia disponible sugiere que los efectos negativos del sulfato férrico no difieren mucho de los obtenidos con la cera de hueso, por lo que se deben maximizar las precauciones en su utilización.³⁰

Epinefrina. Viene en presentación de motas de algodón conteniendo diferentes cantidades de epinefrina (Racellets) de acuerdo al número en la etiqueta. Los racellets No. 3 contienen 0.55 mg de epinefrina, los No. 2 contienen 0.20 mg de epinefrina.³⁰

Los racellets No. 2 no producen cambios en el pulso sanguíneo cuando son colocados por 4 minutos, pero sí logra un efecto vasoconstrictor inmediato en el área.³⁰

La epinefrina provoca vasconstricción local al actuar sobre los receptores alfa 1 en las membranas de los vasos sanguíneos, y la presión al aplicarla aumenta el potencial hemostático.³⁰

El Racellet debe ser eliminado antes del lavado final y se la sutura del área quirúrgica. Esta es quizás la técnica más efectiva y económica para el control de la hemostasia.³⁰

Gelfoam. Fabricado por la compañía Upjohn. Esponja y polvo de gelatina absorbible, insoluble en agua y biológicamente reabsorbible. Está siendo muy utilizado en cirugía periapical y en la reparación de perforaciones durante el procedimiento endodóntico.^{22,30,31}

Fig 15. Muestra la presentación del gelfoam dental ³²



El gelfoam ejerce su mecanismo de acción al estimular la coagulación por desintegración plaquetaria y la subsecuente liberación de tromboplastina y trombina.²⁹ Por esta razón es utilizado por muchos pacientes que toman algún agente antitrombótico.²²

Inicialmente, el gelfoam produce un considerable infiltrado inflamatorio, una marcada reducción en el crecimiento óseo y una reacción a cuerpo extraño a los 8 días. Se ha observado inflamación crónica sobre el hueso de la cresta hasta 60 días después de la cirugía. Sin embargo, a los 90 días, ya no se observan alteraciones en los tejidos.³⁰

La evidencia disponible sugiere que el gelfoam aunque reduce la velocidad de reparación, finalmente no es un factor que impida la cicatrización total del defecto quirúrgico.³⁰

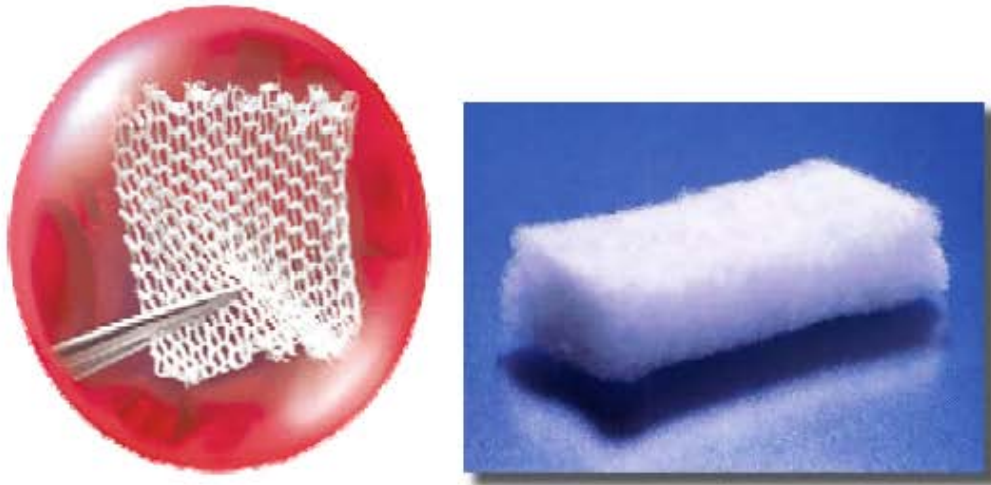
Está indicado en Cirugía oral y dental en la que las Gelfoam compresas dentales son valiosas tanto como un agente hemostático como en la obliteración del "espacio muerto" creado por una extracción simple, amputaciones de raíz y remoción de quistes, tumores y dientes impactados.³¹

Presentaciones: Gelfoam Compresas Dentales, Gelfoam Esponja Estéril, Gelfoam Esponja Comprimida Estéril.³¹

Surgicel. Es una sustancia químicamente estéril, preparada por la oxidación de la alfa-celulosa (oxicelulosa). El elemento básico del Surgicel es el ácido polianhidroglucurónico. Posee un pH entre 3 y 4 y su modo de acción es principalmente físico, ya que no promueve

la formación del coágulo a través de la adhesión o agregación plaquetaria, como los productos colágenos. Es insoluble en agua y ácido, pero soluble en soluciones alcalinas.³⁰

Fig. 16 que muestra presentaciones de surgicel 33,34



Inicialmente, el Surgicel actúa como una barrera para la sangre, y luego como una masa pegajosa que funciona como un tapón o coágulo artificial.³⁰

Evaluaciones radiográficas a los 6 y 12 meses, mostraron falta de formación de hueso alrededor del Surgicel. Histológicamente, la cicatrización es retardada por el material, y hasta los 120 días logran observarse los primeros indicios de reabsorción del Surgicel.³⁰

La naturaleza del material, así como su pH ácido, provocan una reacción a cuerpo extraño e inhibe la función de la fosfatasa alcalina en la formación del nuevo hueso.³⁰

La aplicación de Surgicel en defectos óseos, no se recomienda por la posibilidad de interferir con la formación de un callo óseo y la posible formación de un quiste. Así mismo, produce mayor reacción inflamatoria que el Gelfoam o la cera de hueso.³⁰

Por ello, es de suma importancia remover el Surgicel del área quirúrgica, aunque su remoción total, ha sido descrita como difícil.³⁰

Una vez realizada la cirugía, el paciente recibirá una serie de normas: estará advertido que, ante la aparición de sangrado no controlable con medidas locales de presión (mordiéndolo una gasa durante 30 minutos) debe de llamar al teléfono de emergencia que se le facilitó o acudir a un servicio de emergencias hospitalario.¹⁶

Si el paciente regresa o la emergencia ocurre en el consultorio el cirujano debe de limpiar la zona para identificar el punto de sangrado, se puede administrar una inyección de anestésico local con epinefrina; una gasa empapada de ácido tranexámico puede aplicarse de forma compresiva sobre la herida durante 10-15min. Si persiste el sangrado puede dar algún punto hemostático. En caso de ausencia de control, el acetato de desmopresina (D-8-DAVP) puede ser útil.¹⁶

El acetato de desmopresina (D-8-DAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que induce la liberación de factores del endotelio. Se administra en forma de spray intranasal (0,1ml. Que equivale a una dosis de 100-150mcg. de fármaco)¹⁶

Se prescribirá dieta líquida y fría durante las primeras 24-48 horas.¹⁶

En cuanto a la analgesia se puede utilizar paracetamol, en lo que se refiere a la prescripción de antibióticos algunos autores recomiendan una terapia con penicilina V (250-500mg/6h) o clindamicina (300mg/8h) durante una semana.¹⁶

CONCLUSIONES

En la actualidad es más frecuente encontrar personas que están ingiriendo algún tipo de fármaco que altera la hemostasia. No todos se emplean de manera ambulatoria, sin embargo, existen otros que frecuentemente son automedicados o recetados.

Por esta razón es importante enfatizar la importancia de la historia clínica, debido a que en ella el paciente puede referirnos información valiosa que nos lleve a sospechar de la presencia de alguna alteración en la coagulación, como hematomas, sangrados que han requerido de hospitalización o simplemente que ingiere algún tipo de fármaco.

Conocer el fármaco que ingiere y el padecimiento por el cual fue recetado, es importante.

En estos pacientes es vital realizar algún tipo de tratamiento preventivo antes de tomar cualquier decisión en cuanto a la intervención quirúrgica y en caso de que su salud, por el padecimiento que presente no lo permita, entonces, se tomarán decisiones radicales en el tratamiento a seguir.

Si se realiza alguna intervención quirúrgica y aunque los protocolos mencionen que no existe riesgo en caso de presentar el INR en un rango terapéutico, se considera necesaria una interconsulta con el médico tratante. Se debe de programar el tratamiento para tomar todas las medidas necesarias para llevar a cabo la hemostasia; estas medidas implican tener en el consultorio varios elementos hemostáticos auxiliares de adquisición comercial.

En nuestra área los vasos sanguíneos son terminaciones de los grandes vasos, por esa razón el método hemostático de primera instancia es presionar una gasa húmeda por 30 minutos, aunque en ocasiones esto no es suficiente, con tal fin se mencionaron otros agentes hemostáticos locales como el ácido tranexámico, el surgicel o gelfoam etc.

Se considera importante, al programar el tratamiento, que se realice por las mañanas y los primeros días de la semana con los correspondientes estudios de laboratorio, además de dar instrucciones posquirúrgicas y un número telefónico en el que el paciente pueda localizarnos en caso de presentar hemorragia que no ceda con presión; de esta manera puede ser atendido adecuadamente de su emergencia en horas y días hábiles.

Una razón adyacente a la ingesta del fármaco por la que el paciente pueda presentar hemorragia es una infección preexistente, por ello, prescribir algún antibiótico y tomar todas las medidas locales necesarias para llevar a cabo la asepsia en la zona quirúrgica es importante.

Se considera que una intervención quirúrgica bien programada es indispensable, ya que cada individuo es diferente, además, esto le permite al cirujano dentista informarse adecuadamente antes de la cirugía para estar preparado y manejar la situación de manera acertada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GARTNER Leslie P. *Histología Texto y Atlas*, ed McGraw-Hill Interamericana, 1ª edición, México D.F. 1997.
2. GUYTON Arthur C. y et.al. *Tratado de Fisiología Médica*, ed. McGraw-Hill Interamericana, 2001, p.
3. RUIZ Argüelles G.J. *Fundamentos de Hematología*, ed. Médica Panamericana, 3ª edición, México D.F. 2003.
4. VELÁZQUEZ, P. Lorenzo. *Farmacología Básica y Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina 2004. pp. 513-536 y 751-773.
5. BERNE Robert M y et.al. *Fisiología*. Ed. Mosby Internacional. 3 ed. Madrid, España. 2004. p. 181
6. MYCEK, Mary J, y et.al. *Farmacología*. Ed. Mc GRaw-Hill Interamericana, 2ed, 2004.
7. DÍAZ Guzmán Laura María, y et.al. *Series en medicina bucal IX. Pruebas de laboratorio en trastornos de la hemostasia*. Revista ADM. Vol. LXI, No. 4 Julio-Agosto 2004, pp. 155-158.
8. LLAU JV, *Fármacos que alteran la hemostasia y técnicas regionales anestésicas y analgésicas: recomendaciones de seguridad (foro de consenso)*. Rev Soc Esp Dolor 2001; 8: 337-348.
9. SCHAFER MD, Andrew I. *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets*. Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA. 2 June 1999.
10. STEINHUBL Steven R. *Antiplatelet Agents in cardiology: the choice of therapy*. Department of Cardiology, Wilford Hall Medical Center, Lackland AFB, Texas, USA, 1999.

11. VANE, J.R. y et.al. *The mechanism of action of aspirin*. The William Harvey Research Institute, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine, Charterhouse Square, London EC1M 6BQ, UK. 23 October 2003.
12. PEDEMONTE, T Christian, y et.al. *Manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales previo a cirugía oral*. Revista Odontológica Mexicana. Vol. 9. Núm.4. diciembre 2005
13. ARDEKIAN L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. *Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures?* J Am Dent Assoc 2000; 131: 331-5.
14. ROBLES, Navarro José y et.al. *Anticoagulantes*. Revista Mexicana de Cardiología. Vol. 11 núm. 4 Octubre-Diciembre 2000, pp. 304-313.
15. MOUSSOUTTAS, Michael MD. *Emerging Therapies: Clopidogrel and Aspirin*. American Heart Association, Inc. Volume 36(4), April 2005.
16. GINER Díaz J. y et.al. *Actualización de la Cirugía Oral en el paciente anticoagulado*. Rev.Esp.Cirug Oral y Maxilofac 2003; 25:294-303
17. SÁNCHEZ, Canto Antonio Leonel. *Anestesia Neuroaxial y Anticoagulantes Conferencia de Concenso de Opinión*. American Society of Regional Anesthesia. Vol. 16, Núm. 2 2 Mayo-Junio 2004.
18. YACOVELLA T, Alter M. *Anticoagulación para el Tromboembolismo Venoso*. Opciones Actuales. Postgraduate Medicine 108(4):43-54, Ref.:18 Sep 2000.
19. FACAL Castro Jorge. *Anticoagulación en el Tromboembolismo Pulmonar*. X Congreso Uruguayo Médico-Quirúrgico de Emergencia. Abril 2001.

20. ANSELL J, y et.al. *Posibilidades actuales para la prevención de la enfermedad tromboembólica*. Drugs 64 (Supl.1): 1-5, 2004
21. CAMPBELL J. Alvarado y et.al. *Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered?* J. Oral Maxillofac Surg 2000;58:131-135
22. LITTLE DMD y et.al. *Antithrombotic agents: implications in dentistry*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002,93:544-51.
23. ARTEAGA Feuillet Mario Andrés y et.al. *Uso de ácido tranexámico en pacientes anticoagulados durante cirugía oral*. Universitas Odontológica, Feb. 1999; 18(37):53-58
24. BLINDER Danielle y et.al. *Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant. Comparision of local hemostatic modalities*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88:137-40
25. HALFPENNY Wayne y et.al. *Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:257-9.
26. SCULLY C, Wolff A. *Oral surgery in patients on anticoagulant therapy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94
27. http://www.marcobueno.net/arquivos_estudo/arquivo_estudo.asp?txtIDArquivo=495
28. <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDieciocho/Articulos/Infectologia/ArchivosHTML/expresion.htm>
29. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a066.htm>
30. http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Odontologia/posgrados/acadendo/i_a_revision06.html

31. <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/mft/PRODUCTO/P1307.HTM>

32. <http://osseonews.blogs.com/osseoreviews/images/gelfoam.html>

33. <http://www.jnj.se/home.jhtml?loc=GBENG&page=viewContent&contentId=09008b988039af95&parentId=09008b988039af99>

34. <http://www.shofu.co.jp/prd/00file/surgicel/>

35. http://www.beriplast.com/nsi_summary.asp?prmCategoryRef=4

8