



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTO FARMACOLÓGICO DEL ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO EN LA CIRUGÍA BUCAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

KAREN CÓRDOVA VENEGAS

TUTOR: C.D. ALEJANDRO MUÑOZ CANO CHÁVEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

En memoria de mi madre....

*Gracias por el amor y dedicación en cada una de las etapas de mi vida;
siempre serás mi ejemplo a seguir.*

A mis hermanos y familia.

Por su incondicional apoyo.

***A la coordinadora del seminario Mtra. Rocío Fernández, a mi tutor C.D.
Alejandro Muñoz Cano y a todos los doctores de la carrera.***

Gracias.

A mi Universidad y a mi país por esta gran oportunidad.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I SANGRE Y HEMOSTASIA	8
1.1 Sangre	8
1.1.1 Composición de la sangre	9
1.1.1.1 Plasma	9
1.1.1.2 Elementos formes	10
1.1.1.2.1 Eritrocitos o Glóbulos Rojos	10
1.1.1.2.2 Leucocitos o Glóbulos Blancos	10
1.1.1.2.3 Trombocitos o Plaquetas	11
1.2 Hemostasia	11
1.2.1 Hemostasia Normal	12
1.2.2 Endotelio Vascular	14
1.2.3 Vasoconstricción	17
1.2.4 Agregación Plaquetaria	17
1.2.5 Coagulación Sanguínea	17
1.2.5.1 Factores	19
1.2.5.2 Cascada de Coagulación	22
1.2.5.2.1 Etapas	22
1.2.5.2.2 Vía Intrínseca	24
1.2.5.2.3 Vía Extrínseca	25
1.2.5.2.4 Vía Común	25
1.2.5.2.4.1 Formación de Trombina	26
1.2.5.2.4.2 Formación de Fibrina	27
1.2.5.2.4.3 Entrecruzamiento de la Fibrina	28
1.2.5.3 Regulación y Modulación de la Cascada	29
1.2.5.4 Fibrinólisis	29



CAPÍTULO II	TERAPÉUTICA ANTITROMBÓTICA	31
2.1	Fármacos Anticoagulantes	31
2.2	Fármacos Antiagregantes Plaquetarios	33
2.3	Fármacos Fibrinolíticos	34
CAPÍTULO III	ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON INDICACIONES DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA	36
3.1	Coagulación Intravascular Diseminada (CID)	36
3.2	Infarto Agudo de Miocardio	39
3.3	Trombosis	42
3.4	Válvulas Protésicas	44
3.5	Angina de Pecho	46
3.6	Fibrilación Atrial	49
3.7	Accidente Cerebrovascular	51
CAPÍTULO IV	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	56
4.1	Historia	56
4.2	Descripción	59
4.3	Farmacocinética	60
4.3.1	Vías de Administración	60
4.3.2	Absorción	61
4.3.3	Distribución	61
4.3.4	Metabolismo	62
4.3.5	Excreción	62



4.4	Farmacodinamia	62
4.4.1	Mecanismo de Acción	63
4.4.2	Efectos	63
4.4.2.1	Efectos Antiinflamatorios	63
4.4.2.2	Efectos Analgésicos	64
4.4.2.3	Efectos Antipiréticos	65
4.4.2.4	Efectos Antiplaquetarios	66
4.4.3	Interacciones	67
4.5	Uso Clínico	68
4.5.1	Protección Cardiovascular	69
4.5.2	Otros Usos	70
4.5.3	Dosificación	71
4.5.4	Efectos Adversos	71
4.5.4.1	Sangrado	72
4.5.4.2	Sobredosis	73
4.5.5	Contraindicaciones	74
4.5.6	Presentaciones	74
CAPÍTULO V ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y CIRUGÍA BUCAL		76
5.1	Manejo del paciente con terapia antitrombótica	76
5.1.1	Historia Clínica	79
5.1.2	Uso de hemostáticos locales	82
5.1.3	Indicaciones Posoperatorias	83
5.2	Cirugía Bucal	84
CONCLUSIONES		86
FUENTES DE INFORMACIÓN		88



INTRODUCCIÓN

La tesina describe la importancia, alcance, trascendencia y repercusión del Ácido Acetilsalicílico en el tratamiento quirúrgico de las afecciones bucales; siendo éste, el medicamento más utilizado en el mundo, el cual ha presenciado el hundimiento del Titanic, la detonación de la bomba atómica, el auge de la televisión, la caída del comunismo o el nacimiento de internet; y hasta ha acompañado a nuestra gloriosa facultad en sus primeros 100 años, y a pesar del tiempo sigue siendo un analgésico, antipirético, antiinflamatorio eficiente y antiagregante plaquetario indicado para personas con alto riesgo de coagulación sanguínea como protección cardiovascular ya que disminuye la incidencia de ataques isquémicos, la angina inestable, trombosis de una arteria coronaria con infarto agudo de miocardio y la trombosis secundaria a un bypass coronario.

El odontólogo en su práctica diaria activa una serie de mecanismos fisiológicos como son la hemostasia primaria (donde interviene la vasoconstricción y las plaquetas) y la hemostasia secundaria, (activación de los factores de coagulación presentes en el plasma), cuyo fin es prevenir la pérdida de sangre; luego la activación del sistema fibrinolítico que degrada el coágulo de sangre para restituir nuevamente el flujo sanguíneo.

Incluyendo la terapéutica farmacológica empleada en el tratamiento antitrombótico que implica la utilización de fármacos trombolíticos, antiplaquetarios y anticoagulantes así como las enfermedades sistémicas que requieren terapia antitrombótica.



El Ácido Acetilsalicílico, siendo, el prototipo de fármaco antiplaquetario; ejerce su acción antitrombótica a través de la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, evitando la síntesis de tromboxano A₂, lo que afecta la agregación de las plaquetas, en las mismas el principal producto de la ciclooxigenasa es el tromboxano A₂, inductor lábil de la agregación plaquetaria, y potente vasoconstrictor. El Ácido Acetilsalicílico impide la producción de tromboxano A₂ mediante la acetilación covalente de un residuo serina cerca del sitio activo de la ciclooxigenasa, enzima que produce el precursor endoperóxido cíclico del tromboxano A₂. Dado que las plaquetas no sintetizan proteínas nuevas, el efecto del Ácido Acetilsalicílico en la ciclooxigenasa plaquetaria es permanente: dura toda la vida de la plaqueta (7 a 10 días). De este modo, las dosis repetidas del AAS tiene un efecto acumulativo en la función plaquetaria. El AAS es usado en forma crónica en la prevención de eventos cardiovasculares y en pacientes con riesgo de infarto. Sin embargo en dosis bajas incrementa el tiempo de sangría y disminuye la adhesividad plaquetaria.

Finalizando con el manejo odontológico del paciente con terapia antitrombótica que debe ser realizado en equipo interdisciplinario (odontólogo-medico tratante), tomando en cuenta el interrogatorio clínico, el uso del AAS, las pruebas de laboratorio específicas para identificar la capacidad hemostática del paciente y la utilización de los agentes hemostáticos locales para favorecer la hemostasia y disminuir la fibrinólisis local, y las indicaciones posoperatorios con la finalidad de brindar una mejor atención.

CAPÍTULO I

“SANGRE Y COAGULACIÓN”

1.1 SANGRE

La sangre es una suspensión de glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas en una solución compleja (plasma) de gases, sales, proteínas y lípidos. ¹

Es un tejido líquido que contiene muchas clases de sustancias químicas disueltas y millones de células flotantes. La porción líquida (extracelular) se llama plasma. Suspendidos en el plasma existen muchos tipos diferentes de células y fragmentos celulares, que constituyen los elementos formes de la sangre. ²

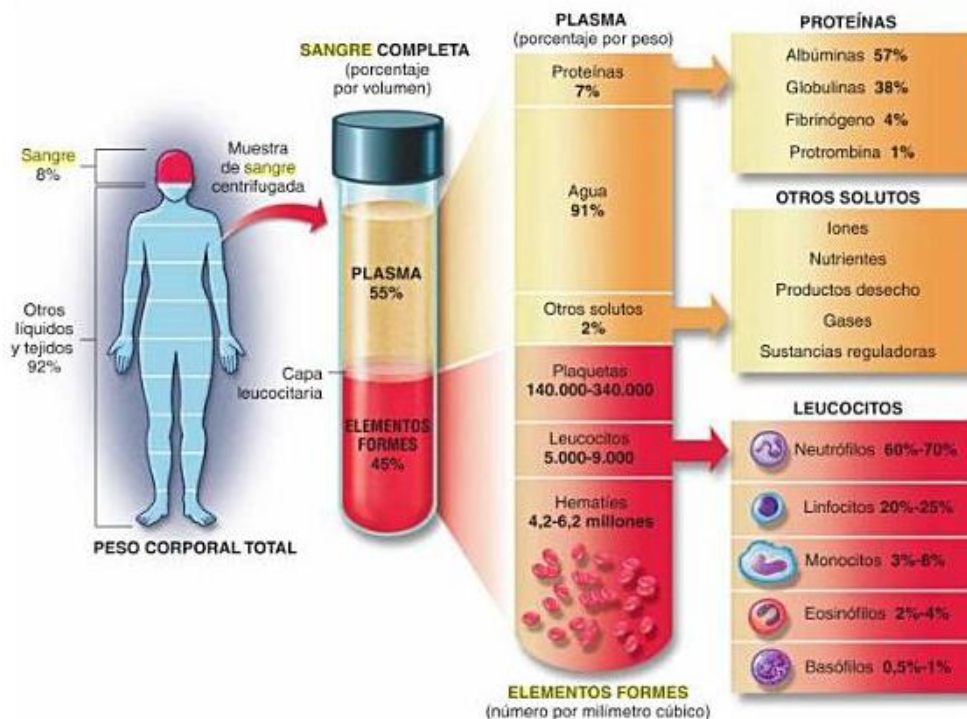


Fig. 1 COMPOSICIÓN DE LA SANGRE
Fuente: Thibodeau. Estructura y Función del Cuerpo Humano



La sangre desempeña numerosas funciones, entre ellas el transporte de los gases respiratorios, las moléculas nutritivas, los desechos del metabolismo, y las hormonas. La sangre se transporta por el cuerpo por un sistema de vasos que salen del corazón y retornan a él. ³

El volumen de sangre circulante suma aproximadamente el 7% del peso corporal. Alrededor del 55% de la sangre es plasma, con un contenido de proteínas de 7 g/dl (unos 4 g/dl de albúmina y 3 g/dl de inmunoglobulinas).¹

1.1.1 COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

La sangre consta de elementos formes suspendidos y transportados en un líquido denominado plasma. Los elementos formes –eritrocitos, leucocitos y plaquetas- actúan, respectivamente, en el transporte de oxígeno, la defensa inmunitaria y la coagulación sanguínea.³

1.1.1.1 PLASMA

El plasma sanguíneo es la parte líquida de la sangre, o la sangre menos sus elementos formes. Se compone de agua con muchas sustancias disueltas en ella. ²

Es un líquido de color rojo pajizo que consta de agua y de solutos disueltos. El soluto principal del plasma en términos de concentración es el Na⁺. Además del Na⁺ el plasma contiene muchos otros iones, así como moléculas orgánicas como metabolitos, hormonas, enzimas, anticuerpos y otras proteínas. ³



1.1.1.2 ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE

Los elementos formes de la sangre comprenden tres tipos de células sanguíneas: los eritrocitos, leucocitos y las plaquetas.³

1.1.1.2.1 ERITROCITOS O GLÓBULOS ROJOS

Los eritrocitos o glóbulos rojos son discos bicóncavos, flexibles, nucleados, que transportan O₂ a los tejidos corporales. Su diámetro medio es de 7 µm y 2.2 µm de espesor y existen unos 5 millones por microlitro de sangre. Derivan de las células germinales de la médula ósea, y durante la maduración pierden sus núcleos antes de entrar en la circulación, donde su vida media es de 120 días.¹ Un milímetro cúbico de sangre contiene entre 5.1 y 5.8 millones de eritrocitos en los varones y de 4.3 a 5.2 millones en las mujeres.³

Cada eritrocito contiene aproximadamente 280 millones de moléculas de hemoglobina, que confieren el color rojo a la sangre. Cada molécula de hemoglobina está formada por cuatro cadenas proteicas denominadas globinas, cada una de las cuales está unida a un hemo, una molécula pigmentada y rojo que contiene hierro. El hierro del grupo hemo es capaz de combinarse con el oxígeno en los pulmones y de liberar oxígeno en los tejidos.³

1.1.1.2.2 LEUCOCITOS O GLÓBULOS BLANCOS

Los leucocitos contienen núcleos y mitocondrias y poseen movimiento ameboide.³ Normalmente hay de 4 000 a 10 000 leucocitos por microlitro de sangre. Los leucocitos comprenden granulocitos (65%), linfocitos (30%) y



monocitos (5%). Proporcionan un mecanismo fundamental de defensa frente a las infecciones.¹

1.1.1.2.3 TROMBOCITOS O PLAQUETAS

Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares anucleados (3mm) de los megacariocitos. Los megacariocitos se encuentran en la médula ósea, y cuando maduran se fraccionan en plaquetas, que pasan a la circulación. Las plaquetas son importantes en la hemostasia.¹

El recuento plaquetario por milímetro cúbico de sangre oscila entre 130 000 y 400 000, puede variar mucho en diferentes condiciones fisiológicas. Sobreviven unos 5 a 9 días antes de destruirse en el bazo y en el hígado.³

Las plaquetas desempeñan un importante papel en la coagulación sanguínea. Constituyen la mayor parte de la masa del coágulo, y los fosfolípidos presentes en sus membranas celulares activan los factores de la coagulación del plasma que forman filamentos de fibrina, que refuerzan el tapón plaquetario. Las plaquetas que se unen entre sí en un coágulo sanguíneo liberan serotonina, una sustancia química que estimula la constricción de los vasos sanguíneos, reduciendo así el flujo de la sangre a la zona lesionada. Las plaquetas segregan también factores de crecimiento, importantes para mantener la integridad de los vasos sanguíneos.³

1.2 HEMOSTASIA

Cuando se lesiona un vaso sanguíneo, se activan unos cuantos mecanismos fisiológicos para promover la *hemostasia*, o el cese de la hemorragia (*hemo*=sangre; *stasis*= detención).³



La hemostasia se lleva a cabo a través de la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la coagulación sanguínea.¹

La hemostasia normal es el resultado de un conjunto de procesos bien regulados que mantienen la sangre en un estado líquido, libre de coágulos dentro de los vasos normales, aunque con capacidad para inducir con rapidez la formación de un tapón hemostático localizado en el sitio de una lesión vascular. El aspecto patológico de la hemostasia es la trombosis, que significa formación de coágulos sanguíneos (trombos) dentro del sistema vascular íntegro y se puede considerar como activación inapropiada del proceso hemostático normal.⁴

Tanto hemostasia como trombosis dependen de tres componentes generales: pared vascular, plaquetas y cascada de coagulación.⁴

1.2.1 HEMOSTASIA NORMAL

- A) Luego de la lesión inicial, hay un breve periodo de *vasoconstricción arterial*, atribuido principalmente a mecanismos reflejos neurógenos e incrementado por la secreción local de factores como endotelina (vasoconstrictor potente derivado del endotelio). Sin embargo, el efecto es transitorio y el sangrado se reinicia si no es por la activación de plaquetas y el sistema de plaquetas.⁴

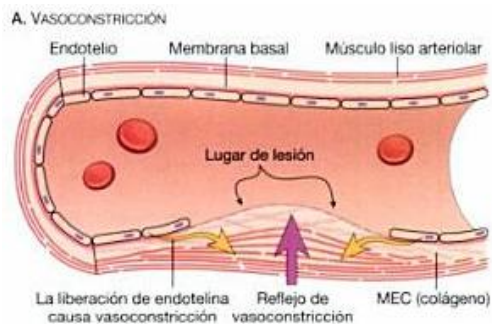


Figura 2. Fuente Robbins. Patología Humana.

B) La lesión endotelial expone también a la matriz extracelular (ECM) subendotelial altamente trombógena, lo que permite la adhesión y activación de plaquetas, o sea, hay un cambio conformacional con liberación de gránulos secretorios. En pocos minutos, los productos secretados reclutan plaquetas adicionales (agregación) para formar un tapón hemostático; este proceso es la *hemostasia primaria*.⁴

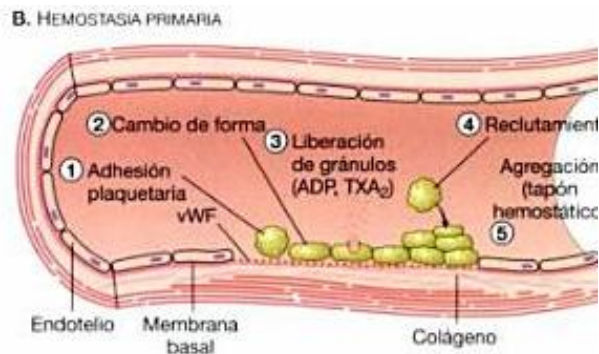


Figura 3. Fuente Robbins. Patología Humana

C) En el sitio de la lesión también se liberan factores tisulares que actúan en coordinación con los factores plaquetarios secretados para activar la cascada de la coagulación, culminando con el *depósito de fibrina*. La trombina activada en la secuencia de coagulación también induce un mayor reclutamiento de plaquetas y liberación de gránulos. Esta secuencia, *hemostasia secundaria*, toma mayor tiempo que la formación del tapón inicial de plaquetas.⁴

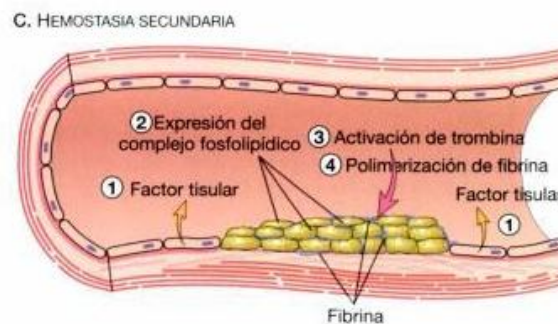


Figura 4. Fuente Robbins. Patología Humana

D) La fibrina polimerizada y las plaquetas agregadas forman un tapón sólido permanente para evitar cualquier hemorragia adicional. En esta etapa se ponen en marcha mecanismos contrarreguladores para limitar el tapón hemostático al sitio lesionado.⁴

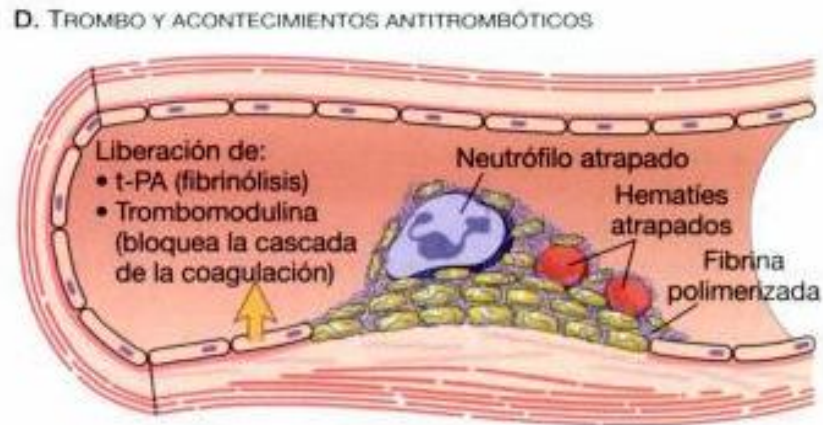


Figura 5. Fuente Robbins. Patología Humana

1.2.2 ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio es un tipo de epitelio plano simple (de una sola capa), formado por células endoteliales, que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos, incluido el corazón.⁶

El endotelio vascular es aquel tipo de epitelio simple que se encuentra tapizando el interior de los vasos sanguíneos y que, en los capilares, constituye por sí solo la pared de estos vasos.⁶

El endotelio vascular, que es el receptáculo que contiene la sangre circulante, puede pasar de una estructura no trombógena a ser trombógena en respuesta a distintas necesidades.⁵

Las células endoteliales poseen propiedades antiplaqueta, anticoagulante y fibrinolíticas; además, tienen capacidad (después de la lesión o desactivación) para ejercer funciones procoagulantes.⁴

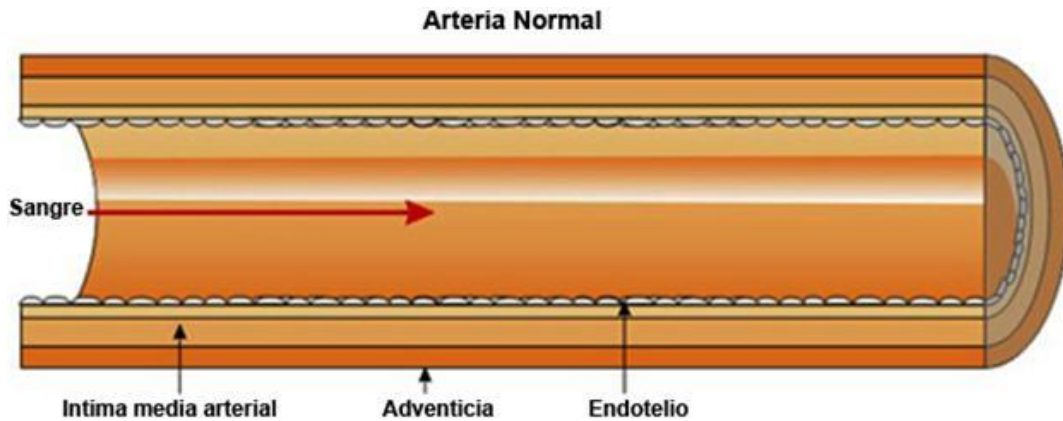


Figura 6. Capas de la pared arterial en condiciones normales

Fuente disponible en URL www.respyn.uanl.mx/.../image002.jpg
Revista Salud Pública y Nutrición. Vol. 9 No.4 Oct-Dic 2008

El equilibrio entre las actividades endoteliales anti y protrombóticas determinan si ocurrirá formación, propagación o disolución del trombo.⁴

- ✓ Efectos Antiplaqueta. Un endotelio intacto evita que las plaquetas entren en contacto con la matriz extracelular (ECM) subendotelial altamente trombógena. Plaquetas no activadas no se adhieren al endotelio, una propiedad intrínseca de la membrana plasmática de las células endoteliales. Más aún, si las plaquetas son activadas, la adhesión al endotelio vecino no lesionado será inhibida por la prostaciclina endotelial (PGI₂) y óxido nítrico. Ambos mediadores son vasodilatadores e inhibidores potentes de la agregación de plaquetas; algunos factores (p. ej., trombina) producidos durante la coagulación estimulan la síntesis de estos mediadores en las células endoteliales.⁴



- ✓ Propiedades Anticoagulantes. Son mediadas por moléculas similares a la heparina relacionadas con la membrana y trombomodulina, un receptor específico para trombina. Las moléculas semejantes a heparina actúan de manera indirecta; son cofactores que permiten que la antitrombina III inactive a trombina, factores Xa, y varios otros factores de coagulación. La trombomodulina también actúa de manera indirecta; se une a trombina y la convierte de un procoagulante en un anticoagulante capaz de activar al anticoagulante proteína C. La proteína C activada inhibe la coagulación por desdoblamiento proteolítico de los factores Va y VIIIa; pero requiere como cofactor la proteína S, sintetizada por células endoteliales.⁴

- ✓ Propiedades Fibrinolíticas. Las células endoteliales sintetizan activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA), que promueve la actividad fibrinolítica para depurar la fibrina depositada en las superficies endoteliales.⁴

- ✓ Propiedades Protrombóticas. Las células endoteliales poseen actividades capaces de limitar la coagulación de la sangre, y también propiedades protrombóticas, que afectan plaquetas, proteínas de coagulación y el sistema fibrinolítico. La lesión endotelial produce adhesión de plaquetas al colágeno subendotelial; esto se facilita por el factor de von Willebrand (vWF), un cofactor esencial para la unión de plaquetas al colágeno y otras superficies. Las células endoteliales intactas sirven principalmente para inhibir la adherencia de plaquetas y la coagulación sanguínea. Sin embargo, la lesión o activación de células endoteliales da como resultado un fenotipo procoagulante que contribuye a la formación de coágulos circunscritos.⁴



1.2.3 VASOCONSTRICCIÓN

La lesión física de un vaso sanguíneo provoca una respuesta contráctil del músculo liso vascular y, por tanto, un estrechamiento del vaso. La vasoconstricción en las arteriolas o en las arterias pequeñas dañadas puede obstruir totalmente la luz del vaso y detener el flujo sanguíneo. La contracción del músculo liso vascular probablemente está ocasionada por un estímulo mecánico directo producido por el objeto penetrante, así como por la estimulación mecánica de los nervios perivasculares.¹

1.2.4 AGREGACIÓN PLAQUETARIA

La lesión el endotelio de un vaso sanguíneo suscita la adhesión plaquetaria en la zona lesionada. Las plaquetas adheridas liberan ADP y tromboxano A₂, que ocasionan una nueva adhesión de más plaquetas. La agregación de las plaquetas puede seguir de esta manera hasta que algunos de los vasos sanguíneos pequeños queda bloqueado por la masa de plaquetas agregadas. La extensión del cúmulo plaquetario a lo largo del vaso se evita por la acción antiagregante de la prostaciclina. Esta sustancia es liberada por las células endoteliales normales en la zona adyacente no lesionada del vaso. Las plaquetas también liberan serotonina (5-hidroxitriptamina), que potencia la vasoconstricción, así como tromboplastina, que acelera el proceso de coagulación sanguínea.¹

1.2.5 COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La coagulación sanguínea consiste en la conversión de la sangre líquida en un gel o coágulo sólido.⁵



Es un proceso complejo que consiste en la activación secuencial de diversos factores presentes en ella. La cascada de reacciones en la que un factor activado va a activar al siguiente, y así sucesivamente. Muchos de estos factores son sintetizados en el hígado, como la vitamina K, que es fundamental para la síntesis de estos factores de coagulación de origen hepático.¹

El paso clave en la coagulación sanguínea es la conversión del fibrinógeno en fibrina por la acción de la trombina.¹

El coágulo formado en esta reacción consta de una red densa de hebras de fibrina donde quedan atrapados el plasma y los glóbulos rojos. Las dos vías de la coagulación sanguínea, la *vía extrínseca* y la *vía intrínseca*, convergen en la activación del factor X, que cataliza la escisión de la protrombina en trombina. La coagulación sanguínea a través de la vía extrínseca se inicia por la lesión del tejido y la liberación de tromboplastina tisular. La vía intrínseca lo hace por la exposición de la sangre a una superficie con una carga negativa. Esto puede ocurrir cuando se lesiona el endotelio de los vasos sanguíneos y la sangre entra en contacto con el colágeno.¹

Una vez formado el coágulo, la actina y la miosina de las plaquetas atrapadas en la red de fibrina interaccionan de un modo similar a lo que sucede en el músculo. La contracción resultante tira de las hebras de fibrina hacia las plaquetas, exprime de esta forma el suero (plasma sin fibrinógeno) y disminuye el tamaño del coágulo. A este proceso se le llama *retracción del coágulo*.¹

Se necesitan varios cofactores para la coagulación de la sangre; el más importante es el Ca^{++} . Si se elimina el Ca^{++} de la sangre, o si se encuentra unido a otras moléculas, no se produce la coagulación.¹

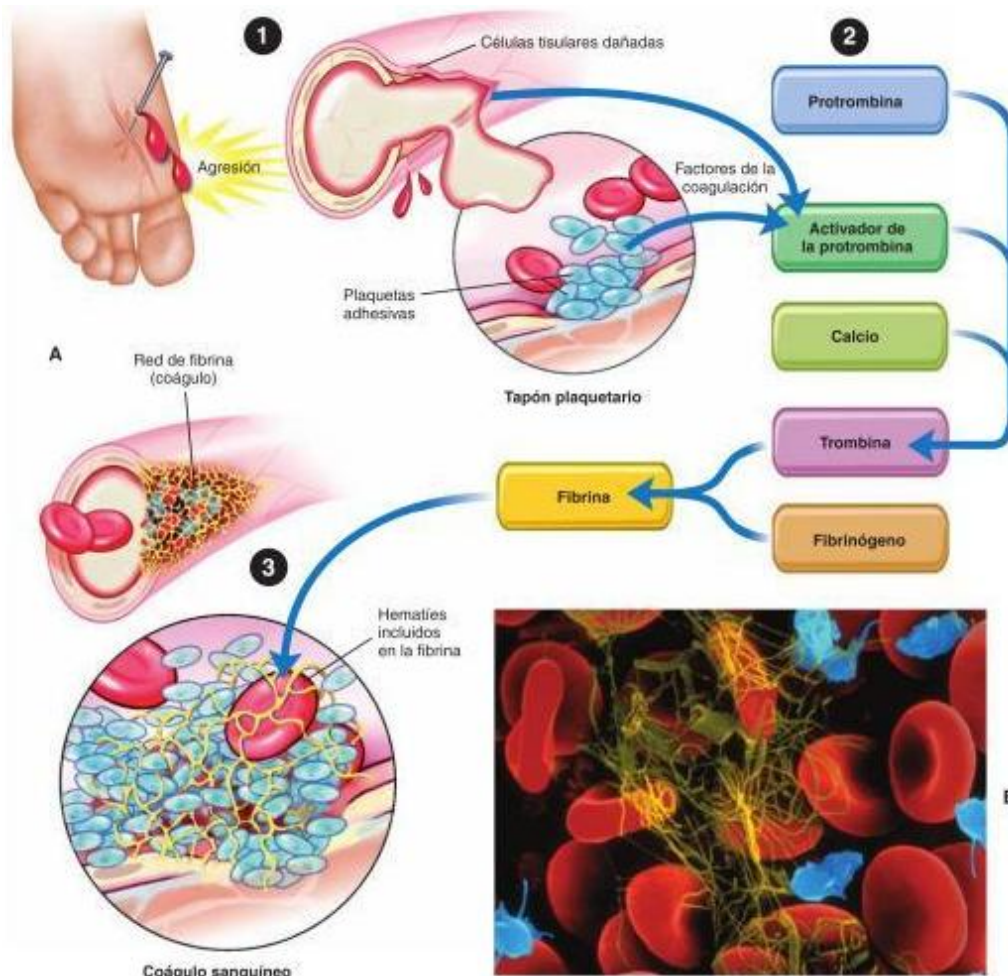


Fig. 7 COAGULACIÓN SANGUÍNEA.

Fuente: Thibodeau. Estructura y Función del Cuerpo Humano.

A) El mecanismo extremadamente complejo de la coagulación se puede dividir en tres pasos básicos: 1. liberación de factores de la coagulación por células tisulares lesionadas y por las plaquetas adheridas en el lugar de la lesión (que forman un tapón plaquetario temporal); 2) serie de reacciones químicas que culminan con la formación de trombina, y 3) formación de fibrina y atrapamiento de hematíes para formar un coágulo. **B)** Hematíes y leucocitos atrapados en la red de fibrina (amarillo) durante la formación del coágulo.

1.2.5.1 FACTORES

El proceso de coagulación implica toda una serie de reacciones enzimáticas encadenadas de tal forma que actúan como un alud o avalancha, amplificándose en cada paso: un par de moléculas iniciadoras activan un



número algo mayor de otras moléculas, las que a su vez activan un número aún mayor de otras moléculas, etc.¹

En esta serie de reacciones intervienen más de 12 proteínas, iones de Ca^{2+} y algunos fosfolípidos de membranas celulares.¹

A cada uno de estos compuestos participantes en la cascada de coagulación se les denomina "Factor" y comúnmente se lo designa por un número romano elegido de acuerdo al orden en que fueron descubiertos.¹

Siete de los factores de coagulación (precalicreína —factor V—, protrombina —Factor II—, proconvertina —factor VII—, factor antihemofílico beta —IX—, factor Stuart —X—, tromboplastina plasmática —XI— y factor Hageman —XII—) son zimógenos sintetizados en el hígado, esto es, proenzimas que normalmente no tienen una actividad catalítica importante, pero que pueden convertirse en enzimas activas cuando se hidrolizan determinadas uniones peptídicas de sus moléculas.⁹

Estas proenzimas, una vez recortadas, se convierten en proteasas de la familia de las serina proteasas; capaces de activar a las siguientes enzimas de la cascada.⁹

Una enzima activa "recorta" una porción de la siguiente proteína inactiva de la cascada, activándola.²

Algunos factores de coagulación requieren vitamina K para su síntesis en el hígado, entre ellos los factores II (protrombina), VII (proconvertina), IX (antihemofílico beta) y X (Stuart).²



FACTORES PLASMÁTICOS DE LA COAGULACIÓN			
FACTOR	NOMBRE	FUNCIÓN	VÍA
I	Fibrinógeno	CONVERTIDO EN FIBRINA. Se convierte en fibrina por acción de la trombina. La fibrina constituye la red que forma el coágulo.	Común
II	Protrombina	ENZIMA. Se convierte en trombina por la acción del factor X_a . La trombina cataliza la formación de fibrinógeno a partir de fibrina.	Común
III	Tromboplastina o factor tisular	COFACTOR. Se libera con el daño celular; participa junto con el factor VII_a en la activación del factor X por la vía extrínseca.	Extrínseca
IV	Ión Calcio	COFACTOR. Media la unión de los factores IX, X, VII y II a fosfolípidos de membrana.	Intrínseca, Extrínseca y Común
V	Proacelerina	COFACTOR. Potencia la acción de X_a sobre la protrombina.	Común
VII	Proconvertina	ENZIMA. Participa en la vía extrínseca, forma un complejo con los factores III y Ca^{2+} que activa al factor X.	Extrínseca
VIII	Factor antihemofílico (VIII:C)	COFACTOR. Indispensable para la acción del factor X (junto con el IX_a). Su ausencia provoca hemofilia A.	Intrínseca
	Factor Von Willebrand (VIII:R)	COFACTOR. Media la unión del factor VIII:C a plaquetas. Su ausencia causa la Enfermedad de Von Willebrand.	
IX	Factor Christmas	ENZIMA. Convertido en IX_a por el XI_a . El complejo IX_a -VII- Ca^{2+} activa al factor X. Su ausencia es la causa de la hemofilia B.	Intrínseca
X	Factor Stuart-Prower	ENZIMA. Activado por el complejo IX_a -VIII- Ca^{2+} en la vía intrínseca o por VII-III- Ca^{2+} en la extrínseca, es responsable de la hidrólisis de protrombina para formar trombina.	Común
XI	Tromboplastina plasmática o antecedente tromboplastínico de plasma	ENZIMA. Convertido en la proteasa XI_a por acción del factor XII_a ; XI_a activa al factor IX.	Intrínseca
XII	Factor Hageman	ENZIMA. Se activa en contacto con superficies extrañas por medio de calicreína asociada a quininógeno de alto peso molecular; convierte al factor XI en XI_a .	Intrínseca
XIII	Pretransglutaminidasa o factor Laili-Lorand	ENZIMA. Activado a XIII. Forma enlaces cruzados entre restos de lisina y glutamina contiguos de los filamentos de fibrina, estabilizándolos.	Intrínseca



1.2.5.2 CASCADA DE LA COAGULACIÓN

Constituye el tercer componente del proceso hemostático y contribuye principalmente a la trombosis.⁴

Consiste en una serie de conversiones de proenzimas inactivas en enzimas activadas que culminan en la formación de *trombina*. A continuación la trombina convierte la proteína plasmática soluble *fibrinógeno* en la proteína fibrosa insoluble *fibrina*.⁴

Cada reacción de esta vía da como resultado el ensamblado de un complejo compuesto de una *enzima* (factor de coagulación activado), un *sustrato* (proenzima de un factor de coagulación), y un *cofactor* (acelerador de la reacción). Estos componentes se ensamblan sobre un complejo fosfolípido y se mantienen unidos por iones calcio.⁴

1.2.5.2.1 ETAPAS DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN

La cascada de coagulación se divide para su estudio, clásicamente en tres vías: La vía intrínseca, la vía extrínseca y la vía común.⁷

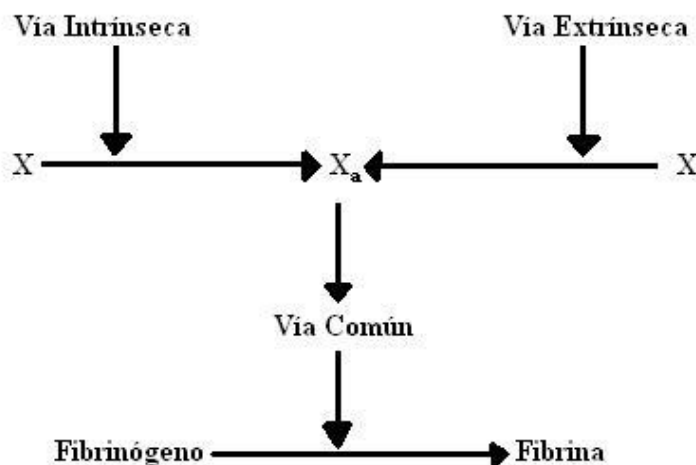


Fig. 8 MECANISMO BÁSICO DE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN.
Fuente: Stevens. Anatomía Patológica.

Las vías intrínseca y extrínseca son las vías de iniciación de la cascada, mientras que la vía común es hacia donde confluyen las otras dos desembocando en la conversión de fibrinógeno en fibrina.⁷

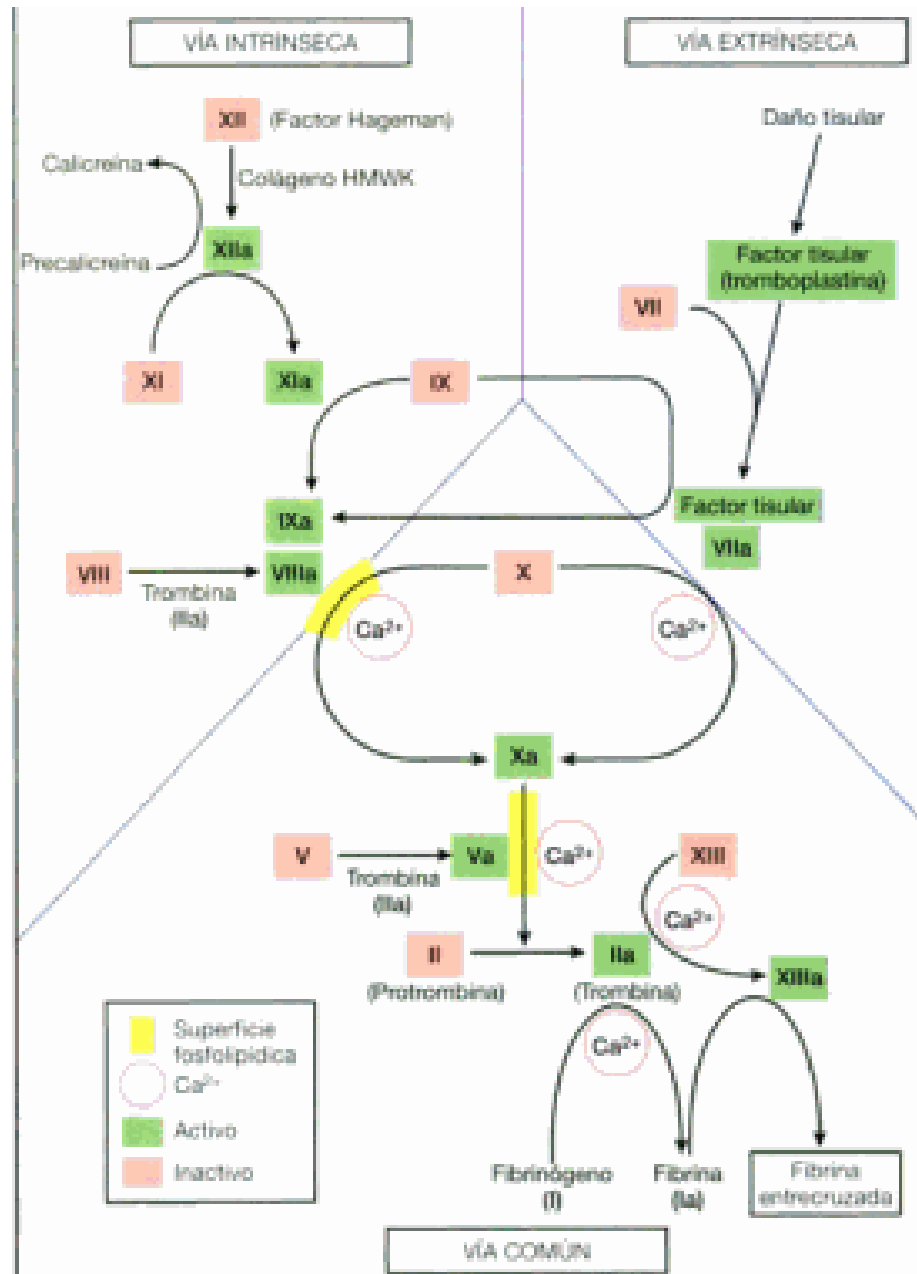


Figura 9. CASCADA DE LA COAGULACIÓN.
Fuente Robbins. Patología Humana



1.2.5.2.2 VÍA INTRÍNSECA

Recibe este nombre debido a que antiguamente se pensaba que la sangre era capaz de coagular "intrínsecamente" por esta vía sin necesidad de contar con la ayuda de factores externos. Actualmente se sabe que esto no es exactamente así.²

El proceso de coagulación en esta vía se desencadena cuando la sangre entra en contacto con una superficie "extraña", es decir, diferente al endotelio vascular.²

En el caso de una lesión vascular, la membrana basal del endotelio o las fibras colágenas del tejido conectivo, proporcionan el punto de iniciación.²

La coagulación se inicia mediante el contacto con glicoproteínas de superficie, como el colágeno o las proteasas como la calicreína, que actúa a través del factor XII (factor de Hageman). La activación del factor XI y la estimulación de la coagulación se producen sobre todo después de una lesión grave, por ejemplo un traumatismo.⁷

- a) La coagulación se inicia por un factor tisular, generando sobre la superficie de las células adyacentes a los vasos y expuestas tras la lesión de la pared vascular. El factor tisular y el factor VII activado activan el factor IX y también pueden activar directamente el factor X.⁷
- b) El factor IX activado y el factor VIII activado, junto con iones calcio, actúan sobre la superficie fosfolipídica de las plaquetas convirtiendo el factor X en su forma activa (Xa). El factor VIII tiene dos partes: un componente grande con actividad en la vía de la coagulación (VIII-C) y un componente implicado en la adherencia plaquetaria (VIII-vWF). Este actúa como cofactor mediante activación por la trombina.⁷



- c) El factor X activado forma un complejo sobre las superficies fosfolipídicas de las plaquetas con el factor V activado y los iones de calcio, para convertir la protrombina en trombina.⁷

- d) La fibrina formada inicialmente por la acción de la trombina es inestable y tiene que crearse enlaces cruzados por acción de la transglutaminasa, el factor XIII.⁷

1.2.5.2.3 VÍA EXTRÍNSECA

Recibió este nombre debido a que fue posible notar desde un primer momento que la iniciación de esta vía requería de factores ajenos a la sangre.⁷

La coagulación empieza con una sustancia generada en los tejidos lesionados, que se denomina factor tisular por interacción con el factor VII.⁷

1.2.5.2.4 VÍA COMÚN

Llegando al punto en que se activa el factor X, ambas vías confluyen en la llamada vía común.⁷

Una serie de pasos culminan en la génesis de fibrina con enlaces cruzados. Una proteasa fundamental de esta vía es la trombina, un factor importante que actúa en un asa de retroalimentación activando a una serie de cofactores y de proteasa presentes al principio del sistema, amplificando de este modo la cascada.⁷

La vía común termina con la conversión de fibrinógeno en fibrina, y el posterior entrecruzamiento de la misma estabilizando el coágulo.⁷



La vía común implica tres etapas:

- a) Formación de Trombina
- b) Formación de Fibrina
- c) Entrecruzamiento de la Fibrina

1.2.5.2.4.1. FORMACIÓN DE TROMBINA

La trombina (también llamada factor II_a) es una proteasa generada por la ruptura de la cadena proteica de la proenzima protrombina (factor II), una glicoproteína constituida por 582 aminoácidos y con 12 puentes disulfuro intracatenarios.⁷

La trombina se activa luego de que la proteasa X_a hidroliza dos uniones peptídicas de la protrombina. En segundo término produce la ruptura de un enlace entre una arginina y una isoleucina; sin embargo estos dos últimos fragmentos permanecen unidos por un puente disulfuro.⁷

La trombina es una serina-proteasa similar a la tripsina, pero mucho más selectiva. Ataca casi de manera exclusiva las uniones arginina con un aminoácido cargado positivamente en sus sustratos.⁷

La conversión de protrombina a trombina debida al factor X_a se acelera notablemente por la formación de un complejo con el factor V_a y Ca²⁺ sobre la superficie de las membranas plaquetarias (fosfolípidos de membrana).⁷

El factor X_a y la protrombina se adsorben sobre la membrana utilizando iones Ca²⁺ como puentes. El factor V_a se une a la protrombina acelerando la reacción.⁷



El factor V_a se produce por la acción de la trombina sobre el factor V en un claro ejemplo de una reacción que va acelerándose a medida que progresa (autoacelerada).⁷

1.2.5.2.4.2 FORMACIÓN DE FIBRINA

El fibrinógeno (factor I) es una glicoproteína compuesta por seis cadenas polipeptídicas: dos A-alfa, dos B-beta y dos gamma; unidas entre sí por puentes disulfuro.⁷

Se trata de una molécula alargada y simétrica formada por tres dominios globulares conectados por segmentos fibrilares.⁷

Cada mitad de la molécula se encuentra formada por tres cadenas (A-alfa, B-beta y gamma) que se enrollan en una triple hélice muy compacta en los sectores fibrilares. Los extremos amino de las seis cadenas se reúnen en el dominio globular central y los extremos N-terminales de las cadenas A-alfa y B-beta emergen como cabos libres del dominio globular central.⁷

Estas cadenas son muy ricas en aspartato y glutamato, además las cadenas B-beta poseen en esta región residuos tirosina-O-sulfato, con una alta tendencia a adquirir carga negativa contribuyen a formar una región central con una muy alta densidad de carga. Esta región electronegativa central es la responsable de la repulsión entre moléculas de fibrina que las mantiene en solución.⁷

La trombina ataca los enlaces arginina-glicina presentes en estos "cabos libres", separando cuatro péptidos; dos segmentos A de 18 aminoácidos cada uno (provenientes de las cadenas A-alfa), y dos segmentos B de 20 aminoácidos (provenientes de las cadenas B-beta). A estos péptidos se los suele denominar "fibrinopéptidos".⁷



El resto que queda de la molécula es un monómero de fibrina de composición $\alpha_2\beta_2\gamma_2$. Al eliminarse los fibinopéptidos desaparecen las fuerzas de repulsión intermoleculares con lo que los monómeros de fibrina tienden a agruparse espontáneamente formando asociaciones altamente ordenadas.⁷

Los monómeros se disponen uno a continuación del otro, cabeza con cabeza en forma de largas hebras. Estas hebras a su vez forman manojos, emparejándose con otras hebras de tal manera que la región central de los monómeros de fibrina de una se encuentra rodeada por las cabezas de los monómeros de fibrina de las otras.⁷

Este emparejamiento se hace posible gracias a interacciones de tipo electrostático y puente hidrógeno entre las regiones centrales de los monómeros de una y las cabezas globulares de otras.⁸

1.2.5.2.4.3 ENTRECruzamiento DE LA FIBRINA

Los haces paralelos de fibrina polimerizada forman una asociación laxa, que se encuentra en equilibrio con la forma monomérica de la molécula; por lo que sería imposible que cumplieran su papel de formar un coágulo estable sin reforzar esta estructura por medio de enlaces covalentes entre hebras vecinas.⁸

La formación de estos "puentes" covalentes intercatenarios es catalizada por la enzima transglutaminidasa (conocida también como factor XIII_a).⁸

La transglutaminidasa cataliza la formación de enlaces amida entre restos glutamina y lisina de hebras próximas entre sí. En la reacción se libera amoníaco en forma de ión amonio (NH_4^+).⁸

Esta enzima se forma a partir del factor XIII por acción de la trombina.⁸



1.2.5.3 REGULACIÓN Y MODULACIÓN DE LA CASCADA

Debido a que la cascada de coagulación consiste en una serie de reacciones que van amplificándose y acelerándose en cada paso, es lógico pensar que debe existir algún mecanismo de regulación; un "freno" a la reacción en cadena; ya que de progresar sin control en pocos minutos podría provocar un taponamiento masivo de los vasos sanguíneos (trombosis diseminada).⁴

Varios mecanismos intervienen en la regulación de la cascada de reacciones:

- El flujo sanguíneo normal, arrastra a los factores activados, diluyendo su acción e impidiéndoles acelerarse. Esta es una de las razones por las cuales cuando existe estasis del flujo sanguíneo se favorece la formación de trombos.⁴
- El hígado actúa como un filtro quitando de la sangre en circulación los factores activados e inactivándolos.⁴
- Existen además algunas proteasas que degradan específicamente a ciertos factores activados, y otras que ejercen acciones inhibitorias sobre factores activos.⁴

1.2.5.4. FIBRINÓLISIS

Después de que el coágulo se ha establecido, comienza la reparación de los tejidos afectados. Para hacer posible esto el coágulo es colonizado por células que formarán nuevos tejidos y en el proceso va siendo degradado.⁹



La degradación de la fibrina (fibrinólisis), componente mayoritaria del coágulo, es catalizada por la enzima plasmina, una serina proteasa que ataca las uniones peptídicas en la región triple hélice de los monómeros de fibrina.⁹

La plasmina se genera a partir del plasminógeno, un precursor inactivo; activándose tanto por la acción de factores intrínsecos (propios de la cascada de coagulación) como extrínsecos, el más importante de los cuales es producido por el endotelio vascular. Se le denomina "activador tisular del plasminógeno".⁹



CAPÍTULO II

TERAPÉUTICA ANTITROMBÓTICA

Son todos aquellos métodos que se emplean en la prevención y tratamiento de la trombosis. Varios enfoques pueden utilizarse, dependiendo del tipo de trombosis, su localización y condición clínica. Entre las diferentes modalidades terapéuticas que se disponen contra el fenómeno trombótico se encuentran:

- 1.- Drogas que evitan la formación de fibrina (Anticoagulantes).
- 2.- Drogas que interfieren en la función plaquetaria.
- 3.- Drogas que destruyen la malla de fibrina (trombolíticos).¹⁰⁻¹¹

2.1 FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Un anticoagulante es un medicamento que ayuda a evitar la formación de coágulos (coagulación de la sangre). Estos medicamentos impiden que se formen nuevos coágulos o que un coágulo que ya existe aumente de tamaño. Sin embargo, no disuelven un coágulo. Los anticoagulantes también se administran a ciertas personas que están en riesgo de tener coágulos, como aquellas que tienen válvulas cardíacas artificiales o fibrilación auricular.⁵

Los anticoagulantes son sustancias que realizan la función de retrasar el tiempo de coagulación de la sangre. Generalmente impiden que el hígado utilice la vitamina K que necesita para sintetizar alguno de los factores de la coagulación. Este es el motivo por el que los anticoagulantes se denominan también antivitaminas K.



Son medicamentos que se administran para evitar la formación de coágulos no deseados. No pueden disolver los coágulos ya formados, pero pueden impedir que se agranden y causen riesgos importantes.

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza química relacionados por su efecto biológico. Se pueden dividir en:

Anticoagulantes de acción directa: aquellos que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación. Ejemplos: inhibidores directos de trombina (hirudina, argatroban).⁵

Anticoagulantes de acción indirecta: aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Ejemplos: inhibidores mediados por antitrombina III (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, danaparoides sódico); inhibidores de la síntesis de factores de coagulación (derivados del dicumarol).⁵

Pueden administrarse por vía parenteral (subcutánea o endovenosa) para inducir un estado hipocoagulante en forma rápida, y los más utilizados son las heparinas; o administrar por vía oral (Anticoagulantes orales (ACO)) son un grupo de medicamentos que deben su denominación genérica a la excelente biodisponibilidad que tienen cuando se administran por vía oral. Los más utilizados son la warfarina y el acenocumarol, ambos derivados del dicumarol.⁵

El grupo de personas en las que está indicado un tratamiento con anticoagulantes es cada vez más amplio, aunque se puede simplificar diciendo que está indicado en aquellas personas en las que existe algún



riesgo de sufrir una trombosis y/o una embolia, la hayan tenido anteriormente o no. Se establecen los siguientes subgrupos:

- Portadores de prótesis valvulares cardíacas, especialmente las mecánicas.
- Personas con lesiones en las válvulas del corazón.
- Con hipertrofia cardíaca (dilatación del corazón).
- Que han padecido trombosis.
- Con Fibrilación Auricular
- Infarto agudo de miocardio
- Historias previas de embolismo
- Con defectos congénitos en la sangre

2.2 FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Las plaquetas establecen el tapón hemostático inicial en sitios de lesión vascular, también participan en trombosis patológica que da inicio al infarto al miocardio, apoplejía y trombosis vasculares periféricas y durante los últimos años se han creado inhibidores potentes de la función plaquetaria.¹²

Estos fármacos actúan por medio de mecanismos separados; así, en combinación sus efectos son aditivos o incluso sinérgicos, inhiben o alteran la función plaquetaria, para el tratamiento y prevención del fenómeno trombótico, principalmente de tipo arterial.¹⁰ El tratamiento antiplaquetario como lo indican los reportes reduce la mortalidad debido a enfermedad vascular en un 15% y reduce las complicaciones en un 30%.¹²

Los inhibidores de la agregación de las plaquetas reducen la formación o la actividad de los mediadores químicos que promueven dicho proceso. Tales sustancias son útiles para prevenir y tratar padecimientos cardiovasculares de tipo obstructivo, además de mantener la permeabilidad arterial.¹³



También sirven como tratamiento complementario de los esquemas trombolíticos utilizados en el infarto del miocardio.¹³

Los fármacos más utilizados son: Ácido Acetilsalicílico, Clopidogrel, Abciximab, Tirofibán, Dipiridamol, Epoprostenol, Ticlopidina.⁵

El grupo de personas en las que está indicado un tratamiento con antiagregantes plaquetarios es en aquellas personas en las que existe algún riesgo de sufrir una trombosis y/o una embolia, la hayan tenido anteriormente o no, así como en:

- Infarto agudo de miocardio
- Angina de Pecho
- Accidentes Isquémicos Transitorios Cerebrales
- Síndromes Coronarios
- Personas con lesiones en las válvulas del corazón.¹³

2.3 FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

La fibrinólisis es el mecanismo fisiológico por medio del cual el organismo se encarga de degradar los coágulos de sangre y mantener permeables los vasos sanguíneos.¹⁴

La reducción de la actividad fibrinolítica con inhibidores fibrinolíticos es importante en el caso de cirugías a fin de controlar la pérdida de sangre. El tratamiento con este tipo de fármacos es aun más indicado en aquellos pacientes que tienen algún trastorno en el proceso de la coagulación como en el caso de aquellos que reciben terapia antitrombótica.¹⁴



La utilidad de los inhibidores del sistema fibrinolítico se basa en estudios que han demostrado un aumento en la actividad fibrinolítica del plasma, mucosa bucal y otros tejidos.¹⁴

El tratamiento con este tipo de medicamentos empezó hace varias décadas. Estos fármacos incluyen la aprotinina de producción natural, el derivado sintético del aminoácido lisina, el ácido epsilon aminocaproico y el más potente el ácido tranexámico cuyos mecanismo de acción consisten en unirse al sitio de fijación de la lisina de manera reversible, disminuyendo por ende la afinidad del plasminógeno para unirse a la fibrina lo que evita su degradación, la aprotinina, por su parte, inactiva a la plasmita libre, tanto ésta como los análogos de la lisina reducen la fibrinólisis aunque usan mecanismos distintos.¹⁴

Clínicamente se utilizan varios fibrinolíticos (trombolíticos), como la Estreptocinasa, Alteplasa, Duteplasa y Reteplasa.⁵

Su utilidad en cirugía bucal comienza a partir de los estudios de Björlin el cual inicio en la década de los 60 sus estudios sobre la fibrinólisis de la cavidad bucal. Él consideraba que la fibrinólisis local en los alvéolos dentales como una causa probable de hemorragia después de una extracción dental.¹⁵



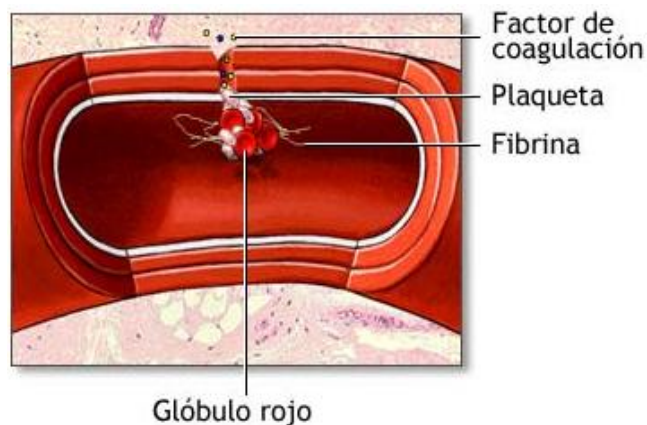
CAPÍTULO III

ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON INDICACIONES DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA

3.1 COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Es un trastorno grave en el cual las proteínas que controlan la coagulación de la sangre se vuelven anormalmente activas.⁴

Es una enfermedad caracterizada por la producción de una excesiva cantidad de diminutos coágulos intravasculares, con componentes microcirculatorios defectuosos y disfunción endotelial, los cuales causan trombos en los pequeños vasos sanguíneos, consumiendo los componentes de la cascada de la coagulación y las plaquetas. Al agotarse los factores de la coagulación es frecuente ver episodios hemorrágicos significativos. La CID evoluciona repentinamente y tiene un curso grave. Tres grupos de pacientes tienen los mayores riesgos de CID: pacientes obstétricos, pacientes con infecciones bacterianas graves y pacientes con ciertas neoplasias.¹⁶



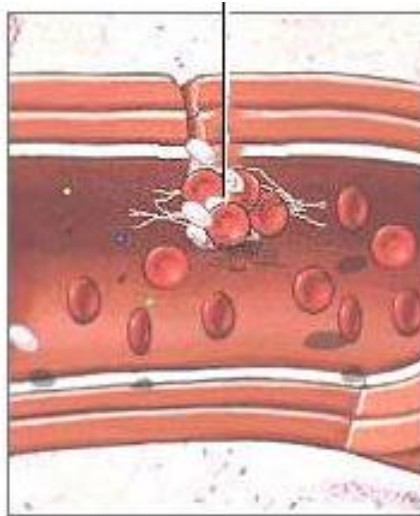
ADAM.

Fig. 10 FORMACIÓN DE COÁGULOS SANGUÍNEOS
Fuente: Health Illustrated Encyclopedia de A.D.A.M.
<http://www.adam.com/HealthSolutions>



La CID se le conoce comúnmente como "enfermedad de consumo" o "coagulopatía de consumo" precisamente porque las proteínas que controlan la cascada de la coagulación están hiperactivas hasta el punto de agotarse. Clínicamente, es una enfermedad trombohemorrágica, es decir, se pueden observar tanto eventos trombóticos como hemorrágicos en el mismo paciente.¹⁶

Normalmente, cuando hay una lesión, ciertas proteínas se activan y viajan al sitio de la lesión para ayudar a detener el sangrado. Sin embargo, en las personas con coagulación intravascular diseminada, estas proteínas se vuelven anormalmente activas.¹⁶



ADAM.

Fig. 11 COÁGULO DE SANGRE EN EL VASO SANGUÍNEO

Fuente: Health Illustrated Encyclopedia de A.D.A.M.

<http://www.adam.com/HealthSolutions>

Se forman pequeños coágulos de sangre dentro de los vasos sanguíneos. Algunos de estos coágulos pueden taponar los vasos y cortar el suministro de sangre a diversos órganos, como el hígado o el riñón, los cuales luego



dejarán de funcionar. Con el tiempo, las proteínas de la coagulación se "agotan". Cuando esto sucede, la persona está entonces en riesgo de sangrado serio incluso a raíz de una lesión menor.¹⁶

Un gran espectro de condiciones puede ocasionar o desencadenar CID. Entre las más frecuentes se encuentran:

- Sepsis
- Trauma
- Accidentes obstétricos: Embolia de líquido amniótico, placenta previa, retención de feto muerto, eclampsia, aborto.
- Hemólisis microangiopática: púrpura trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico.
- Infecciones virales
- Neoplasias: enfermedades mieloproliferativas, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata.
- Quemaduras¹⁷

La CID es una emergencia médica y debe ser diagnosticada y tratada sin postergar. Una combinación de pruebas de laboratorio pueden ayudar al diagnóstico una vez el razonamiento clínico evidencia el potencial de CID:

- Disminución rápida y progresiva del recuento plaquetario ($<100,000/\text{mm}^3$).
- Prolongación de los tiempos de coagulación (PT, PTT)
- Productos de degradación de la fibrina positivo (Dímero-D $>500 \mu\text{g/L}$).
- Proteína C disminuida.¹⁷

El tratamiento consiste en anticoagulantes y transfusiones sanguíneas.¹⁷



3.1 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El término infarto agudo de miocardio, frecuentemente abreviado como IAM IMA, conocido en el uso coloquial como ataque al corazón, ataque cardíaco o infarto, hace referencia a un riego sanguíneo insuficiente, con daño tisular, en una parte del corazón ("agudo" significa súbito, "mio" músculo y "cardio" corazón), producido por una obstrucción en una de las arterias coronarias, frecuentemente por ruptura de una placa de ateroma vulnerable. La isquemia o suministro deficiente de oxígeno que resulta de tal obstrucción produce la angina de pecho, que si se recanaliza precozmente no produce muerte del tejido cardíaco, mientras que si se mantiene esta anoxia se produce la lesión del miocardio y finalmente la necrosis; es decir, el infarto.¹⁸

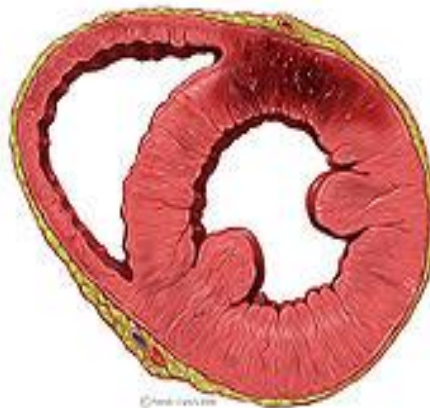


Fig. 12 REPRESENTACIÓN DE UN INFARTO DE LA PARED ANTERIOR DEL CORAZÓN
Fuente: Patrick J. Lynch, Medical Illustrator

Los principales riesgos que predisponen a un infarto son la aterosclerosis u otra enfermedad de las coronarias, antecedentes de angina de pecho, de un infarto anterior o de trastornos del ritmo cardíaco, así como la edad, principalmente en hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años. Ciertos hábitos modificables como el tabaquismo, consumo excesivo

de bebidas alcohólicas, la obesidad y niveles altos de estrés también contribuyen significativamente a un mayor riesgo de tener un infarto.¹⁸

Un infarto de miocardio es una urgencia médica por definición y se debe buscar atención médica inmediata. Las demoras son un error grave que se cobra miles de vidas cada año. El pronóstico vital de un paciente con infarto depende de la extensión del mismo (es decir, la cantidad de músculo cardíaco perdido como consecuencia de la falta de irrigación sanguínea) y la rapidez de la atención recibida.¹⁸

Es la causa más frecuente, pero no la única, de muerte súbita cardíaca, mediante las referidas arritmias. El cuadro es de un paro cardíaco. Sin embargo, en la mayor parte de los casos hay actividad eléctrica en el corazón, cuyo paro que puede revertirse con una desfibrilación precoz.¹⁸

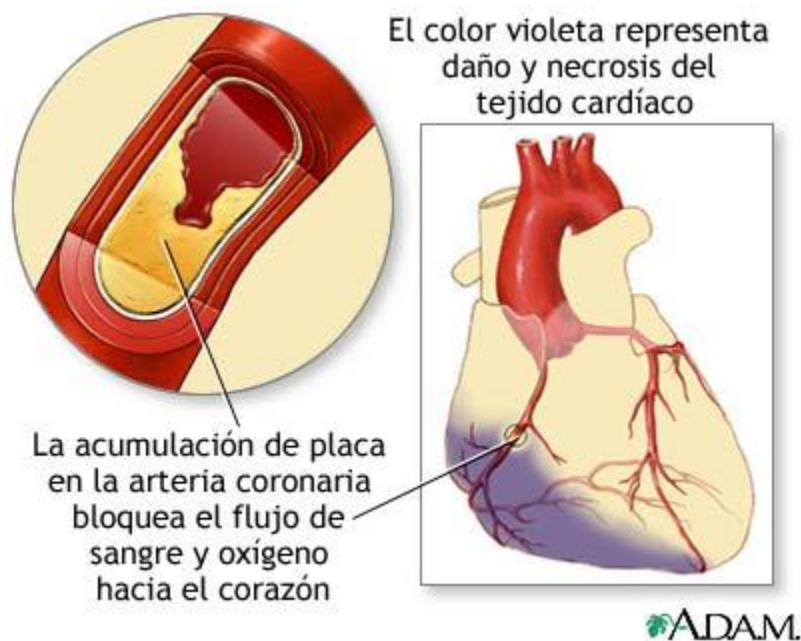


Fig. 13 INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO
Fuente: Health Illustrated Encyclopedia de A.D.A.M.
<http://www.adam.com/HealthSolutions>



Infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca son términos diferentes. En la insuficiencia cardíaca existe un trastorno del bombeo sanguíneo, lo cual, en ciertos casos, puede ser el resultado de un infarto. Si la insuficiencia cardíaca se produce de forma súbita, en el infarto extenso, puede llevar a un edema agudo de pulmón con una intensa disnea o ahogo del paciente.¹⁸

Los síntomas clásicos de un infarto agudo de miocardio incluyen dolor de pecho opresivo que puede irradiarse a los hombros y cuello, dificultad respiratoria, vómitos, náuseas, palpitaciones, sudoración y ansiedad.¹⁸

La atención al paciente que presenta un cuadro sugestivo de ser un infarto debe ser prioritaria, incluye oxigenoterapia, aspirina y gliceril trinitrato (nitroglicerina). El alivio del dolor es primordial, ya que el dolor aumenta la ansiedad y la actividad del sistema nervioso autónomo, provocando aumento del trabajo y demanda de oxígeno por parte del corazón.¹⁸

El infarto agudo de miocardio se ve en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, suele estar precedido por antecedentes de angina inestable, denominación que reciben los episodios de dolor torácico que se hacen más frecuentes, más duraderos, que aparecen con esfuerzos menores que en la evolución previa o que no ceden con la medicación habitual.¹⁸

El miocardio, o músculo del corazón, sufre un infarto cuando existe una enfermedad coronaria avanzada, en general esto se produce cuando una placa de ateroma que se encuentra en el interior de una arteria coronaria se ulcera o se rompe, causando una obstrucción aguda de ese vaso.¹⁶

La corona de vasos sanguíneos que llevan oxígeno y nutrientes al propio músculo cardíaco (*arterias coronarias*) puede desarrollar placas de ateroma, lo que compromete en mayor o menor grado el flujo de oxígeno y nutrientes al propio corazón, con efectos que varían desde una angina de pecho



(cuando la interrupción del flujo de sangre al corazón es temporal) a un infarto de miocardio (cuando es permanente e irreversible).¹⁶

La presencia de arteriosclerosis en un vaso sanguíneo hace que en dicho vaso existan estrechamientos y que en ellos se desarrolle más fácilmente un trombo: un coágulo de plaquetas, proteínas de la coagulación y desechos celulares que acaba taponando el vaso. Una embolia es un trombo que ha viajado por la sangre hasta llegar a un vaso pequeño donde se enclava como un émbolo. Trombosis y embolia son, pues, términos equivalentes.¹⁶

Para aumentar la perfusión sanguínea de la zonas de pre-infarto, pueden administrarse gentes trombolíticos a los pacientes con menos de 4 horas de evolución de dolor torácico.¹⁶

La administración de antiagregantes plaquetarios, medicamentos que impiden la agregación plaquetaria en la formación del trombo (ácido acetilsalicílico en dosis de 100-300 mg) constituye una práctica habitual después del IAM. Se ha demostrado que la prescripción del AAS a pacientes con angina de pecho inestable disminuye la incidencia de muerte e IAM.¹⁶

3.3 TROMBOSIS

La trombosis es un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo y uno de los causantes de un infarto agudo del miocardio (IAM). También se denomina así al propio proceso patológico, en el cual, un agregado de plaquetas o fibrina ocluye un vaso sanguíneo.⁷

Las causas son: alteración en los vasos sanguíneos; (arteriosclerosis, ruptura traumática) y alteración en los factores de la coagulación; (trombina, protrombina).⁷



Las trombosis pueden clasificarse según el nivel de oclusión que alcanzan y el lugar en el que se originan.⁷

Según el grado de oclusión, podemos diferenciar entre trombos ocluyentes y murales. Los primeros son aquellos en los que el vaso queda completamente obstruido por la afección, mientras que en los murales, el resultado es una obstrucción parcial.⁷

Dependiendo de la ubicación, las trombosis se clasifican según tres tipos: por precipitación, hialina o por coagulación.

- Trombosis por precipitación: producida principalmente en arterias o el corazón, se deben principalmente al desprendimiento de plaquetas. Son principalmente de carácter mural.

- Trombosis hialina: producida en vénulas o capilares. Suelen ser provocadas por el desprendimiento de plaquetas y fibrinas.

- Trombosis por coagulación: producida en las venas suelen ser de naturaleza oclusiva y deberse a una mezcla de plaquetas y fibrinas, apareciendo estas últimas en una mayor proporción que las primeras.⁷

Esta situación es de extrema gravedad, pues el territorio más allá del trombo deja de recibir irrigación sanguínea, produciéndose inicialmente isquemia y luego muerte de las estructuras. Se puede producir la parálisis de los músculos si se encuentran en El trombo que se ubica en una vena. Dependiendo de la ubicación de la vena estas trombosis pueden ser graves (trombosis del seno cavernoso), de mediana gravedad (trombosis venosa profunda) o leves tromboflebitis superficial.¹⁸

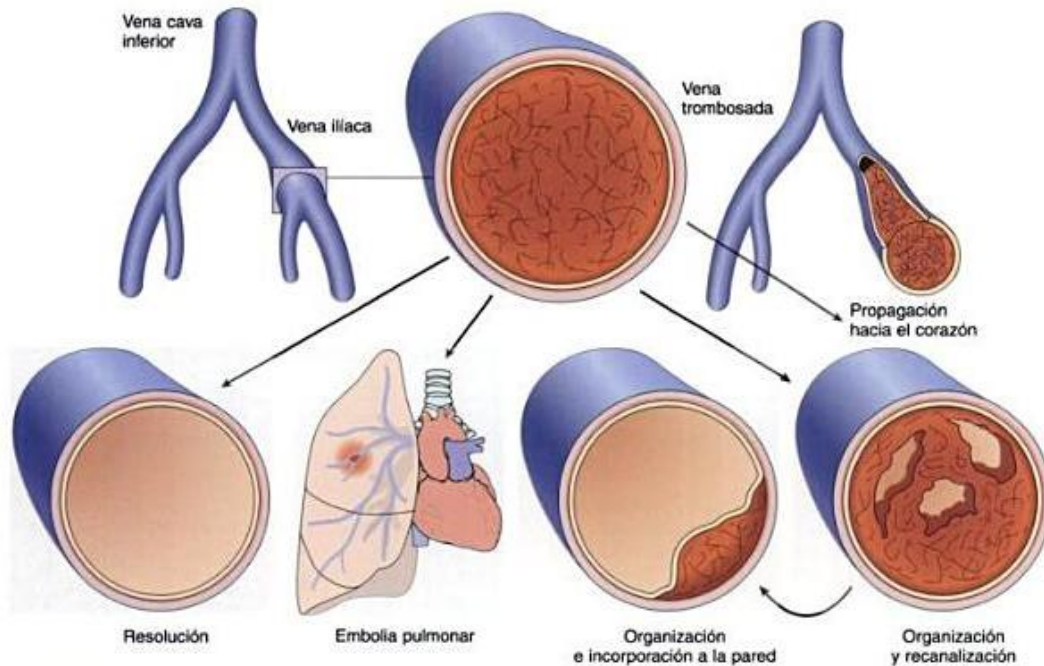


Fig. 14 EVOLUCIÓN POSIBLE DE LA TROMBOSIS VENOSA
Fuente: Robbins y Cotran. Patología Humana.

3.4 VÁLVULAS PROTÉSICAS

La sustitución de válvulas cardíacas dañadas por prótesis se ha convertido ahora en una forma de terapia común y con frecuencia salvadora. Las válvulas artificiales son de dos categorías principales: 1) prótesis mecánicas, que usan diferentes tipos de ocluidores rígidos móviles, compuestos de biomateriales no fisiológicos, como los tipos de bola en jaula, disco basculante o colgajo semicircular con charnela, y 2) válvulas tisulares, usualmente bioprótesis consistentes en tejido animal sometido a tratamiento químico, en particular tejido valvular aórtico porcino conservado en una solución diluida de glutaraldehído y después montado en un bastidor protésico. Las válvulas tisulares son flexibles y funcionan de modo similar a las válvulas semilunares naturales.¹⁹

Alrededor del 60% de los receptores de válvulas protésicas desarrollan algún problema serio relacionado con la prótesis dentro de los 10 años siguientes después e la operación. ¹⁹

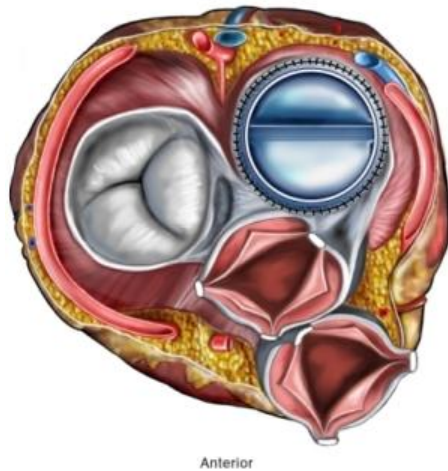


Fig. 15 VÁLVULA PROTÉSICA
Fuente: Health Illustrated
Encyclopedia de A.D.A.M.
<http://www.adam.com/HealthSolutions>

Aunque la frecuencia de acontecimientos totales relacionados con la válvula protésica es similar en todos los tipos, la naturaleza de esas complicaciones difiere de los distintos tipos de trombosis/ tromboembolia, hemorragia relacionada con anticoagulación, endocarditis de la válvula protésica, deterioro estructural (intrínseco), desgaste, fracturas, fugas, desgarramiento de la cúspides, calcificación o disfunción no estructural como tejido de granulación, sutura, atrapamiento tisular, fuga paravalvular, desproporción, anemia hemolítica, ruido. ¹⁹

Después del reemplazo de una válvula cardíaca, se usan con frecuencia anticoagulantes orales (que disminuyen la viscosidad de la sangre) o antiagregantes plaquetarios, para evitar que se formen coágulos sanguíneos en la válvula. Estos coágulos sanguíneos pueden obstruir el flujo sanguíneo a través de la válvula o desprenderse y provocar un accidente cerebrovascular. ¹⁸

3.5 ANGINA DE PECHO

La angina de pecho, también conocida como angor o angor pectoris, es un dolor, generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal, ocasionado por insuficiente aporte de sangre (oxígeno) a las células del músculo del corazón. Por lo general esa reducción en el aporte de oxígeno al corazón es causada por una obstrucción o un espasmo de las arterias coronarias, es decir, de los vasos sanguíneos que aportan la irrigación al corazón. El término proviene del griego *ankhon*, estrangular y del latín *pectus*, pecho, por lo que bien se puede traducir como un *sentimiento estrangulante en el pecho*.⁷

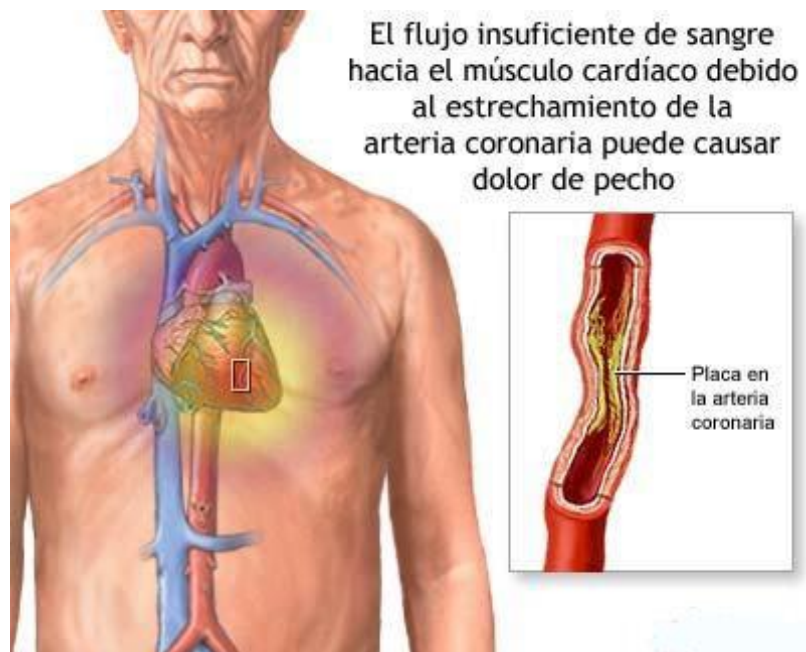


Fig. 16 ANGINA DE PECHO
Fuente: Health Illustrated Encyclopedia de A.D.A.M.
<http://www.adam.com/HealthSolutions>

Con frecuencia se asocia a la angina de pecho con un riesgo elevado de futuros eventos cardiovasculares fatales. Aunque un infarto agudo de miocardio puede ocurrir sin dolor, el dolor de pecho opresivo de aparición



repentina y que dura más de 15 minutos debe requerir atención médica calificada de urgencia para descartar un infarto.⁷

La angina de pecho es una molestia o dolor que ocurre por lo que en medicina se denomina como isquemia miocárdica, también llamada isquemia cardiaca, que se produce cuando las demandas de oxígeno miocárdicas (es decir, del músculo cardíaco), superan al aporte, lo que conlleva una deficiencia de sangre y oxígeno en el miocardio. Suele tener por causa una obstrucción (arterioesclerosis) o un espasmo de las arterias coronarias.¹⁸

De acuerdo al comportamiento de la placa de ateroma, la afección pasa por diversos estados, a saber:

- Angor de reciente comienzo. Entendiendo como tal a la que ha aparecido en los últimos 30 días. Se corresponde con el crecimiento de una placa de ateroma que ha obstruido alrededor del 50% de la luz arterial.
- Angina estable. Es aquella que apareció hace más de 30 días y no ha tenido cambios en su evolución. De acuerdo al esfuerzo que sea posible realizar sin desencadenar la aparición del angor, se distinguen cuatro grados:
 - I) El dolor aparece ante esfuerzos extraordinarios, no limitando la actividad física habitual.
 - II) El dolor aparece ante esfuerzos moderados y limita levemente la actividad cotidiana.
 - III) El dolor aparece ante pequeños esfuerzos y limita severamente la actividad cotidiana.
 - IV) El dolor aparece ante esfuerzos mínimos y ocasionalmente en reposo, con severa limitación de la actividad cotidiana
- Angina inestable. Es aquella que ha variado su patrón habitual, haciéndose más frecuente o apareciendo con esfuerzos menores.



Generalmente se produce como manifestación de un *accidente de placa*, es decir que la placa de ateroma se ulceró o se rompió, vertiendo su contenido en la luz de la arteria comprometida o desencadenando la formación de un trombo por el estímulo a la agregación plaquetaria. Su evolución habitual es hacia el infarto agudo de miocardio si no es prontamente tratada.¹⁸

Los objetivos principales en el tratamiento de la angina de pecho son el alivio de los síntomas, la disminución en el progreso de la enfermedad y la reducción del riesgo de futuros trastornos como el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita cardíaca.¹⁸

En teoría, el desbalance entre el aporte de oxígeno y la demanda del miocardio pudiera verse corregido al disminuir la demanda o al aumentar el aporte, es decir, aumentar el flujo sanguíneo por las arterias coronarias. Las tres drogas usadas para la angina—los bloqueadores de los canales de calcio, los nitratos orgánicos y los beta bloqueadores—disminuyen los requerimientos de oxígeno por el miocardio al disminuir los determinantes de la demanda de oxígeno, como son la frecuencia cardíaca, el volumen ventricular, la presión sanguínea y la contractilidad del miocardio.¹⁸

Una aspirina (75 mg a 100 mg) cada día ha sido de beneficio para pacientes con angina estable quienes no tienen contraindicaciones de su uso. Los bloqueadores beta, como el carvedilol, propranolol y el atenolol han acumulado numerosas evidencias de sus beneficios en reducir la morbilidad, es decir, menos síntomas y discapacidades, así como la tasa bruta de mortalidad o la extensión de la vida del paciente afectado. Los medicamentos derivados de la nitroglicerina se usan para el alivio sintomático de la angina. Los bloqueantes de los canales de calcio, como la nifedipina, amlodipina, mononitrato de isosorbide y el nicorandil son vasodilatadores comúnmente usados en la angina estable crónica. Los inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina son vasodilatadores que también traen beneficios sintomáticos.¹⁸

3.6 FIBRILACIÓN ATRIAL

La fibrilación atrial es un ritmo cardíaco anormal. El sistema eléctrico del corazón normalmente envía señales predecibles espaciadas regularmente, para indicarle al músculo cardíaco que se contraiga o que palpite.⁷

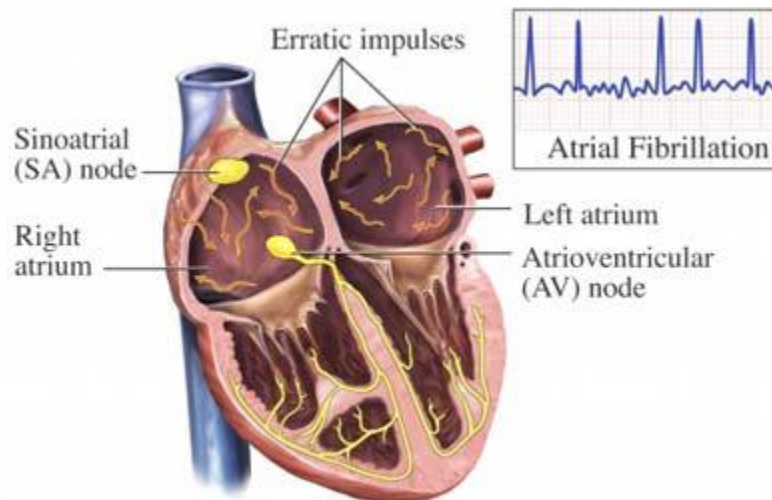


Fig. 17 FIBRILACIÓN ATRIAL
Fuente: Health Library
<http://www.healthlibrary.epnet.com>

El corazón tiene dos cámaras superiores, llamadas aurículas (atrio), y dos inferiores, llamadas ventrículos. Cada señal comienza en el lado de las aurículas y viaja al resto del corazón, En la fibrilación atrial, las señales eléctricas provenientes de las aurículas son rápidas e irregulares. El atrio tiembla, en vez de contraerse. Algunas señales no llegan a los ventrículos, por lo que estos continúan bombeando, usualmente de manera irregular y acelerada. Este ritmo descoordinado puede reducir la eficacia del corazón



para bombear sangre hacia el cuerpo. La sangre acumulada en la cámara del corazón puede formar coágulos. Estos coágulos pueden desprenderse, llegar al cerebro y causar una apoplejía. ¹⁸

Un factor de riesgo es aquello que incrementa su probabilidad de contraer una enfermedad o condición.

- Enfermedades cardiovasculares:
 - Hipertensión
 - Enfermedad de las arterias coronarias
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Infarto de miocardio
 - Enfermedad de válvulas cardíacas
 - Endocarditis (infección de una válvula del corazón)
 - Cardiomiopatía (enfermedad de los músculos cardíacos)
 - Enfermedad cardíaca congénita
 - Episodio anterior de fibrilación atrial
- Enfermedades pulmonares:
 - Enfisema
 - Asma
 - Coágulos sanguíneos en los pulmones
- Edad: 55 años o mayor
- Tabaquismo
- Afecciones médicas crónicas:
 - Tiroides hiperactivas
 - Diabetes
- Ingesta excesiva de alcohol
- Uso de estimulantes, incluyendo la cafeína
- Sexo masculino
- Someterse a anestesia general
- Estrés, ya sea emocional o físico



Los síntomas pueden ir de medio a severos, dependiendo del funcionamiento de su corazón y de su estado general de salud. Algunas personas pueden no presentar ningún síntoma. Los síntomas incluyen:

- Pulso o latidos irregulares o acelerados
- Creciente sensibilidad en el pecho
- Palpitación o sensación de presión en el pecho
- Mareo, sensación de desvanecimiento, delirios
- Sudor
- Dolor o presión en el pecho
- Falta de aire
- Fatiga o debilidad
- Intolerancia al ejercicio

Los objetivos del tratamiento son:

- Restaurar un ritmo regular, si es posible
- Mantener el índice cardiaco lo más normal posible
- Prevenir la formación de coágulos sanguíneos¹⁸

Medicamentos para reducir y regular el ritmo cardiaco, como: Verapamil, Diltiazem, Propranolol, Quinidina, Procainamida y otros medicamentos antiarrítmicos y para prevenir la formación de coágulos, llamados anticoagulantes o adelgazadores de sangre, como: Aspirina y Warfarina.¹⁸

3.7 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Un accidente cerebrovascular (ACV o ACVA), ictus cerebral, apoplejía (del griego ἀποπληξία, /apoplēxia/: suceso repentino con pérdida de la conciencia), golpe o ictus apoplético o ataque cerebral es un tipo de enfermedad cerebrovascular, caracterizada por una brusca interrupción del



flujo sanguíneo al cerebro y que origina una serie de síntomas variables en función del área cerebral afectada.²⁰

Lo que diferencia el ACV de otros conceptos similares es la consideración de ser un episodio agudo y la afectación de las funciones del sistema nervioso central.²¹

Según su etiología, un ACV tiene dos variantes, isquémicos y hemorrágicos. El cuadro clínico es variado y depende del área encefálica afectada.²⁰

ACV isquémico:

Un ACV isquémico, también se llama infarto cerebral, se debe a la oclusión de alguna de las arterias que irrigan la masa encefálica, generalmente por arterioesclerosis o bien por un émbolo (embolia cerebral) que procede de otra localización, fundamentalmente el corazón u otras arterias (como la bifurcación de la carótidas o del arco aórtico). La isquemia de las células cerebrales puede venir producida por los siguientes mecanismos y procesos:

1. De origen vascular: Estenosis de las arterias por vasoconstricción reactiva a multitud de procesos ("vasoespasmismo cerebral"). Con frecuencia se debe a una disminución del gasto cardíaco o de la tensión arterial produciendo una estenosis y su consecuente bajo flujo cerebral.
2. De origen intravascular
 1. Aterotrombótico : Se forma un coágulo en una de las arterias que irrigan el cerebro, provocando la isquemia. Este fenómeno se ve favorecido por la presencia de placas de arteriosclerosis en las arterias cerebrales.
 2. Embólico: El émbolo puede ser consecuencia de un coágulo formado en una vena de otra parte del cuerpo y que, tras



desprenderse total o parcialmente, viaja hacia el cerebro a través del torrente sanguíneo, o bien otro material llegado al torrente circulatorio por diferentes motivos: fracturas (*embolismo graso*), tumores (*embolismo metastásico*), fármacos o incluso una burbuja de aire. Al llegar a las pequeñas arterias cerebrales el émbolo queda encallado cuando su tamaño supera el calibre de las mismas, dando lugar al fenómeno isquémico.

3. De origen extravascular

1. Estenosis por fenómenos compresivos sobre la pared vascular: Abscesos, quistes, tumores, etc.²⁰

ACV hemorrágico

También se denominan hemorragia cerebral o apoplejía y se deben a la ruptura de un vaso sanguíneo encefálico debido a un pico hipertensivo o a un aneurisma congénito.

La hemorragia conduce al ACV por dos mecanismos. Por una parte, priva de riego al área cerebral dependiente de esa arteria, pero por otra parte la sangre extravasada ejerce compresión sobre las estructuras cerebrales, incluidos otros vasos sanguíneos, lo que aumenta el área afectada. Ulteriormente, debido a las diferencias de presión osmótica, el hematoma producido atrae líquido plasmático con lo que aumenta nuevamente el efecto compresivo local. Es por este mecanismo por lo que la valoración de la gravedad y el pronóstico de una hemorragia cerebral se demora 24 a 48 horas hasta la total definición el área afectada. Las causas más frecuentes de hemorragia cerebral son la hipertensión arterial y los aneurismas cerebrales.²⁰

Los síntomas de un accidente cerebrovascular son muy variados en función del área cerebral afectada. Desde síntomas puramente sensoriales a los puramente motores, pasando por los síntomas sensitivomotores. Los más frecuentemente diagnosticados son los siguientes:

- Pérdida de fuerza en un brazo o una pierna, o parálisis en la cara.
- Dificultad para expresarse, entender lo que se le dice o lenguaje ininteligible.
- Dificultad al caminar, pérdida de equilibrio o de coordinación.
- Dolor de cabeza brusco, intenso e inusual, casi siempre acompañado de otros síntomas.
- Pérdida de la visión en uno o ambos ojos.²¹

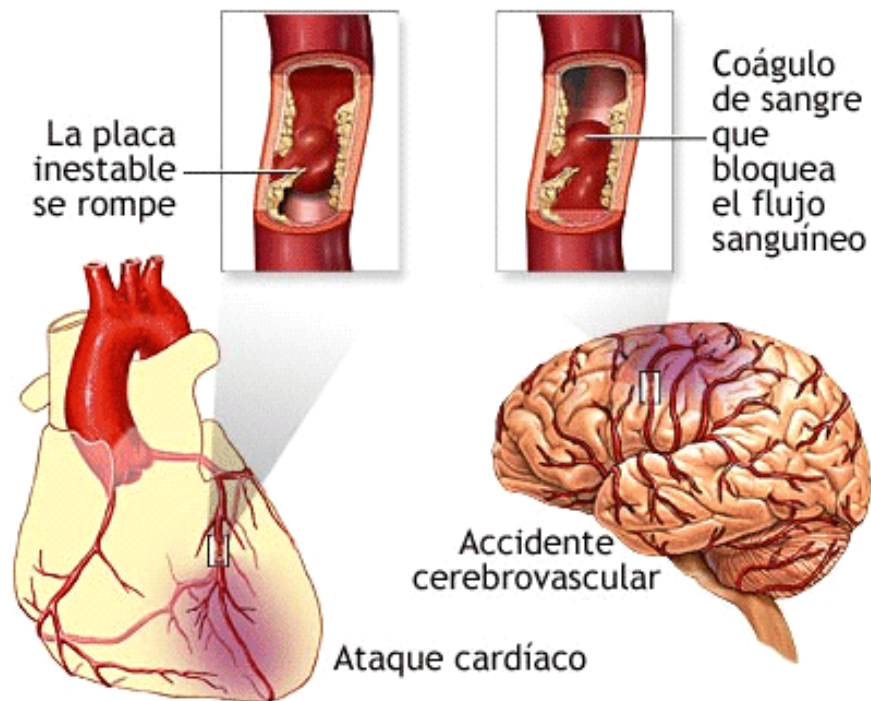


Fig. 18 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
Fuente: Texas Heart Institute
<http://www.texasheartinstitute.org>



No obstante, numerosos cuadros de ACV de baja intensidad y duración pasan desapercibidos por lo anodino de la sintomatología: parestesias, debilidad de un grupo muscular poco específico (su actividad es suplida por otros grupos musculares), episodios amnésicos breves, pequeña desorientación, etc.²¹

Prevención: lo fundamental es controlar los factores de riesgo asociados; fundamentalmente, son la tensión arterial, el colesterol y la diabetes, evitar tabaco y alcohol, hacer vida sana: ejercicio físico, dieta saludable rica en verduras, frutas y grasas poli-insaturadas (EPA, DPA, DHA), con poca sal y evitando elevadas cantidades de grasas saturadas y azúcares (harinas) y evitar el sobrepeso.²¹

Los tratamientos incluyen la administración de anticoagulantes, asistencia hospitalaria, rehabilitación y, en casos excepcionales, cirugía.²⁰



CAPÍTULO IV

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico o AAS o ácido orto-acetoxibenzoico o éter acético el ácido salicílico ($C_9H_8O_4$) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los salicilatos, usado frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico para el alivio del dolor leve y moderado, antipirético para reducir la fiebre y antiagregante plaquetario indicado para personas con alto riesgo de coagulación sanguínea,²² principalmente individuos que ya han tenido un infarto agudo de miocardio.^{23,24}

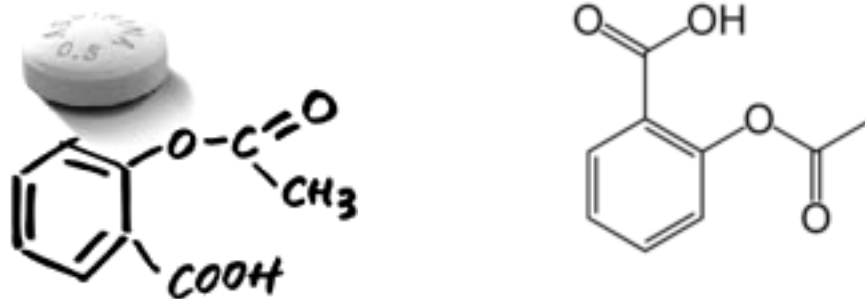


Fig. 19 ESTRUCTURA MOLECULAR DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Fuente: Bayer Health Care.
<http://www.aspirina.com>

Los efectos adversos de la aspirina principalmente son gastrointestinales, es decir, úlceras gástricas y sangrado estomacal. En pacientes menores de 14 años, la aspirina ha dejado de ser usada para el control de los síntomas de la gripe o de la varicela debido al elevado riesgo de contraer el síndrome de Reye.²⁵

4.1 HISTORIA

La corteza de sauce blanco (*Salix alba*; "Salix" es el nombre del género, el cual quiere decir "sauce" en latín) ha sido usada desde tiempo inmemorial para el alivio de la fiebre y el dolor, incluso por Hipócrates en el siglo V a.C.,



los antiguos egipcios, griegos y los pueblos indígenas americanos.²⁶ Los efectos medicinales del sauce blanco continuaron siendo mencionados por observadores del pasado, incluyendo al farmacéutico Plinio el Viejo, al naturista Dioscórides y al filósofo Galeno.²⁶



Fig. 20 SAUCE BLANCO
(SALIX ALBA)

Fuente: Bayer Health Care.
<http://www.aspirina.com>

En 1763, el reverendo de la Iglesia de Inglaterra Edward Stone presentó un informe al Lord Macclesfield, quien presidía la Real Sociedad de Ciencia Inglesa, referente a estas propiedades terapéuticas de la corteza de sauce blanco destacando su efecto antipirético. Stone describió en su trabajo que había administrado el extracto en forma de té o cerveza a 50 pacientes febriles, aliviándoles el síntoma. Investigaciones posteriores condujeron al principio activo de esta planta, que los científicos llamaron *salicina*, un análogo del ácido salicílico y del ácido acetilsalicílico.²⁶

El principio activo fue aislado en 1828 por el profesor de farmacia en la Universidad de Múnich, Johann Buchner; se trataba de una sustancia amarga y amarillenta extraída de agujas cristalinas que llamó *salicina*. Dos años antes, los italianos Brugnatelli y Fontana aislaron ese mismo extracto, pero en forma muy impura, y no lograron demostrar que la sustancia era la causante de los efectos farmacológicos del sauce blanco. En 1829 un farmacéutico francés, Henri Leroux, improvisó un procedimiento de extracción del que obtuvo 30 gramos de salicina a partir de 1.5 kg de



corteza. En 1838 Raffaele Piria, un químico italiano, laborando en La Sorbona de París logró separar la *salicina* en azúcar y un componente aromático llamado *salicilaldehído*. A este último compuesto lo convirtió, por hidrólisis y oxidación, en cristales incoloros a los que puso por nombre ácido salicílico.²⁶

Sintetizado por primera vez por Charles Frédéric Gerhardt en 1853 y luego en forma de sal por Hermann Kolbe en 1859. Hasta 1897 el químico alemán Felix Hoffman, de la casa Bayer, consiguió sintetizar al ácido salicílico con gran pureza. Sus propiedades terapéuticas como analgésico y antiinflamatorio fueron descritas en 1899 por el farmacólogo alemán Heinrich Dreser, lo que permitió su comercialización. Aspirina fue el nombre comercial acuñado por los laboratorios Bayer para el comprimido fabricado con esta sustancia, convirtiéndose en el primer fármaco del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, AINE.²⁶

Posteriormente, en 1971, el farmacólogo británico John Robert Vane, entonces empleado del *Royal College of Surgeons* ("Colegio Real de Cirujanos") de Londres, pudo demostrar que el AAS suprime la producción de prostaglandinas y tromboxanos, lo que abrió la posibilidad de su uso como antiagregante plaquetario a bajas dosis, ampliando enormemente su campo comercial y compensando el hecho de que, en la actualidad, su uso como antiinflamatorio de elección haya sido desplazado por otros AINE más eficaces y seguros.²⁶

En 1985 Margaret Heckler, secretaria del Servicio de Salud norteamericano, anunció que una Aspirina diaria ayudaba a las personas que ya habían sufrido un infarto de miocardio en la prevención de nuevos ataques de isquemia coronaria.²⁶



En 1971 Vane describe su efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico en el animal de laboratorio. Smith y Willis, en el mismo año, demuestran que bloquea de forma irreversible la producción de tromboxano en las plaquetas humanas. En la década de los ochenta se profundiza más en sus propiedades antitrombóticas y se conocen más a fondo los mecanismos por los que se produce su efecto antiinflamatorio.²⁶

Su trascendencia ha sido tanta que el nombre comercial terminó convirtiéndose en el nombre de uso cotidiano, de tal manera que en Estados Unidos, *aspirin* pasó a ser el nombre genérico de la sustancia. Desde su comercialización se han consumido más de 350 billones de comprimidos y se estima que el consumo diario es de unos 100 millones de aspirinas. Consecuentemente, es uno de los fármacos más usados en el mundo con un consumo estimado de 40.000 toneladas métricas anuales. En el año 2008, el 85% de la producción mundial de ácido acetilsalicílico se realiza en Langreo, España, en una planta química de la empresa multinacional Bayer. Desde allí se envía a diferentes partes del mundo donde se preparan los comprimidos y diferentes formas farmacéuticas en las que se vende *Aspirina*.²⁶

4.2 DESCRIPCIÓN

El ácido acetilsalicílico contiene no menos de 99.5% de C₉H₈O₄, calculado para la sustancia desecada. Está constituida por cristales blancos, en pequeñas tablas o agujas; inodoros y con sabor ligeramente ácido; estable en ambiente seco, pero se hidroliza gradualmente en medio húmedo, transformándose en ácido salicílico y ácido acético. Soluble en 300 partes de agua destilada, en 7 partes de alcohol, en 17 partes de cloroformo, en 20 partes de éter y en soluciones concentradas de acetato de amonio.²⁷

El ácido salicílico o salicilato es el producto metabólico de la aspirina, es un ácido orgánico simple con un pKa de 3,0. La aspirina, por su parte, tiene un



pKa de 3,5 a 25 °C. Tanto la aspirina como el salicilato sódico son igualmente efectivos como antiinflamatorios, aunque la aspirina tiende a ser más eficaz como analgésico. ²⁷

La reacción química de la síntesis de la aspirina se considera una esterificación. El ácido salicílico es tratado con anhídrido acético un compuesto derivado de un ácido, lo que causa que el grupo alcohol del salicilato se torne en un grupo acetilo (SALICILATO-OH → SALICILATO-OCOCH₃). Este proceso produce aspirina y ácido acético, el cual se considera un subproducto de la reacción. La producción de ácido acético es la razón por la que la aspirina con frecuencia huele como a vinagre. ²⁷

4.3 FARMACOCINÉTICA

Es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Abarca la absorción, distribución, metabolismo, excreción, efecto máximo y duración. ⁵

4.3.1 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El ácido acetilsalicílico se administra principalmente por vía oral, aunque también existe para uso rectal y como terapia intravenosa. Los comprimidos de aspirina para administración oral se hidrolizan con facilidad cuando se ven expuestos al agua o aire húmedo, de modo que deben permanecer almacenados en sus envoltorios hasta el momento de su administración. La aspirina que ha sido así hidrolizada despide un olor a vinagre (en realidad es ácido acético) y no debe ser ingerida. La aspirina también viene en preparados masticables para adultos. Los preparados efervescentes y saborizados son aptos para quienes prefieran la administración líquida del medicamento. Es más probable que ocurran problemas serios del estómago con la aspirina que no tiene recubrimiento entérico. ⁵



El AAS, administrado por vía oral, se absorbe rápidamente. A los 20-30 minutos ya empieza a ejercer sus efectos favorables. Cuando interesa acelerar el proceso de absorción se puede recomendar Aspirina C efervescente o bien tomar el comprimido en ayunas. En general, su efecto se prolonga entre 6 y 8 horas, más o menos.²⁶

4.3.2 ABSORCIÓN

La aspirina tiene una muy mala solubilidad en condiciones de pH bajo, como ocurre en el estómago, hecho que puede retardar la absorción de grandes dosis del medicamento unas 8-24 horas. Todos los salicilatos, incluyendo la aspirina, se absorben rápidamente por el tracto digestivo a nivel del duodeno y del intestino delgado, alcanzando la concentración máxima en el plasma sanguíneo al cabo de 1 a 2 horas. Por ser un ácido débil, muy poco queda remanente en forma ionizada en el estómago después de la administración oral del ácido salicílico. Debido a su baja solubilidad, la aspirina se absorbe muy lentamente en casos de sobredosis, haciendo que las concentraciones plasmáticas aumenten de manera continua hasta 24 horas después de la ingesta. La biodisponibilidad es muy elevada, aunque la absorción tiende a ser afectada por el contenido y el pH del estómago.²⁸

4.3.3 DISTRIBUCIÓN

La unión del salicilato a las proteínas plasmáticas es muy elevada, superior al 99%, y de dinámica lineal. La saturación de los sitios de unión sobre las proteínas plasmáticas conlleva a una mayor concentración de salicilatos libres aumentando el riesgo de toxicidad. Presenta una amplia distribución tisular, atravesando las barreras hematoencefálica y placentaria. La vida media sérica es de aproximadamente 15 minutos. El volumen de distribución del ácido salicílico en el cuerpo es de 0,1–0,2 l/kg. Los estados de acidosis



tienden a incrementar el volumen de distribución porque promueven la penetración de los salicilatos a los tejidos.²⁸

4.3.4 METABOLISMO

Se hidroliza parcialmente a ácido salicílico durante el primer paso a través del hígado. Este metabolismo hepático está sujeto a mecanismos de saturación, por lo que al superarse el umbral, las concentraciones de la aspirina aumentan de manera desproporcionada en el organismo. También es hidrolizada a ácido acético y salicilato por esterasas a nivel de los tejidos y la sangre.²⁸

4.3.5 EXCRECIÓN

La excreción se realiza a través de la orina y en mínimas cantidades por las heces. A medida que la cantidad de aspirina administrada aumenta, la vida media de eliminación de su metabolito, el ácido salicílico, incrementa de 3 a 5 horas (dosis de 600 mg cada día) hasta 12-16 horas (dosis mayores de 3,6 gr cada día).²⁸

La alcalinización de la orina aumenta la velocidad de excreción del ácido salicílico libre y sus conjugados hidrosolubles.²⁸

4.4 FARMACODINAMIA

En farmacología, la farmacodinámica o farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo.⁵



4.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos biológicos para la producción de la inflamación, dolor o fiebre son muy similares. En ellos, intervienen una serie de sustancias que tienen un final común. En la zona de la lesión se generan unas sustancias conocidas con el nombre de prostaglandinas. Se las podría llamar también "mensajeros del dolor". Estas sustancias informan al sistema nervioso central de la agresión y se ponen en marcha los mecanismos biológicos de la inflamación, el dolor o la fiebre. En 1971 el farmacólogo británico John Robert Vane demostró que el ácido acetilsalicílico actúa interrumpiendo estos mecanismos de producción de las prostaglandinas y tromboxanos. Así, gracias a la utilización de la aspirina, se restablece la temperatura normal del organismo y se alivia el dolor. La capacidad de la aspirina de suprimir la producción de prostaglandinas y tromboxanos se debe a la inactivación irreversible de la ciclooxigenasa (COX), enzima que es requerida para la síntesis de esas moléculas proinflamatorias. La acción de la aspirina produce una acetilación, es decir, añade un grupo acetilo al residuo de serina sobre el sitio activo de la COX. Ello difiere de otros AINEs, como el diclofenaco o el ibuprofeno que producen uniones reversibles sobre la enzima.²⁸

4.4.2 EFECTOS

La palabra efecto (del latín *effectus*) tiene una gran cantidad de significados, ligados muchos de ellos a la experimentación científica, porque su significado principal indica que efecto es aquello que se consigue por virtud de una causa o el fin para que se hace una cosa.²⁹

4.4.2.1 EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS

La inflamación es la respuesta del cuerpo ante agresiones externas o internas. Frente a ello, el Ácido Acetilsalicílico ejerce su acción



antiinflamatoria disminuyendo la sensibilización de los receptores nerviosos del dolor, e inhibiendo la estimulación de las células inflamatorias y la producción de interleucina-1, un potente inductor de la inflamación.²⁶

Por sus efectos antiinflamatorios, es un fármaco especialmente indicado para tratar la fiebre reumática, la artritis reumatoide y la artrosis.²⁶

La aspirina es un inhibidor no selectivo de ambas isoformas de la ciclooxigenasa, pero el salicilato, el producto metabólico normal de la aspirina en el cuerpo, es menos eficaz en la inhibición de ambas isoformas. Los salicilatos que no son acetilados pueden tener funciones en la eliminación de radicales del oxígeno. La aspirina inhibe irreversiblemente a la COX-1, modifica la actividad enzimática de la COX-2 e inhibe la agregación plaquetaria, no así las especies no acetiladas del salicilato. Por lo general, la COX-2 produce los prostanoïdes, la mayoría de los cuales son pro-inflamatorios. Al ser modificada por la aspirina, la COX-2 produce en vez las lipoxinas, las cuales tienden a ser antiinflamatorias. Los AINEs más recientes se han desarrollado para inhibir la COX-2 solamente y así reducir los efectos secundarios gastrointestinales de la inhibición de la COX-1.³²

La aspirina también interfiere con los mediadores químicos del sistema calicreína-cinina, por lo que inhibe la adherencia de los granulocitos sobre la vasculatura que ha sido dañada, estabiliza los lisosomas previniendo así la liberación de mediadores de la inflamación e inhibe la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos.³²

4.4.2.2. EFECTOS ANALGÉSICOS

La aspirina es más eficaz reduciendo el dolor leve o de moderada intensidad por medio de sus efectos sobre la inflamación y porque es probable que pueda inhibir los estímulos del dolor a nivel cerebral subcortical.³⁰



Actúa bloqueando la transmisión del estímulo doloroso, en una acción analgésica periférica. Gracias a ello, AAS calma el dolor de intensidad leve y moderada: dolores de cabeza, cefaleas provocadas por la tensión, dolores musculares, dentales e incluso menstruales.²⁶

4.4.2.3 EFECTOS ANTIPIRÉTICOS

La fiebre es una alteración de los mecanismos reguladores de la temperatura del cuerpo, que reaccionan ante la presencia de infecciones, elevando la temperatura corporal.²⁶

Aspirina actúa bloqueando el proceso que incrementa la temperatura y descendiendo la fiebre a través de la vasodilatación y la sudoración. Y, además, sólo actúa cuando existe fiebre. Por ello, cuando la temperatura corporal es normal, su administración no provoca hipotermia.²⁶

La aspirina reduce la fiebre, mientras que la temperatura normal del cuerpo solo se ve ligeramente afectada con la administración del medicamento. Los efectos antipiréticos de la aspirina probablemente son mediados tanto por la inhibición de la COX en el sistema nervioso central y por la inhibición de la Interleucina-1, el cual es liberado por los macrófagos durante los episodios de inflamación.³⁰

Se ha demostrado que la aspirina interrumpe la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de los cartílagos y del hígado al difundir al espacio que está entre las dos membranas de la mitocondria y actúa como transportador de los protones requeridos en los procesos de la respiración celular. Con la administración de dosis elevadas de aspirina se observa la aparición de fiebre por razón de la cantidad de calor liberado por la cadena de transporte de electrones que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, contrario a la acción antipirética de la aspirina a dosis terapéuticas. Además,



la aspirina induce la formación de radicales de óxido nítrico en el cuerpo, lo cual reduce la adhesión de los leucocitos, uno de los pasos importantes en la respuesta inmune a infecciones, aunque aún no hay evidencias conclusas de que la aspirina sea capaz de combatir una infección.³¹

4.4.2.4 EFECTOS ANTIPLAQUETARIOS

Las dosis bajas de aspirina de 81 mg diarias producen una leve prolongación en el tiempo de sangrado, se duplica si la administración de la aspirina continúa por una semana. El cambio se debe a la inhibición irreversible de la COX de las plaquetas, por lo que se mantiene durante toda la vida de las mismas (entre 8 y 10 días). Esa propiedad anticoagulante hace que la aspirina sea útil en la reducción de la incidencia de infartos en algunos pacientes. 40 mg de aspirina al día son suficientes para inhibir una proporción adecuada de tromboxano A₂, sin que tenga efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandina I₂, por lo que se requerirán mayores dosis para surtir efectos antiinflamatorios.²⁶

En el año 2008 un ensayo demostró que la aspirina no reduce el riesgo de la aparición de un primer ataque cardíaco o accidente cerebrovascular, sino que reduce el riesgo de un segundo evento para quienes ya han sufrido un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular. En mujeres que toman dosis bajas de aspirina cada dos días se disminuye el riesgo de un accidente cerebrovascular, pero no es un tratamiento que puede sustancialmente alterar el riesgo de un infarto o muerte cardiovascular. En general, para un paciente que no tiene enfermedad cardíaca, el riesgo de sangrado supera cualquier beneficio de la aspirina.³³



4.4.3 INTERACCIONES

El ácido acetilsalicílico ha sido profusamente estudiado lo que, añadido a su antigüedad, nos ha dado un amplio conocimiento de las interacciones con otros fármacos. Debido a la gravedad de los posibles efectos adversos como consecuencia de estas interacciones, hay que tenerlas muy presentes a la hora de su prescripción.³¹

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	
Fármaco	Resultados de la interacción.
• Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
• Corticoides	Puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
• Diuréticos	La administración conjunta puede ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.
• Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Aumenta el riesgo de hemorragia en general y de hemorragia digestiva alta en particular.
• Anticoagulantes orales	Aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.
• Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios	Aumenta el riesgo de hemorragia.
• Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) • Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)	Ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Además, pueden reducir el efecto antihipertensivo, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.
• β -bloqueantes	Disminución del efecto antihipertensivo debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.
• Insulina y sulfonilureas	Aumenta el efecto hipoglucemiante
• Ciclosporina	Aumenta la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales.
• Vancomicina	Aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina
• Interferón α	Disminuye la actividad del interferón- α .
• Alcohol	Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.



Las interacciones farmacocinéticas van a cubrir prácticamente todo el espectro de posibilidades en cuanto al mecanismo de producción, aunque se muestran como más interesantes las de origen metabólico.³¹

Interacciones farmacocinéticas del ácido acetilsalicílico.	
Fármaco	Resultados de la interacción
• Metotrexato	Disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad.
• Litio	Disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos.
• Uricosúricos	Disminución del efecto uricosúrico y una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.
• Antiácidos	Pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
• Digoxina	Incremento de los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos.
• Barbitúricos	Aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
• Zidovudina	Aumenta las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático.
• Ácido valproico	Disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.
• Fenitoína	Incremento de los niveles plasmáticos de fenitoína.

4.5 USO CLÍNICO

- Dolor leve y moderado de origen variados, como el dolor de cabeza, períodos menstruales, resfríos, dolor en los dientes y dolores musculares. Sin embargo, no es efectiva para el dolor visceral severo. La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se han combinado con analgésicos opioides para el tratamiento del dolor



causado por el cáncer, donde los efectos antiinflamatorios actúan sinérgicamente con los opioides para aumentar la analgesia. La combinación de aspirina con oxicodona— una clase de analgésicos narcóticos—se usa para aliviar desde el dolor moderado al moderadamente intenso.

- Enfermedad de Kawasaki, especialmente a dosis elevadas durante la fase febril.
- Fiebre reumática, sobre todo la artritis reumatoide
- Enfermedades autoinmunes tipo lupus eritematoso.
- Otros trastornos inflamatorios de las articulaciones.²⁶

4.5.1 PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR

La aspirina disminuye la incidencia de ataques isquémicos, la angina inestable, trombosis de una arteria coronaria con infarto agudo de miocardio y la trombosis secundaria a un bypass coronario.²⁶

Bajas dosis de aspirina tomadas diariamente previenen los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular.^{26, 33}

La aspirina, un medicamento de bajo costo diario, es una de las drogas más segura y eficaz utilizada en todo el mundo. La aspirina ha demostrado ser muy efectiva para prevenir ataques cardíacos en un extenso número de pacientes, en estudios científicos de todo el mundo. La evidencia científica disponible sobre estos beneficios deriva tanto de las poblaciones de alto como de bajo riesgo (150.000 y 55.000 respectivamente) Aspirina es tan eficaz en prevención primaria como secundaria: en prevención primaria, bajas dosis de aspirina en forma diaria reducen en un 32% las probabilidades de padecer un primer infarto, en prevención secundaria reduce el riesgo de padecer un segundo ataque cardíaco en un 20% y el riesgo de mortalidad en un 15% en aquellos que ya han pasado por un evento cardiovascular previo.



Las guías más recientes de la Asociación Americana del Corazón y el US Preventive Services Task Force (USPSTF) recomiendan el consumo de aspirina en prevención primaria en personas con alto riesgo. Las guías de Prevención Primaria de Eventos Cardiovasculares y Accidente Cerebrovascular de la Asociación Americana del Corazón, recomiendan bajas dosis de aspirina en pacientes de alto riesgo cardiovascular.^{2,}

Consumir aspirina diariamente, reduce en forma considerable el riesgo de enfermedad cardiovascular en aquellos pacientes con alto riesgo coronario. Estas guías aseguran que dosis de 75-160 mg./d son tan eficaces como las altas dosis. Por lo tanto, sería recomendable considerar esta dosis diaria para personas de alto riesgo (es decir, con riesgo de 10 años y riesgo cardiovascular mayor al 10%).^{26,33}

4.5.2 OTROS USOS

Ciertos estudios epidemiológicos sugieren que el uso a largo plazo de la aspirina a bajas dosis se asocia con una reducción en la incidencia del cáncer colorrectal, así como el cáncer de pulmón, posiblemente por su asociación con efectos inhibitorios sobre la COX producida por adenocarcinomas, efectos supresores de prostaglandinas o incluso efectos directamente antimutagénicos.³⁴

También se ha estudiado el papel que juega la aspirina en reducir la incidencia de otras formas de cáncer. En varios estudios se demostró que la aspirina no reduce la aparición del cáncer de próstata. Es posible que la aspirina también tenga efectos positivos sobre el cáncer del tracto digestivo superior, pero las evidencias siguen aún siendo inconclusas.³⁴



4.5.3 DOSIFICACIÓN

Las dosis óptimas para alcanzar los efectos analgésicos o antipiréticos de la aspirina son menores de 0,6 a 0,65 gramos por vía oral. Dosis más elevadas pueden prolongar el efecto. La dosis habitual suele ser repetida cada 4 horas. La dosis antiinflamatoria en niños es de 50–75 mg por cada kg de peso del niño cada día dividida en varias dosis durante el día. La dosis de entrada promedio para un adulto es de 45 mg/kg/día en dosis divididas.⁵

4.5.4 EFECTOS ADVERSOS

A las dosis habituales, los efectos adversos más comunes de la aspirina son la irritación gástrica, náuseas, vómitos, úlcera gástrica o duodenal, mientras que la hepatotoxicidad, asma, cambios en la piel y nefrotoxicidad son menos frecuentes. Se ha reportado que ocurre adaptación de la mucosa en pacientes con úlceras asociadas a la administración de aspirina de modo que se ha demostrado el mejoramiento espontáneo con el tiempo sin discontinuar la toma de la aspirina.^{5, 26, 32}

Su ingesta abusiva produce nefritis, que son los procesos inflamatorios y/o disfuncionales del riñón y vasodilatación periférica por acción directa sobre el músculo liso. A dosis altas algunos pacientes han reportado vómitos, acúfenos, disminución de la audición, delirio, psicosis, estupor y vértigo los cuales son reversibles al reducir la dosis. A dosis aún mayores de salicilatos aparece una respiración profusa y coma resultado de un efecto directo sobre el bulbo raquídeo. A niveles tóxicos de salicilatos se presenta alcalosis respiratoria seguida de acidosis metabólica por acumulación del salicilato, depresión respiratoria, cardiotoxicidad e intolerancia a la glucosa. Dos gramos o aún menos de aspirina al día pueden aumentar los niveles de ácido úrico en sangre, mientras que las dosis que sobrepasan los 4 gramos diarios disminuyen los uratos. Igual que el resto de los AINEs, la aspirina puede



causar una elevación en las enzimas hepáticas, hepatitis, disfunción renal, sangrado y asma.³²

4.5.4.1 SANGRADO

Algunas personas se ven menos afectadas que otras por el efecto antiplaquetario de la aspirina. En ciertas ocasiones, puede aparecer un ligero sangrado gastrointestinal, por lo general causado por una gastritis erosiva que, con el tiempo, puede producir una deficiencia de hierro.³²

En su forma comercial, no se debe administrar en niños menores de 12 años que padezcan gripe o varicela (por lo general se usa paracetamol en vez) y/o usar en conjunto con otros salicilatos, ya que puede conducir al Síndrome de Reye, enfermedad rara, pero muy grave.²⁵ La administración de aspirina durante un cuadro de dengue no se recomienda por razón de un aumento en el riesgo de hemorragias.

La administración de aspirina en madres antes del parto puede causar trastornos hemostáticos en recién nacidos, incluyendo petequias, hematuria, cefalohematoma, hemorragia conjuntival y sangrado durante o después de una circuncisión. Por su parte, las madres pueden presentar con sangrado confinado al período intraparto o puerperio. Por ello, la administración de aspirina debe ser evitada durante el embarazo y si se sospecha que la madre ha tomado aspirina en los cinco días antes del parto, el recién nacido debe ser evaluado para descartar sangrados.³²

Respecto a otras reacciones adversas a medicamentos (RAM), y a modo de resumen, se incluye una tabla siguiendo los criterios de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) entidad en la esfera de la OMS (Organización Mundial de la Salud).³⁵



Reacciones adversas al ácido acetilsalicílico		
Sistema implicado	Grupo CIOSM.	Tipo de reacción
Aparato digestivo	Frecuentes	Úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.
	Poco frecuentes	Hepatitis
Aparato respiratorio	Frecuentes	Espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.
Piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.
	Poco frecuentes	Sudoración
Sangre y sistema linfático	Frecuentes	Hipoprotrombinemia
Sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareos, confusión, tinitus, sordera
Genitourinario	Raros	Insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda
Otros	Poco frecuentes	Síndrome de Reye, cefalea.
	Raros	Reacciones anafilácticas

De forma global, puede afirmarse que entre el 5% y el 7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.³⁵

4.5.4.2 SOBREDOSIS

Tomar más de 150 mg/kg de aspirina puede provocar resultados graves e incluso mortales si no se recibe tratamiento. Para un adulto pequeño, eso equivale aproximadamente a tomar 20 tabletas que contienen 325 mg de aspirina. Los niños pueden resultar afectados con niveles mucho más bajos.³⁵

Los pacientes con una sobredosis accidental o intencional de aspirina son sometidos a un lavado gástrico con carbón activado y se instala una producción abundante de orina alcalina. De presentar trastornos como



hipertermia o desequilibrios en los electrolitos, deben ser restablecidos. En las intoxicaciones severas, puede que sea necesaria la hemodiálisis o, rara vez, la ventilación asistida. A menudo se emplean infusiones de bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina conllevando a un aumento en el salicilato excretado fuera del cuerpo. ³⁵

4.5.5 CONTRAINDICACIONES

La acción antiplaquetaria de la aspirina hace que esté contraindicada en pacientes con hemofilia. Aunque en el pasado no se recomendaba el uso de la aspirina durante el embarazo, la aspirina puede tener utilidad en el tratamiento de la preclampsia y aún en la eclampsia. ³³

La aspirina no debe administrarse en personas con antecedentes alérgicos al ibuprofeno o al naproxen, o quienes sean de alguna forma intolerantes a los salicilatos o a los AINEs y se debe ejercer moderación en la prescripción de aspirina a pacientes asmáticos o con broncoespasmo inducida por los AINEs. Por motivo de su acción sobre la mucosa estomacal, se recomienda que los pacientes con enfermedad renal, úlceras pépticas, diabetes, gota o gastritis consulten con un profesional de la salud antes de tomar aspirina. Aún en la ausencia de estas enfermedades, siempre existe el riesgo de sangrado gastrointestinal cuando se combina la aspirina con el licor o la warfarina. ²⁶

Se ha demostrado que la aspirina puede causar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), en especial a grandes dosis y dependiente de la severidad de la enfermedad. ³³

4.5.6 PRESENTACIONES

Respecto a las dosis, habitualmente las más bajas (300 mg o menos) se suelen utilizar como antiagregante plaquetario, ya que su uso en niños se ha



restringido mucho. Las más elevadas se utilizan buscando el efecto analgésico/antipirético o el antirreumático. Respecto a las presentaciones se puede decir que prácticamente se han estudiado todas las posibles formas galénicas para el uso clínico del ácido acetilsalicílico. Las que a continuación se describen son las más comúnmente utilizadas:

- Comprimidos de 25 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg, 650 mg
- Comprimidos masticables de 500 mg
- Comprimidos efervescentes de 500 mg
- Comprimidos recubiertos de 100 mg y 300 mg
- Granulado efervescente, sobres de 500 mg
- Cápsulas (asociado a otros fármacos) para presentación retard
- También podemos encontrarlo en dosificaciones inusuales, como la de 267 mg, asociado a otras sustancias.²⁶

Igualmente, existen multitud de presentaciones con otros fármacos asociados, habitualmente para el tratamiento de procesos catarrales. Es el caso de las asociaciones con fenilefrina, clorfenamina, cafeína, vitamina C (ácido ascórbico levógiro) o sustancias del complejo vitamínico B. Otras veces se asocia a otros fármacos para aumentar su efecto antiagregante (dipiridamol), o analgésico (paracetamol).²⁶



CAPÍTULO V

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y CIRUGÍA BUCAL

5.1 MANEJO DEL PACIENTE CON TERAPIA ANTITROMBÓTICA

El manejo odontológico del paciente con terapia antitrombótica debe ser realizado en equipo interdisciplinario (odontólogo-medico tratante), tomando en cuenta que el interrogatorio clínico será imprescindible para determinar el tipo de terapia antitrombótica, condición sistémica asociada al uso del fármaco, y signos clínicos de alteraciones hemorrágicas del paciente para que de esta manera se pueda valorar mediante pruebas de laboratorio específicas la capacidad hemostática del paciente que recibirá tratamiento odontológico quirúrgico y evitar interacciones medicamentosas con fármacos comúnmente empleados en odontología, resaltando que los procedimientos quirúrgicos se encuentran contraindicados en aquellos pacientes con procesos infecciosos en fase aguda ya que incrementan el riesgo de hemorragia y es importante el uso de medidas locales para favorecer la hemostasia y disminuir la fibrinólisis local con la finalidad de brindar una mejor atención.¹²

El manejo quirúrgico del paciente anticoagulado ha variado sustancialmente en los últimos años. Gran parte de ese cambio se debe a la introducción en 1983 del INR (*International Normalized Ratio*) como método de monitorización; que es la proporción entre el TP del paciente y un TP control, estandarizado y corregido para cada lote de reactivos utilizados, lo que permite comparar el resultado entre los distintos laboratorios.³⁶

Pese a que, en sentido estricto, todavía no hay evidencias científicas de que sea un método de control adecuado para realizar exodoncias y otros procedimientos, en la literatura queda patente cómo la gran mayoría de



autores lo utilizan y recomiendan. Se considera un método sencillo y estandarizado que debería ser usado, de forma rutinaria, para controlar el nivel de anticoagulación de un paciente que va a ser sometido a cualquier intervención.³⁸

Los pacientes en tratamiento con aspirina pueden presentar problemas hemorrágicos debido al efecto del fármaco sobre las plaquetas. Algunos de estos pacientes han recibido dosis elevadas (20 g o más, 4 o más tabletas) de aspirina al día durante un tiempo prolongado (más de una semana). Otros toman una tableta diaria o cada 2 días para prevenir la trombosis coronaria. Incluso a estas dosis tan bajas, la aspirina puede inhibir la producción de tromboxano por las plaquetas y la agregación plaquetaria. Estos efectos son irreversibles, por lo que deben generarse nuevas plaquetas para que el tiempo de hemorragia se normalice. No todos los pacientes que toman aspirina del modo descrito presentan problemas hemorrágicos, pero todos deben ser estudiados para comprobarlo.³⁶

Aunque la aspirina afecta a las plaquetas y al proceso de la coagulación a través de su efecto sobre la liberación plaquetaria, no suele causar problemas importantes si el TH es inferior a 20 minutos y si no existen otras alteraciones.³⁶

Estos pacientes deben ser sometidos a varias pruebas, un TH para comprobar el funcionamiento de las plaquetas y un TTP para descartar los trastornos de la coagulación de origen plaquetario. Si estas pruebas son anormales, hay que contactar con el médico del paciente antes de realizar intervención quirúrgica dental alguna. Generalmente, se puede realizar cirugía si el tiempo de hemorragia no supera los 20 minutos, siempre que no existan otras alteraciones ocultas que pueden causar hemorragias. Si la cirugía se debe llevar a cabo en condiciones de emergencia y el tiempo de



hemorragia es superior a los 20 minutos, puede utilizarse un DDAVP para cortar el tiempo de hemorragia. Para ello hay que contactar con el médico u hematólogo.³⁶

El riesgo clínico de hemorragias secundarias a la toma de aspirina u otros AINE se ve potenciado por el uso de alcohol o anticoagulantes, así como por determinadas circunstancias como la edad avanzada, la hepatopatía y otras coagulopatías concomitantes.³⁶

La aspirina tiene efectos antiplaquetarios actuando en el proceso de la coagulación, usualmente no produce problemas hemorrágicos a menos que el tiempo de sangría este muy prolongado. Si algún tipo de cirugía debe ser ejecutada en condiciones de emergencia y el tiempo de sangría está prolongado, puede ser usada la 1 desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP) para acortar el tiempo de sangría. Aunque el mecanismo de acción aun no está muy claro envuelve la liberación del factor de von Willebrand. Debe ser usada con precaución en personas mayores con enfermedad cardiovascular ya que induce trombosis. Esto debe ser realizado bajo interconsulta médica con el hematólogo.¹²

En el pasado las recomendaciones para el manejo del paciente en tratamiento con bajas dosis de aspirina implicaba la suspensión de la misma de 7 a 10 días previos al procedimiento quirúrgico odontológico y más recientemente 3 días antes, para esperar a que se formarán nuevas plaquetas con funcionalidad hemostática. Sin embargo, nueva evidencia acumulada indica el incremento del riesgo de trombosis al discontinuar la terapia con dosis bajas de aspirina. Actualmente no se debe discontinuar el uso de la aspirina antes de los procedimientos de tipo exodoncias, ya que los datos indican que el sangrado durante el procedimiento quirúrgico es controlable con las medidas hemostáticas locales habituales como la sutura,



compresión mecánica con gasa, esponja de gelatina, celulosa oxidada, o colágeno microfibrilar.¹²

En relación a los que van a recibir tratamientos odontológicos quirúrgicos mayores (por ejemplo, extracciones dentales complejas, osteotomías, colocación de implantes dentales) no ha sido ampliamente investigado en relación a las complicaciones hemorrágicas postoperatorias, pero del mismo modo debe ser considerado la pérdida de la función antitrombótica de la medicación antiplaquetaria si esta es suspendida y sus posibles consecuencias cardiovasculares. Se debe resaltar que en concordancia con lo recomendado por expertos en cirugía vascular y ortopédica de Canadá, Gran Bretaña y Holanda no recomiendan discontinuar la aspirina diaria previo a este tipo de tratamiento quirúrgico. Con respecto a los pacientes que toman altas dosis de aspirina (por ejemplo 1 gramo o más por día) el escenario es distinto. Estos pacientes por lo general toman la aspirina en altas dosis por sus propiedades analgésicas o antiinflamatorias y no por los beneficios antitrombóticos. En estos pacientes el uso de aspirina puede ser discontinuado antes de la cirugía bucal, si los pacientes no tienen ningún factor de riesgo conocido de trombosis. Las alteraciones en la hemostasia se han observado no solo en los pacientes que toman agentes anticoagulantes o antiplaquetarios sino también en aquellos que consumen AINES (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) o productos naturales como el ginkgo biloba (asociado con toxicidad hepática), jengibre y ajo.¹²

5.1.1 HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica es un factor importante a considerar para predecir posibles alteraciones hemostáticas en pacientes que deberán recibir tratamiento odontológico quirúrgico.¹²



No se debe realizar ninguna intervención quirúrgica a un paciente que se sospecha presenta problemas hemorrágicos según la historia clínica y la exploración física. Dicho paciente debe ser sometido a las pruebas de laboratorio indicadas y, si es necesario, remitido a un hematólogo para diagnóstico y tratamiento. Los pacientes en tratamiento médico por posibles alteraciones hemorrágicas no deben recibir asistencia dental hasta consultar con el médico del enfermo y tomar las medidas adecuadas para evitar un sangrado excesivo tras la intervención dental.³⁶

Una persona con un posible problema hemorrágico puede no presentar hallazgos subjetivos u objetivos que lo sugieran. La primera pista puede ser un sangrado prolongado tras una intervención quirúrgica dental, en cuyo caso deben tomarse medidas locales para controlar la hemorragia; si fracasan, puede ser necesario consultar a un hematólogo. Una vez controlado el problema, el paciente debe ser sometido a las pruebas de laboratorio adecuadas, como TP, TTPA, TH(Ivy), recuento plaquetario y TT. El TH (Ivy) es la mejor prueba para comprobar que el funcionamiento plaquetario es el adecuado. La prueba del TTPA se utiliza para comprobar la normalidad de las vías intrínseca y común de la coagulación. Esta prueba refleja la capacidad de la sangre para coagularse en el interior de los vasos de la zona de la lesión. Estará prolongada en los trastornos de la coagulación que afectan las vías intrínseca y común (hemofilia, hepatopatía) y fibrinólisis excesiva.³⁷

La prueba del TP se utiliza para comprobar la normalidad de las vías extrínseca y común de la coagulación; esta prueba refleja la capacidad de la sangre vertida por los vasos lesionados para coagularse. Estará prolongada en la deficiencia del factor VII y en los trastornos que afectan a la vía común y a la fibrinólisis. Suele ser normal en pacientes con defectos en la vía



intrínseca (hemofilia). Muchos laboratorios en EE.UU. expresan sus resultados según el International Normalized Ratio (INR).³⁷

La prueba del TT emplea la trombina como agente activador, por tanto sólo determina la capacidad del fibrinógeno para formar un coágulo inicial. Dado que los productos de degradación de la fibrina tienden a prolongar el TT, esta prueba es bastante sensible para detectar trastornos de la fibrinólisis. Combinada con el TP y el TTPA, permite identificar los trastornos de la coagulación que afectan a la última fase de la secuencia. Por ejemplo, si el TP, el TTPA y el TT están prolongados, el problema se situará en el momento de la formación del coágulo inicial a partir del fibrinógeno.³⁷

1. TP: activado por tromboplastina tisular
 - a) Valora las vías extrínseca y común
 - b) Debe realizarse un control
 - c) Normal (11-15 seg, según el laboratorio)
 - d) El control debe estar dentro de límites normales

2. TTPA: activado mediante la adición de un activador de contacto (caolín)
 - a) Valora las vías intrínseca y común
 - b) Debe realizarse un control
 - c) Normal (25-35 seg, según el laboratorio)
 - d) El control debe estar dentro de límites normales

3. TT: activado por trombina
 - a) Valora la capacidad para formar el coágulo inicial de fibrinógeno
 - b) Deben realizarse controles
 - c) Normal (9-13 seg.)



4. TH

- a) Valora las fases plaquetaria y vascular
- b) Normal si existe un número suficiente de plaquetas de buena calidad y las paredes vasculares están intactas
- c) Normal (1-6 min)

5. RECUENTO PLAQUETARIO

- a) Valora la fase plaquetaria
- b) Normal (140 000-400 000/mm³)
- c) Pueden aparecer hemorragias clínicas se es inferior a 50 000/mm³

5.1.2 USO DE HEMOSTÁTICOS LOCALES

Para limitar las complicaciones postquirúrgicas en pacientes tratados con anticoagulantes, diversos protocolos han sido propuestos. Algunos autores han indican la combinación de terapia antifibrinolítica local (ácido tranexámico) y agentes hemostáticos locales como tratamiento efectivo en la prevención de la hemorragia postoperatoria. Otros autores sugieren que muchos pacientes pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgicos de forma segura sin alterar su régimen terapéutico de anticoagulación y sin intervención médica adicional con el uso de ácido tranexámico local como agente antifibrinolítico postoperatoriamente durante 2 días. Ciertos investigadores usan la fibrina humana como agente hemostático.

Las plaquetas son un deposito natural de factores de crecimiento como los factores de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento de transformación beta, factor de crecimiento similar a la insulina, y factor de crecimiento epitelial. Por esta razón muchos médicos usan concentrado plaquetario autólogo para permitir el proceso de curación en los pacientes con terapia anticoagulante que van a ser sometidos a cirugía cardiovascular ya que es alto el riesgo de hemorragia.¹²



5.1.3 INDICACIONES POSOPERATORIAS

De su correcta comprensión y adecuado cumplimiento por parte del paciente va a depender, en gran medida, la aparición o no de complicaciones:

- El paciente estará advertido que, ante la aparición o sospecha de hematoma (disfagia creciente, aumento de tumefacción intraoral, dificultad respiratoria...) o ante un sangrado no controlable con medidas locales de presión (mordiéndolo una gasa durante 30 minutos), debe llamar al teléfono de emergencia que se le ha facilitado o acudir, en su defecto a un servicio de urgencias hospitalario.
- El cirujano debe colocar una gasa empapada en un antifibrinolítico unos 20 min, suturar la herida y en casos de sangrado, debe limpiar bien de coágulos la zona con suero caliente. Tras identificar el punto sangrante, se puede administrar una inyección de anestésico local con epinefrina; Una gasa empapada en ácido tranexámico puede aplicarse de forma compresiva sobre la herida durante 10-15 min. y si persiste el sangrado, se puede dar algún punto hemostático. En caso de ausencia de control, el acetato de desmopresina (D-8-DAVP) intranasal o *i.v.* (0.3 mg/kg.).
- Se prescribirá dieta líquida y fría y/o a temperatura ambiente durante las primeras 24-48 horas.
- Los enjuagues con un antifibrinolítico durante 7-10 días son altamente recomendables. El mejor conocido es el ácido tranexámico al 4.8-5% (Amchafibrin®), cuatro enjuagues al día de 10 ml. durante 2 minutos cada 6 horas. Se trata de un derivado sintético de la lisina que bloquea de forma reversible la unión de la misma al plasminógeno y plasmina inhibiendo, así, la fibrinólisis.



Puede administrarse, también por vía oral o intravenosa (*25 mg/kg/8 h*). Una alternativa es el ácido épsilon-aminocapróico al 25% (enjuagues de 5-10 ml).

5.2 CIRUGÍA BUCAL

En intervenciones de moderado y bajo riesgo hemorrágico (se incluyen las intervenciones de cirugía bucal y maxilofacial), la aspirina no aumenta el riesgo de sangrado:

- En pacientes sin historia hemorrágica no es necesario suspender el tratamiento.
- Si el paciente presenta factores de riesgo hemorrágico debe suspenderse la administración de aspirina 3-4 días antes de la cirugía y pautar heparina de bajo peso molecular.³⁶

En el momento de la cirugía, conviene adoptar ciertas medidas de precaución:

- Se recomienda realizarla por la mañana y, a ser posible, los primeros días de la semana, sobre todo en pacientes con riesgo añadido.³⁷
- Salvo contraindicación, usar un anestésico local del tipo de la lidocaína al 2% con epinefrina 1:80.000 ó 1:100.000 valorando el riesgo de infiltrar adrenalina en cada paciente; se pueden usar, no obstante, vasoconstrictores en pacientes con trastornos cardiovasculares. Con recomendaciones conservadoras, la epinefrina no debe exceder de 0.04 mg. y tener cuidado al infiltrar para no producir un trauma añadido con 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 que el manejo por vestibular.³⁸



- En caso de exodoncias se debe tener cuidado en la osteotomía. Ante la realización de colgajos mucoperiósticos, se procurará ser lo más atraumático posible, evitando disecar planos por los que el hematoma podrá abrirse camino hasta llegar a comprimir la vía aérea. El curetaje meticuloso de la cavidad es fundamental para evitar infecciones secundarias (causa importante de sangrado postquirúrgico). En cuanto a las suturas, son preferibles las reabsorbibles, del tipo del polyglactin (Vicryl®).³⁸
- Medios tópicos para conseguir la hemostasia secundaria: esponjas de gelatina, trombina, colágeno (sintético o porcino), cianoacrilato, oxixelulosa (Surgicel®). La oxixelulosa empapada en ácido tranexámico se ha mostrado especialmente útil. Recientemente, el sellado con fibrina (Tissucol®) se está mostrando como una herramienta tan eficaz como la oxixelulosa, aunque con el inconveniente principal de su elevado precio. Se ha descrito, incluso, una menor incidencia de dolor postoperatorio que usando celulosa.³⁸
- Si recibe una dosis menor de 100 mg diarios, pueden realizarse exodoncias no complicadas de 1-3 piezas. Por supuesto, extremaremos las medidas de hemostasia secundaria y se recomienda el uso de ácido tranexámico en enjuagues después de la cirugía.³⁹
- Ante cirugías de mayor extensión, o dosis superiores de AAS, debemos determinar el TH; si supera los 20 min, pospondremos el acto quirúrgico una semana. En caso de que sea una emergencia, podemos utilizar DDAVP, (desmopresina-1-ácido-8-D-arginina vasopresina) siempre bajo supervisión del hematólogo.³⁹



CONCLUSIONES

- En el pasado las recomendaciones para el manejo del paciente en tratamiento con bajas dosis de Ácido Acetilsalicílico implicaba la suspensión de la misma de 7 a 10 días previos al procedimiento quirúrgico odontológico y más recientemente 3 días antes, para esperar a que se formarán nuevas plaquetas con funcionalidad hemostática. Sin embargo, nueva evidencia indica el incremento del riesgo de trombosis al discontinuar la terapia con dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico.
- No se recomienda discontinuar el uso de la Ácido Acetilsalicílico antes de los procedimientos de tipo quirúrgico, ya que los datos indican que el sangrado durante el procedimiento es controlable con las medidas físicas y químicas.
- Dado que las plaquetas no sintetizan nuevas proteínas, la acción del Ácido Acetilsalicílico sobre la ciclooxigenasa plaquetaria persiste toda la vida plaquetaria, de 7 a 10 días. Así las dosis repetidas de Ácido Acetilsalicílico producen un efecto acumulativo sobre la función plaquetaria.
- Los pacientes en tratamiento con Ácido Acetilsalicílico pueden presentar problemas hemorrágicos debido al efecto del fármaco sobre las plaquetas, ya que puede inhibir la producción de tromboxano y la agregación plaquetaria.



- El riesgo clínico de hemorragias secundarias a la toma de Ácido Acetilsalicílico u otros AINE se ve potenciado por el uso de alcohol o anticoagulantes, así como por determinadas circunstancias como la edad avanzada, la hepatopatía y otras coagulopatías concomitantes.
- La pérdida de sangre produce un estado de alerta tanto para el paciente como para el odontólogo y puede provocar la muerte si no se corrige a tiempo, por esta razón al realizar procedimientos quirúrgicos se pueden provocar urgencias importantes; es por ello que se debe conocer perfectamente los mecanismos fisiológicos así como el manejo odontológico de las enfermedades que requieren terapia antitrombótica.
- La historia clínica es significativa para predecir posibles alteraciones hemostáticas en pacientes que deberán recibir tratamiento odontológico quirúrgico.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Berne M. Robert, Levey N. Matthew. Fisiología; 3ª edición. Editorial Harcout Mosby Elsevier. Madrid, España. Pp179-182
2. Thibodeau A. Gary, Patton T. Kevin. Estructura y Función del Cuerpo Humano. 13ª edición. Editorial Elsevier Mosby. Barcelona, España. 2008. Pp 281-300
3. Stuart Ira Fox. Fisiología Humana. 7ª edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. España. Pp 376-389
4. Robbins L. Stanley, Cotran S. Ramzi, Kumar Vinay. Patología Humana. 7ª edición. Editorial McGraw Hill pp 84-98
5. Rang H.P., Dale M.M. Farmacología. . 7ª edición. Editorial Elsevier España.2008 pp 331-346
6. Aleixandre de Artiñano M., Ortega Mateo A. Función y Disfunción Endotelial. 1ª edición. Editorial Complutense. España, 2000.
7. Stevens Alan, Lowe James. Anatomía Patológica. 2ª edición. Editorial Harcout Mosby Elsevier. Madrid, España. 2001 Pp150-165
8. Devlin M. Thomas. Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicos. Vol. 2. 3ª edición. Editorial Reverté S.A. Barcelona,España. 2000. Pp 961-967
9. Donado M. Cirugía Bucal. Patología y Técnica.3ª edición. Editorial Masson. Barcelona, España. 2005 pp 262-263



10. Pérez-Requejo J.L. Hematología. 1era Edición. Tomo II. Caracas, Venezuela, Disinlimed, C.A. (1995).
11. Goodman y Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica. Décima Edición. Tomo II. Traductores: Blegio J, DiGirolamo G, Rivera B. Mexico .McGraw Hill. (2001).
12. Litte J, Miller C, Henry R, McIntosh B, Fla N, Ky L. Antitrombotic agents: Implications in dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod (2002);93:544-51.
13. Mycek. Farmacología. 2ª edición. Editorial McGraw Hill. México. 2005 pp 231-243
14. Tengborn L. Inhibidores fibrinolíticos en el control de trastornos de la coagulación. Tratamiento de la Hemofilia. Federación Mundial de la Hemofilia. (2007)
15. Bjorlin G. Local fibrinolysis in the oral cavity. Scand J Haematol Suppl (1984); 40:411-6.
16. Cuéllar Ambrosi F., Falabella F. Hematología. Fundamentos de Medicina; 6ª edición. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas. Colombia. 2004 Pp 238-243.
17. Phillip Rubin. Oncología Clínica. 8ª edición. Editorial Elsevier España. 2003 Pp 217-218
18. Netter H. F. Medicina Interna. 1ª edición. Editorial Masson. Barcelona, España. 2005. Pp 30-43



19. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 7^a edición. Editorial McGraw Hill. 2005 Pp. 605-607.
20. Buja Gerhard M., Krueger F.R. Netter. Anatomía Patológica. Editorial Elsevier Masson. Barcelona, España. 2006. Pp. 455-457.
21. Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital.
<http://www.texasheartinstitute.org>
22. Lewis, H D, J W Davis, D G Archibald and Cols. «Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study». The New England journal of medicine 309 (7): 396–403.
23. Julian, D G, D A Chamberlain, S J Pocock. «A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial». BMJ 313 (7070): 1429–1431. British Medical Journal.
24. Krumholz, Harlan M., Martha J. Radford, and Cols. «Aspirin in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in Elderly Medicare Beneficiaries : Patterns of Use and Outcomes». Circulation 92 (10): 2841–2847.
25. Macdonald S (2002). «Aspirin use to be banned in under 16 year olds». BMJ 325 (7371): 988.
<http://www.bmj.com/cgi/content/extract/325/7371/988/c>
26. Más de 100 años: La historia de aspirina. Bayer Health Care.
<http://www.aspirina.com>



27. Mary Bellis (1997). «History of Aspirin».About.com: Inventors.
<http://inventors.about.com/library/inventors/blaspirin.htm>
28. Katzung, Bertram G. Basic & Clinical Pharmacology, Chapter 36. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout, 9a. edición, McGraw-Hill. 2007.
29. Diccionario Pequeño Larousse en color. Ediciones Larousse. Madrid, España. 1991.
30. Jeffrey, Diarmuid. Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug. Bloomsbury. 2004.
31. Gerhard Levy. Clinical Pharmacokinetics of Aspirin. PEDIATRICS (Official Journal of the American Academy of Pediatrics). Vol. 62 No. 5s November 1978, pp. 867-872.
32. Vane JR, Botting RM. «The mechanism of action of aspirin» Review Article. 2003. Thrombosis Research. Pergamon 110 (5-6): 255–8.
33. American Heart Association «Aspirin in Heart Attack and Stroke Prevention». <http://www.americanheart.org>
34. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW. «Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer». New England Journal of Medicine 325 (23): 1593–6. 1991.



35. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas).
<http://www.cioms.ch>
36. Little James W. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. Editorial Mosby Harcourt. 5ª edición Madrid España.
37. Silvestre Donat F.J., Plaza Costa A. Odontología en pacientes especiales. 2007
38. Pedemonte T. C., Montini C. Manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales previo a cirugía oral. REVISTA ODONTOLÓGICA MEXICANA. Vol.9, Num.4, Diciembre 2005 pp171-177.
39. Giner Díaz, González C. y cols. Actualización de la cirugía oral en el paciente coagulado. REVISTA ESPAÑOLA DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL. Vol. 25, Núm. 5 Madrid sep-oct. 2003.