



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN EL PACIENTE
ANTICOAGULADO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ILSE MÉNDEZ REGUERA

TUTORA: Esp. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ

ASESOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

MÉXICO, D.F.

2011



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.

Éste logro académico tiene especial dedicatoria a una persona que nos acompañará siempre, desde donde quiera que esté...

*“Cuando la muerte se precipita sobre el hombre,
la parte mortal se extingue; pero el principio
inmortal se retira y se aleja sano y salvo.”*

Platón

-A Jairo-

...y por supuesto A MIS PADRES, que siempre han sido apoyo incondicional y que hicieron, en toda medida, posible el cumplimiento de ésta meta. A ellos agradezco infinitamente su paciencia y el amor que en todo momento me proporcionaron.

A mis hermanos Aniela y Felipe, que toda la vida han sido ejemplo a seguir y motivo de orgullo para mi.

A mis amigos, los que compartieron conmigo la licenciatura y los que a pesar de tener diferentes intereses profesionales comparten conmigo una excelente amistad. Gracias por todo su cariño.

A Jorge, que estuvo conmigo durante éste periodo acompañándome y tratando de comprender mis innumerables cambios de humor, gracias por compartir éste logro conmigo. Te quiero.

A la Dra. Laura y mis profesores del seminario, por que éste último paso no habría sido posible sin ellos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. HEMOSTASIA.....	6
2.1. Concepto	6
2.2. Mecanismos de la hemostasia	6
2.2.1. Fase vascular.....	7
2.2.2. Fase plaquetaria.....	8
2.2.3. Fase de coagulación o fase plasmática.....	9
2.2.3.1. Cascada de coagulación.....	9
2.2.4. Sistema fibrinolítico.....	13
3. ANTICOAGULANTES.....	15
3.1. Concepto.....	15
3.2. Fármacos inhibidores directos de trombina.....	15
3.3. Fármacos inhibidores indirectos de trombina.....	18
3.3.1. Heparina.....	18
3.3.2. Heparinas no fraccionadas.....	20
3.3.3. Heparina de bajo peso molecular.....	23
3.3.4. Pentasacáridos.....	26
3.4. Anticoagulantes orales.....	28
4. PRUEBAS DE COAGULACIÓN.....	33
4.1. Tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa).....	34
4.2. Tiempo de protrombina (TP).....	34
4.3. International Normalized Ratio (INR).....	35

5. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO.....	37
5.1. Conducta odontológica ante pacientes bajo tratamiento con heparinas, heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular.....	37
5.2. Conducta odontológica ante pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales.....	40
6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	54
CONCLUSIONES.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61



1. INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes problemas dentro del campo de la odontología son las creencias infundamentadas sobre el manejo de pacientes que llevan un tratamiento farmacológico de mantención o crónico. Dentro de este rango de pacientes entran aquellos que se encuentran bajo terapia con anticoagulantes.

A lo largo de esta revisión bibliográfica, se tratará de informar debidamente al lector sobre las bases del tratamiento odontológico de pacientes anticoagulados. Se expondrán, además los procesos de la coagulación, la farmacología de los anticoagulantes y sus interacciones con otros medicamentos.

A través de los años las consideraciones de la atención buco-dental de pacientes que toman anticoagulantes han cambiado. Es por esto que se realizará una revisión sobre las recomendaciones de diferentes autores en busca de las mejores opciones de tratamiento, describiendo, además algunas de las diferentes pruebas de coagulación que son utilizadas como plataforma para los lineamientos actuales sobre la atención odontológica para estos pacientes y finalmente se englobarán los conocimientos que hoy en día existen, para romper los estigmas que muy frecuentemente originan dudas e incluso miedo al profesional de la odontología.

2. HEMOSTASIA

Concepto

La hemostasia es un proceso dinámico que consiste en la detención de la pérdida de sangre. Cuando un vaso sanguíneo se lesiona o se rompe, la hemostasia se consigue por medio de un espasmo muscular, seguido de la formación de un tapón plaquetario, la formación de un coágulo y la proliferación final de tejido fibroso (figura 1).^{1,2}

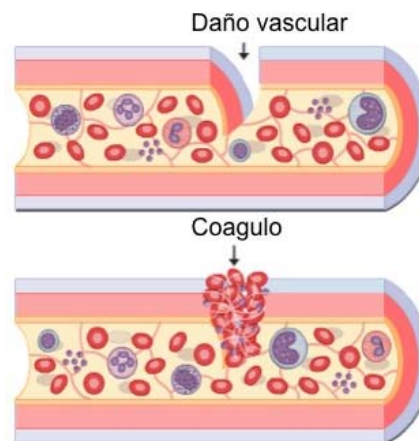


Figura 1. Representación del daño vascular y la formación de un coágulo.²⁷

Mecanismos de la hemostasia

La hemostasia se encarga de conseguir la formación de un coágulo resistente que detenga la salida de sangre y cierre la solución de continuidad. En este proceso se pueden distinguir tres fases:

- Fase vascular
- Fase plaquetaria
- Fase de la coagulación o fase plasmática



Estas tres fases representan una secuencia de sucesos biológicos estrechamente relacionados entre sí.³

Fase vascular

Esta fase inicia con tras la lesión del tejido con un breve periodo de vasoconstricción mediada por mecanismos endógenos reflejos y que se potencia con la liberación de endotelina, un potente vasoconstrictor (Figura 2).⁴

Las células endoteliales son elementales para la regulación de la hemostasia puesto que el equilibrio entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas del endotelio determinan la formación, propagación o disolución del trombo. Su efecto procoagulante consiste en la síntesis del factor tisular, principal activador de la cascada extrínseca de la coagulación, en respuesta a las citocinas. Además, aumentan la función catalítica de los factores de coagulación IXa y Xa. Su efecto anticoagulante es mediado por moléculas parecidas a la heparina asociadas a la membrana endotelial, trombomodulina e inhibidor de la vía del factor tisular.⁴

Las células endoteliales intactas no activadas inhiben la adhesión plaquetaria y la coagulación de la sangre. La activación del endotelio determina un fenotipo procoagulante, que induce la formación de trombos.⁴

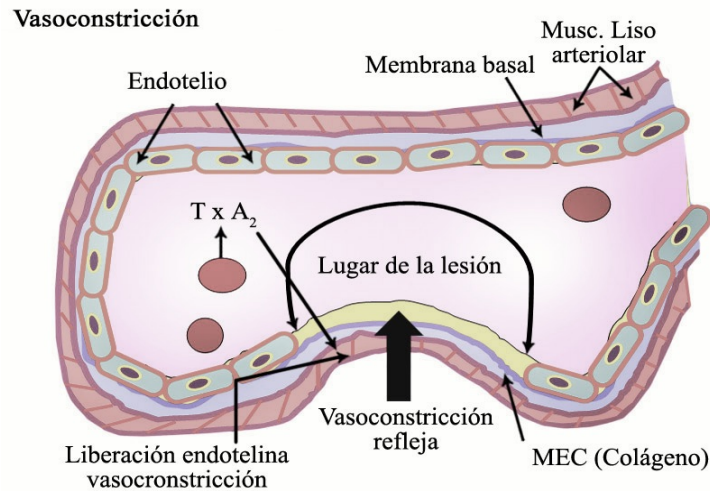


Figura 2. Fase vascular de la coagulación.²⁸

Fase plaquetaria

En esta fase las moléculas de colágeno subendotelial interactúan con las glucoproteínas de la membrana plaquetaria, dando lugar a un primer nexo de unión plaqueta-subendotelio para formar un trombo plaquetario.⁵

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados de forma discoide, que se separan de los megacariocitos en la médula ósea. Son el segundo corpúsculo más numeroso en la sangre. De $150-450 \times 10^9/l$. Forman un tapón hemostático que sella los defectos vasculares y proporciona a los factores de coagulación activados una superficie de reclutamiento. ^{4, 6}

Los estímulos activadores se unen a receptores específicos de membrana y colaboran con la activación de la fosfolipasa C que pone en marcha el ciclo del fosfoinositol con la formación de inositol-1,4,5,-trifosfato (IP_3), el cual activa la salida de calcio hacia el citoplasma. Posteriormente el



calcio es responsable de la estimulación de la fosfolipasa A₂ (PLA₂), la cual libera ácido araquidónico y sobre éste actúa la ciclooxigenasa (COX), formando prostaglandinas que producen tromboxano A₂ (TXA₂) en la plaqueta y prostaciclina o prostaglandina I₂ (PGI₂) en la pared vascular. Posterior a la salida de calcio viene la contracción plaquetaria que tiene como consecuencia la liberación de su contenido, el cual activa plaquetas nuevas y a la fase plasmática de la coagulación.⁵

Fase de la coagulación o fase plasmática

Consiste en la transformación sucesiva de proteasas inactivas en sus formas activas por medio de proteasas que han sido activadas previamente dando como resultado la formación de trombina. El mecanismo de coagulación es responsable de la formación de fibrina.^{5,7}

Cascada de coagulación

Se dice que el hecho fundamental de la coagulación es la conversión, por la trombina, del fibrinógeno soluble en fibras insolubles de fibrina.²

En este modelo de cascada de coagulación se separan dos vías; la intrínseca y la extrínseca. Ambas vías convergen en una vía común siendo capaces de activar el factor X para generar trombina.⁸

Cada reacción de la vía se debe a la formación de un complejo que comprende una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (proenzima del factor de la coagulación) y un cofactor (acelerador de la



reacción). Estos elementos se ensamblan de manera característica sobre la superficie de fosfolípidos y se mantienen unidos gracias a iones de calcio.⁴

La vía extrínseca se nombra de esta forma porque necesita un estímulo exógeno y la vía intrínseca porque solo necesita la exposición del factor XII a las superficies trombogénicas.⁴

La vía extrínseca a nivel fisiológico es de mayor importancia, es la que permite la coagulación cuando hay lesiones vasculares; se activa por medio del factor tisular o tromboplastina tisular y factores como fosfolípidos de las membranas de los tejidos dañados y un complejo lipoproteico que actúa como enzima proteolítica para activar al factor VII. El factor tisular es una proteína de membrana importante que actúa como receptor para el factor VII. La tromboplastina y el factor VIIa activan a los factores IX y X. El factor IXa migra y se une a la superficie plaquetaria mientras que el factor X activado (Xa) cataliza la conversión de protrombina en trombina en presencia de fosfolípidos plaquetarios, Ca^{++} y factor Va. La trombina, activa a otros factores de coagulación, especialmente factores V, VIII y XI, ocasionando la amplificación de la generación de trombina. La activación del factor Xa catalizada por el factor tisular-factor VIIa es regulada por el inhibidor del factor tisular (TFPI). ^{1, 4, 7, 8, 9, 10}

Por otra parte el sistema intrínseco inicia con un traumatismo de la propia sangre o con la exposición de la sangre al colágeno de la pared de un vaso sanguíneo lastimado. ¹

La reacción inicial es la conversión del factor XII inactivo en factor XII activo (XIIa). Esta activación es catalizada por cininógeno de alto peso molecular (proteína precursora de la bradicinina que es un potente vasodilatador) y por calicreína (proteasa que actúa sobre el cininógeno de



alto peso molecular). Esta vía se continua con la activación del factor XI por acción del factor XIIa y el factor XIa activa a su vez al factor IX. Posteriormente el factor IXa forma un complejo con el factor VIIIa (el factor VIII se activa cuando se separa del factor de Von Willebrand) que activa al factor X (figura 3).^{1, 7, 8}

La protrombina es una proteína plasmática inestable que puede fragmentarse en compuestos mas pequeños, uno de los cuales es la trombina. La protrombina se produce en el hígado de manera constante. Para la producción normal de protrombina en el hígado es necesaria la vitamina K.¹

El fibrinógeno es una molécula de gran peso molecular que se forma en el hígado. La trombina es una enzima que actúa sobre las moléculas de fibrinógeno eliminando cuatro péptidos de bajo peso molecular de cada una de ellas, quedando una molécula de monómero de fibrina, estas moléculas de monómero de fibrina polimerizan con otras del mismo tipo y forman de esta manera fibras largas que constituyen el retículo del coágulo. Este retículo es fortalecido por un factor estabilizador de la fibrina, presente en el plasma en cantidades pequeñas. El factor estabilizador de fibrina crea enlaces covalentes entre las moléculas de monómero de fibrina y entre las fibras de fibrina adyacentes, dando fortaleza a la red de fibrina.¹

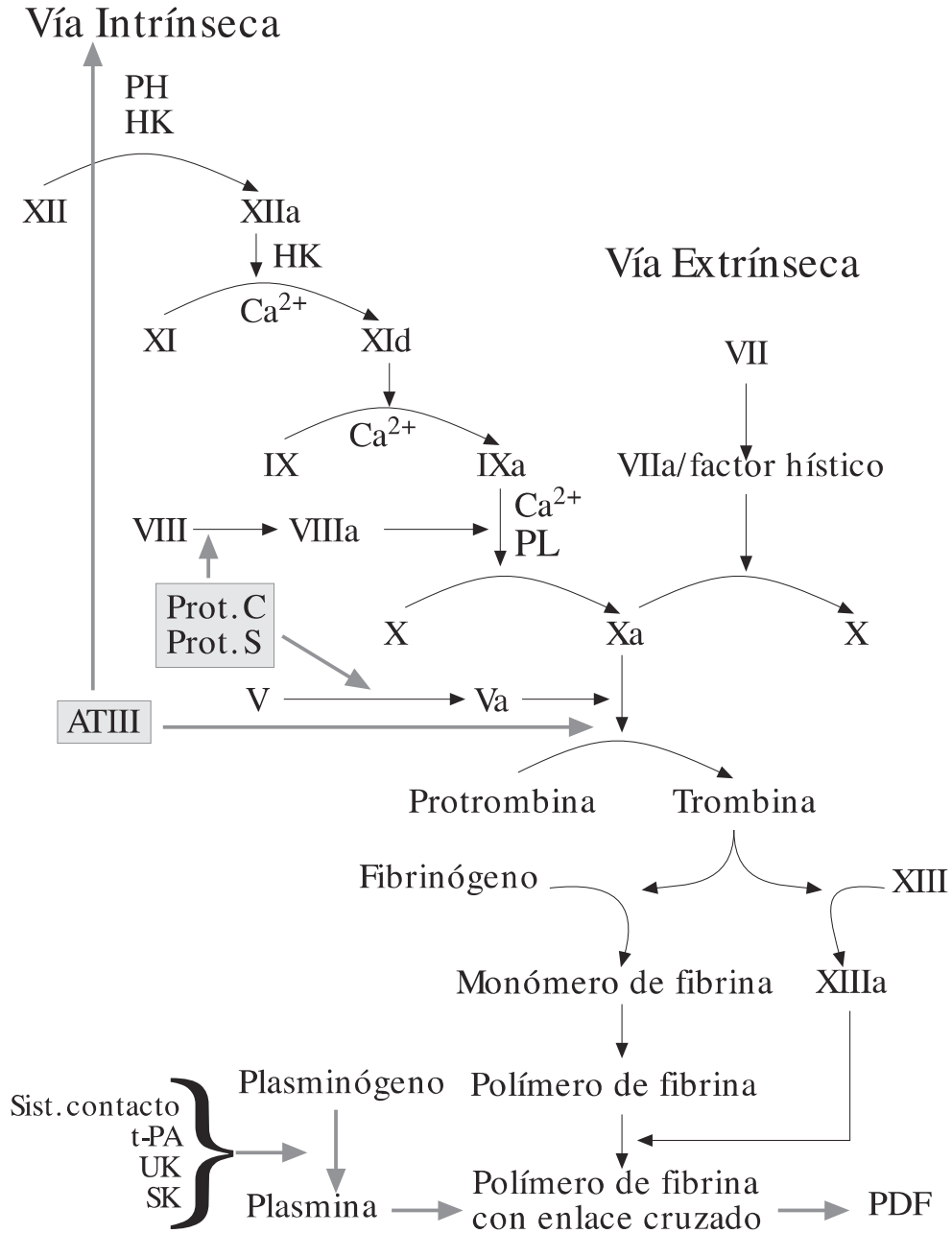


Figura 3. Modelo de la cascada de coagulación. 25



Sistema fibrinolítico

La fibrinólisis consiste en la destrucción química de la fibrina por la plasmina. La plasmina no circula como tal, si no en forma de su precursor inactivo el plasminógeno. Esta activación se produce gracias a activadores endoteliales y presentes en la circulación sanguínea, son: el activador del plasminógeno tipo tisular (t-PA) y el tipo urocinasa (u-PA).⁵

El plasminógeno y la plasmina tienen dominios proteínicos especializados (Kringles) que se unen a las lisinas expuestas en el coágulo de fibrina e imparten especificidad del coágulo al proceso fibrinolítico.⁹

La plasmina, también llamada fibrinolisisina, es el componente activo del sistema de plasminógeno. Esta enzima causa la lisis de la fibrina y del fibrinógeno, con la producción de sustancias producto de la degradación del fibrinógeno, que inhiben a la trombina. Se forma a partir de su precursor inactivo, el plasminógeno, mediante la acción de la trombina y el activador tisular de plasminógeno (t-PA) o el activador tipo urocinasa del plasminógeno (u-PA).¹

El proceso fibrinolítico intravascular comienza por la acción del t-PA y la formación de complejos fibrina-t-PA-plasminógeno. Además, el endotelio puede expresar anexina II, un correceptor de t-PA y plasminógeno. Existe también otro modo de activación que parte de la acción de la proteasa activadora del factor VII (FSAP), la cual facilita la formación de u-PA a partir de su precursor inactivo pro-u-PA. La unión de t-PA o de u-PA a la fibrina y al plasminógeno transforma a este último en plasmina, la cual degrada a la fibrina (Figura 4).⁵



La antitrombina III, es un inhibidor circulante de proteasas que se fija a ellas bloqueando su actividad como factores de coagulación. Esta unión puede facilitarse por la unión a heparina.¹

Todas las células endoteliales, excepto las de la circulación cerebral producen una proteína fijadora de trombina que se expresa en su superficie y que lleva por nombre trombomodulina. La trombina es un procoagulante, pero cuando se une a la trombomodulina su efecto cambia transformándose en un anticoagulante, esto se debe a que la unión de estas dos moléculas forma un complejo trombina-trombomodulina que activa a la proteína C. La proteína C junto con su cofactor la proteína S logra inactivar los factores de la coagulación V y VIII, además de inactivar un inhibidor del activador del plasminógeno, incrementando de esta manera la formación de plastina.¹

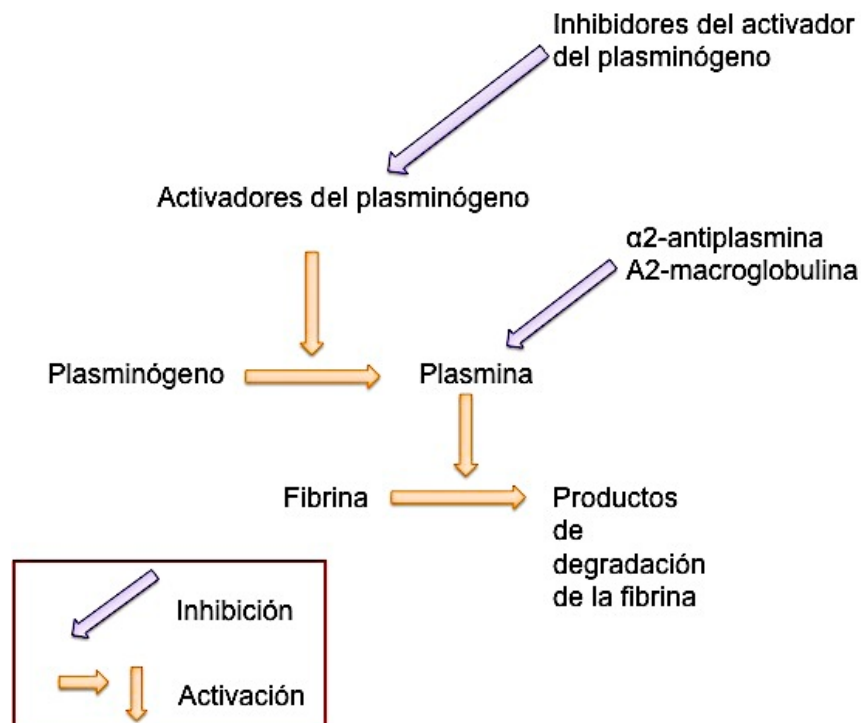


Figura 4. Sistema fibrinolítico. ²⁹



3. ANTICOAGULANTES

Concepto

Los anticoagulantes representan un grupo de sustancias de diferente naturaleza química que se relacionan entre sí por su efecto biológico que consta en la inhibición de la fase plasmática de la coagulación. Dentro de este grupo de fármacos podemos distinguir dos grupos según su forma de obtener su efecto biológico: los anticoagulantes de acción directa, aquellos que actúan mediante la inhibición de la trombina en el plasma sanguíneo, y los anticoagulantes de acción indirecta, que mediante la inhibición de la síntesis hepática de algunas proteasas logran llegar a su efecto final. ^{5, 11}

Fármacos inhibidores directos de trombina

Estos fármacos logran su acción mediante la unión directa con la trombina en proporción 1:1, impidiendo así la actividad de esta proteasa sobre otras moléculas. Se unen tanto a la trombina libre como a la unida a la fibrina, inactivándola.⁹

Los inhibidores de trombina son principalmente de administración por vía parenteral (hirudina, bivalirudina, argatrobán y melagatrán), sin embargo existe una prodroga (ximelagatrán), que se metaboliza de otro fármaco inhibidor directo de trombina (melagatrán), de administración por vía oral (Figura 5).^{5, 9}

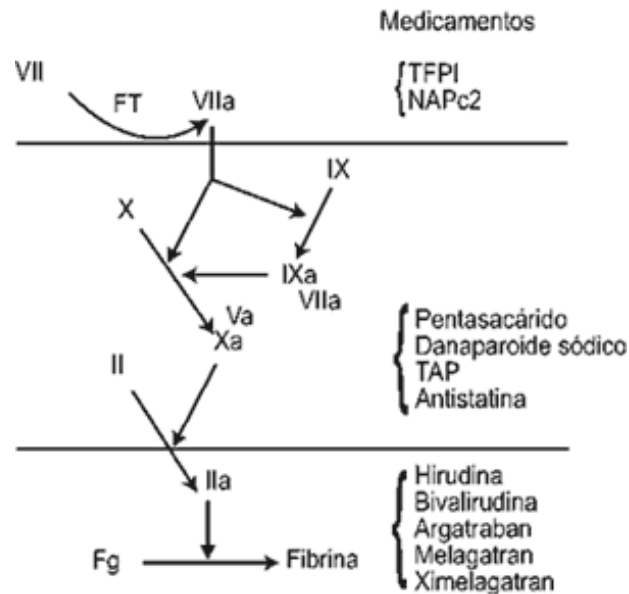


Figura 5. Cascada de activación de la coagulación y las dianas de los nuevos antitrombóticos.³⁰

La trombina presenta dos puntos químicos de importancia: el sitio de unión externo y un sitio activo. Los inhibidores directos de trombina se unen a estos puntos de tres diferentes formas:

- Tipo hirudina, que tiene una unión específica al sitio externo y un impedimento inespecífico del sitio activo.
- Tipo bivalirudina, que se fija específicamente a ambos puntos químicos de la trombina.
- Tipo melagatrán/ximelagatrán, que únicamente bloquea de forma específica el sitio activo.⁵

La hirudina es un potente inhibidor específico irreversible de la trombina, extraído de las sanguijuelas (*Hirudo medicinalis*). Actualmente se encuentra disponible en su forma recombinante r-hirudina que recibe el nombre de lepirudina. Este fármaco puede alcanzar e inactivar la trombina fija a la fibrina en el trombo. Tiene como sitio de excreción el riñón, es por



eso que en pacientes con insuficiencia renal debe utilizarse con extremo cuidado ya que como se mencionó anteriormente es un fármaco irreversible. Se ha determinado que hasta un 40% de los pacientes con infusiones a largo plazo desarrollan un anticuerpo dirigido contra el complejo lepirudina-trombina. Estos complejos no son eliminados y pueden potenciar el efecto anticoagulante además de algunas reacciones anafilácticas.^{5, 9}

La bivalirudina es un análogo de la hirudina. Es un inhibidor selectivo bivalente que se administra por vía intravenosa o subcutánea. Inhibe de forma reversible el lugar catalítico de la trombina. Al unirse reversiblemente a la trombina, los efectos anticoagulantes de la bivalirudina desaparecen poco después de la interrupción del tratamiento. La bivalirudina es eliminada por hidrólisis proteolítica y eliminación renal.⁹

El argatrobán es un inhibidor sintético de bajo peso de la trombina, derivado de la arginina que se une reversiblemente al sitio activo de la trombina. Inhibe la acción de la trombina libre y la asociada al coágulo.^{9, 12}

El ximelagatrán es un profármaco de melagatrán de administración por vía oral. Este tiene ventajas farmacocinéticas y de biodisponibilidad predecibles, lo cual permite la dosificación fija y la respuesta anticoagulante previsible. Se ha demostrado que el ximelagatrán es tan efectivo como otros anticoagulantes en el tratamiento del tromboembolismo venoso y la fibrilación auricular, aunque se ha observado cierta hepatotoxicidad en tratamientos de más de un mes de duración.⁹

Las reacciones adversas mas frecuentes para este tipo de fármacos son dos: la hemorragia, sobre todo en la administración de lepirudina por su bloqueo irreversible, y el incremento de las enzimas hepáticas.⁵



Fármacos inhibidores indirectos de trombina

Los inhibidores indirectos de la trombina se denominan de esa forma porque su efecto se logra mediante la interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas.⁹

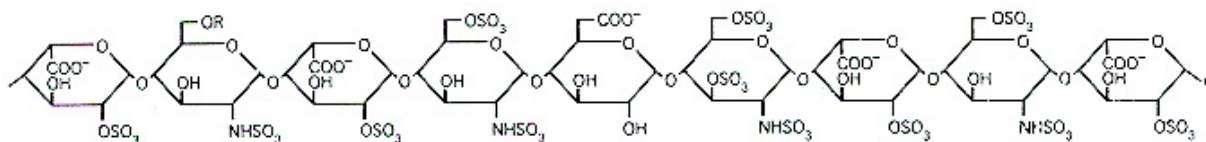
Heparina

La heparina es un anticoagulante parenteral frecuentemente usado para tratar episodios tromboembólicos agudos o para protocolos de hospitalización que incluyen distintos procesos quirúrgicos. La vía intravenosa se utiliza para la heparina sódica y la vía subcutánea para las formas cálcicas. Las heparinas de bajo peso molecular pueden ser administradas por cualquiera de las dos vías.^{5, 13}

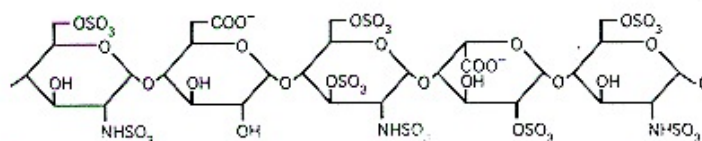
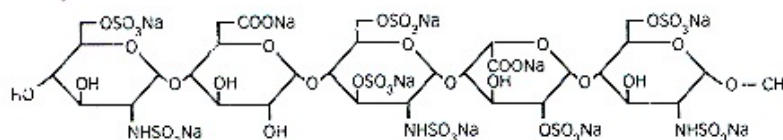
La heparina es una mezcla heterogénea de polisacáridos, su estructura química está compuesta por una secuencia de D-glucosamina sulfatada y ácido D-glucorónico, unidos por enlaces glucosídicos. Los grupos sulfato se unen principalmente a los grupos amino, formando así enlaces de tipo sulfamínico, que confiere un carácter ácido y carga eléctrica negativa (Figura 6).^{5, 13}

Se distinguen tres tipos de heparina:

- Heparinas no fraccionadas (HNF)
- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)
- Pentasacáridos



Heparina no fraccionada

Mínima secuencia para la unión a A₂-III
(pentasacárido natural)

Fondaparinux sódico

Figura 6. Estructura química de la heparina no fraccionada, el pentasacárido mínimo para ejercer un efecto antitrombótico y la sal sódica del fondaparinux.⁵

Las heparinas actúan potenciando el efecto de la antitrombina III, un potente anticoagulante que tiene la capacidad de neutralizar algunos factores de la coagulación como la trombina, el factor Xa, el factor IXa y el factor XIa. Sin embargo, no inactiva al factor VIIa (Tabla1).¹⁴



Tabla 1. Principales características diferenciales de las heparinas.⁵

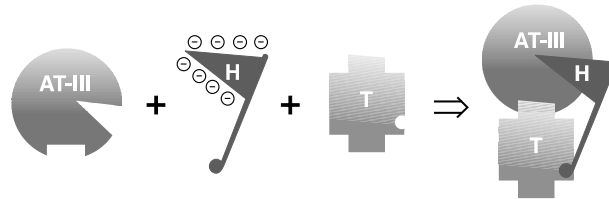
	HNF	NADROPARINA	TEDELPARINA	DALTEPARINA	ARDEPARINA	ENOXAPARINA	TINZAPARINA	BEMIPARINA	FONDAPARINUX
Método de preparación	Natural	Desaminación en ácido nitroso	Desaminación en ácido nitroso	Desaminación en ácido nitroso	Medio peroxidativo	β -Eliminación en medio acuoso	Despolimerización enzimática	β -Eliminación en medio no acuoso	Sintético
Peso molecular medio (daltons)	16.000	4.600	4.800	6.500	6.500	4.400	6.500	3.600	11.728
Fracciones < 6.000 daltons (%)	0	70	68	53	55	35	66	18	100
Cociente anti-IIa/anti-Xa	1/1	1/3,4-3,8	1/3,5-3,8	1/2,6-2,8	1/2,0-2,5	1/3,7-4,0	1/1,5-2,5	1/7,5-10	1/4.000
Semivida media (horas)	1,5-2,0	2,2-2,7	2,3-2,6	2,0-2,3	2,0- 2,4	2,5-4,0	2,8-3,5	4,1-5,2	11,5-13,2

Heparinas no fraccionadas (HNF)

Mecanismos de acción

Su mecanismo de acción se centra en la unión de la heparina a la antitrombina III (ATIII), produciendo un cambio conformacional que aumenta la inactivación de ciertos factores de la coagulación, como son la trombina (factor IIa), el factor IXa y el factor Xa, al formar complejos equimolares estables con ellos. El cambio conformacional de la antitrombina expone su sitio activo para la rápida interacción con las proteasas. Para que se de la inactivación acelerada de la trombina es necesaria la formación de complejos terciarios de ATIII con heparina y trombina, mientras que para la inactivación del factor Xa solo es requerida la interacción de la heparina con la antitrombina (Figura 7).^{2, 5, 11}

1. Efecto de HNF sobre Trombina



2. Efecto de HNF sobre factor Xa.

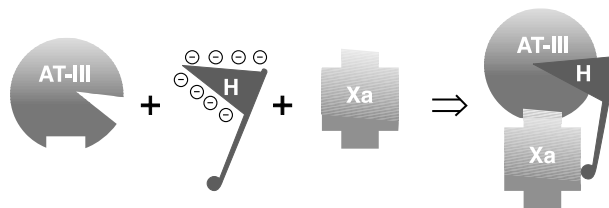


Figura 7. Mecanismo de acción de la heparina no fraccionada sobre la trombina y el factor Xa. ¹¹

Aspectos farmacocinéticos

La carga negativa de la heparina se une inespecíficamente a diversas proteínas plasmáticas, es de esta manera que se distribuyen en la sangre. Esta unión a proteínas tiene como consecuencia la reducción del número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII. La concentración de estas proteínas inespecíficas varía de persona a persona. De esta forma se justifica la variabilidad del efecto anticoagulante obtenido a dosis iguales en personas diferentes. ^{5, 11}

La variabilidad de los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada obligan a realizar un control muy estricto de la terapia, para evitar la sobredosificación o la administración de dosis insuficientes. ¹¹



En la práctica clínica lo mas frecuente es la realización de la prueba de tiempo de tromboplastina activada (TTPa) ya que este *test* mide los tres factores inhibidos. ¹¹

La vida media plasmática de la heparina es de 60 a 90 minutos. Esta depende del tamaño de las moléculas, de la vía de administración y de la dosis administrada. Es por esto que se le denomina como una constante de aclaramiento plasmático no lineal. Su depuración ocurre por despolimerización intracelular. Las moléculas más grandes se depuran más rápido.^{11, 14}

Vía de administración y posología

Cuando el uso de la heparina no fraccionada es terapéutico, se recomienda la administración endovenosa con bomba de infusión. La posología, en este caso, se debe ajustar según el peso del paciente iniciando con un bolo endovenoso de 80 UI/kg de peso y posteriormente la infusión continua de heparina a 18 UI/kg/hora.¹¹

La dosis de infusión debe corregirse según las pruebas de TTPa de forma que el paciente mantenga un nivel de anticoagulación dentro del rango terapéutico (TTPa prolongado de 2-2.5 veces el valor control). ¹¹

Cuando la heparina se usa de forma profiláctica se recomienda el uso subcutáneo con intervalos de administración de 8 a 12 horas. ¹¹



Usos clínicos

Prevención de tromboembolismo venoso:

- Alteraciones con factores de riesgo como cáncer, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar crónica severa, infarto agudo al miocardio, etc.
- Pacientes de cirugía general con factores de riesgo.
- Pacientes con cirugía ginecológica o urológica.
- Pacientes con cirugía ortopédica mayor.

Tratamiento de enfermedades tromboembólica:

- Tromboembolismo venoso.
- En embolia pulmonar aguda.
- Insuficiencia arterial aguda de extremidades.
- Prevención de embolización sistémica en el periodo pericardioversión de la arritmia completa por fibrilación auricular.
- En angina inestable.^{5, 11}

La heparina no fraccionada se usa preferentemente cuando hay insuficiencia renal. ²

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La despolarización química o enzimática de la heparina no fraccionada tiene como resultado moléculas mas pequeñas denominadas heparinas de bajo peso molecular. Existen diferentes tipos dependiendo de la técnica de fraccionamiento de la molécula de heparina. Las mas utilizadas son:

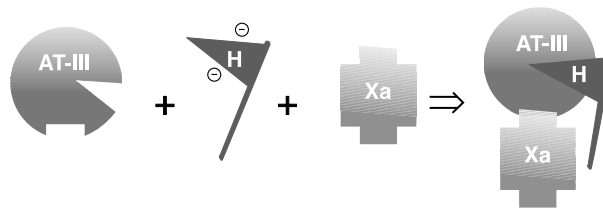


dalteparina, nadroparina, tedelparina, logiparina, enoxaparina, tinzaparina y bemiparina.^{5, 11}

Mecanismos de acción

Al igual que la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular acelera la inhibición del factor Xa y de la trombina por la antitrombina III formando complejos. No obstante, la diferencia fundamental se centra en la relación de inactivación de factor Xa:trombina, siendo mayor la inhibición del factor Xa que de la trombina (Figura 8).¹¹

1. Efecto de HBPM sobre factor Xa.



2. Efecto de HBPM sobre Trombina.

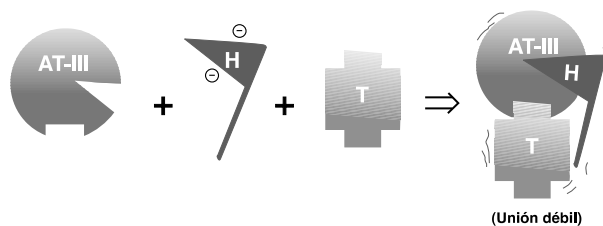


Figura 8. Mecanismo de acción de la heparina de bajo pesos molecular sobre la trombina y el factor Xa. ¹¹



Aspectos farmacocinéticos

Al ser moléculas mas pequeñas que las de heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular tienen menor unión con células endoteliales, por lo que se depuran con mas lentitud, se absorben mejor por vía subcutánea y su unión con proteínas plasmáticas diferentes a la ATIII es menor. 2, 5, 11

Estas moléculas fraccionadas de heparina refieren mejores características que las no fraccionadas; como una mejor relación dosis:respuesta, es decir, su efecto anticoagulante es equivalente a igual dosis en personas diferentes. Además la administración una o dos veces al día no requiere control de laboratorio (salvo en nefropatías) y tiene menores efectos secundarios.¹¹

La heparina de bajo peso molecular no prolonga el tiempo de tromboplastina activada. Se elimina principalmente por excreción renal.^{2,11, 15}

Usos clínicos

Es de similar eficacia que la heparina no fraccionada.

Prevención de tromboembolismo venoso:

- En pacientes con alteraciones médicas de riesgo, postquirúrgicos de cirugía general, ginecológica o urológica.
- En cirugía ginecológica oncológica.
- Cirugía ortopédica mayor (mejores resultados).

Tratamiento de enfermedades tromboembólicas:

- Angina inestable (mejores resultados).
- En embolia pulmonar (efecto similar).^{5, 11}

Pentasacáridos

Los pentasacáridos son compuestos sintéticos formados por la mínima fracción de heparina no fraccionada que se activa para ejercer su mecanismo de acción. Existen en la actualidad dos compuestos de este tipo: fondaparinux e idraparinux (Figura 9).⁵

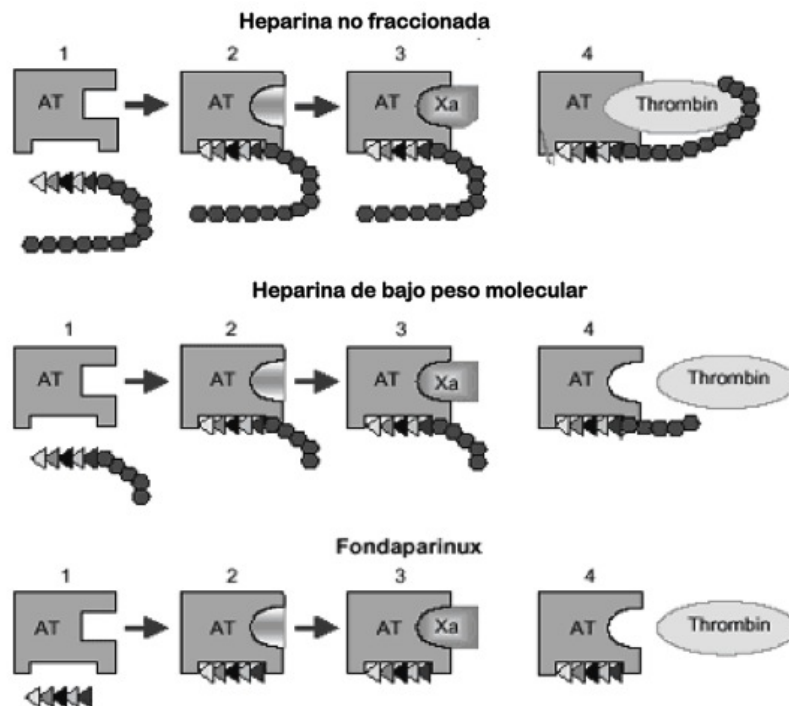


Figura 9. Sitios de unión de la heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y el pentasacárido (fondaparinux).³¹



Estos compuestos sintéticos ejercen su efecto únicamente sobre el factor Xa, es decir, tienen un efecto específico que incrementa trescientas veces la velocidad de inhibición del factor Xa por la antitrombina III y que es prácticamente nulo sobre la trombina.^{5, 9}

La molécula de pentasacárido sintético se une con avidéz a la antitrombina con alta actividad específica originando efectivamente la inactivación del factor Xa. Tienen una vida media larga (15hrs), por lo que su administración es una vez al día por vía subcutánea y biodisponibilidad del 100%. Posee una escasa afinidad por las proteínas a las que comúnmente se une la heparina, por lo que tiende a unirse selectivamente a la ATIII. ^{5, 9}

Toxicidad de las heparinas

Uno de las principales reacciones adversas es la hemorragia. Se vuelve un riesgo mayor en personas de más de 60 años de edad, personas alcohólicas crónicas y personas con afecciones renales. Este riesgo se puede disminuir mediante la selección adecuada del paciente y el cuidadoso control de la dosis medicamentosa, además de la vigilancia del paciente.^{5, 9}

La terapéutica con heparina a largo plazo se asocia con osteoporosis y fracturas espontáneas. Se relaciona con mayor resorción ósea, debido a un estímulo de la colagenasa. ^{5, 9}

La heparina está contraindicada en pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) hipersensibles al medicamento, pacientes con hemorragia activa, hemofílicos, en trombocitopenia significativa, púrpura, hipertensión severa, hemorragia intracraneal, endocarditis infecciosa, enfermedad hepática y renal avanzadas, entre otras.⁹



Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales o también llamados antivitaminas K son aquellas sustancias que tienen una estrecha relación química con la vitamina K. Estos poseen un doble anillo y un residuo. Las sustancias con actividad antivitamina K poseen un doble anillo similar o estructuralmente parecido y difieren por la naturaleza del residuo. Su acción anticoagulante se determina por la competición con el mecanismo de activación hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Tienen como medio de administración la vía oral, de ahí proviene su denominación genérica (Figura 10).^{5,11,1}

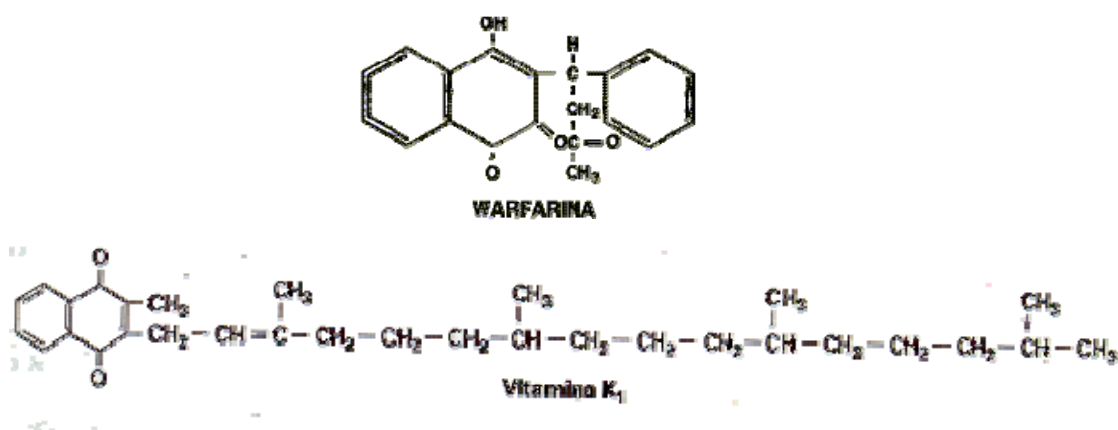


Figura 10. Estructura química de la warfarina comparada con la estructura química de la vitamina K.^{32, 33}

Existen dos tipos de anticoagulantes orales, los derivados de la cumarina, como la warfarina, el acenocumarol y el tiocumarol; y los derivados de la indanediona, como la fenindiona y la fluindiona. Aunque cabe mencionar que en la práctica clínica se utilizan con más frecuencia dos de los derivados de la cumarina, la warfarina sódica y el acenocumarol. ^{5, 11, 14}

Mecanismos de acción

Los anticoagulantes orales actúan mediante la inhibición del efecto hepático de la vitamina K, interfieren con la disponibilidad de la vitamina K inhibiendo el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. 5, 11, 14

La vitamina K se encuentra en el organismo de forma inactiva como vitamina K quinona, tras su administración, pasa por el hígado transformándose así en vitamina K hidroquinona (KH_2) gracias a la existencia de una vitamina K quinona reductasa. La KH_2 actúa entonces como coenzima de γ -glutamyl-carboxilasa (una carboxilasa vitamina K dependiente) produciendo la carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, una vez carboxilados estos factores de la coagulación, se hallan preparados para su activación. Finalmente, la KH_2 se convierte en vitamina K epóxido (KO), que a su vez termina el ciclo convirtiéndose de nueva cuenta en vitamina K mediante la acción de una epóxido-reductasa (Figura 11).5, 11, 14

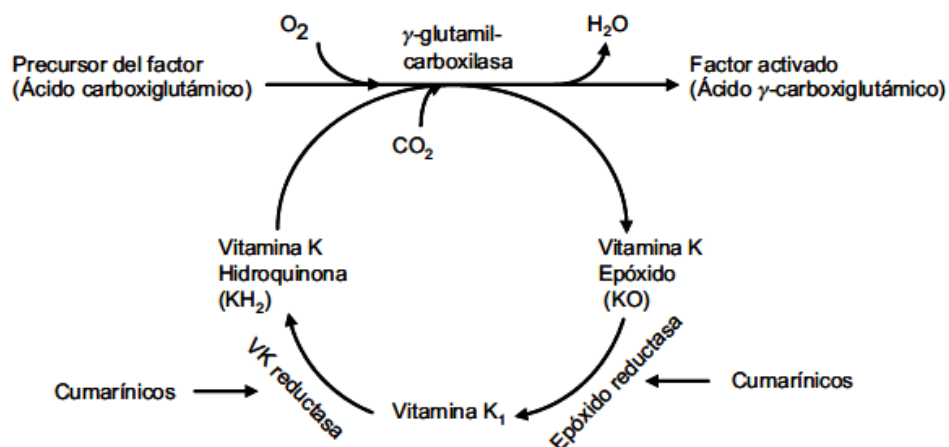


Figura 11. Ciclo de la vitamina K y acción de los derivados cumarínicos.³⁴



La vitamina K reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas proteínas vitamina-K dependientes. Los anticoagulantes orales inducen la síntesis defectuosa de todas las proteínas vitamina K dependientes.¹¹

Los antagonistas de la vitamina K poseen estructuras similares a los distintos tipos de vitamina K, de este modo los derivados de la indanediona simulan la vitamina K epóxido reductasa y se colocan como sustrato de la enzima vitamina K epóxido reductasa dando lugar a una molécula similar pero no igual a la vitamina K quinona que por consiguiente no podrá ser convertida en vitamina K hidroquinona (KH_2). Por otra parte, los anticoagulantes derivados de la cumarina, que presentan una estructura muy parecida a la vitamina K quinona, compiten como sustrato por la vitamina K quinona reductasa que las convierte en moléculas parecidas a la vitamina K hidroquinona aunque no funcionales.^{5, 14}

Así pues, podemos decir resumidamente que los anticoagulantes orales, inhiben las enzimas epóxido-reductasas y vitamina K-reductasas en el hígado antagonizando la síntesis de factores vitamina K dependientes (factores II, VII, IX y X y proteínas C y S), produciendo moléculas carentes de actividad coagulante.^{5, 13, 14}

Aspectos farmacocinéticos

Este tipo de anticoagulantes presentan buena solubilidad en lípidos, por lo que su absorción es rápida y tiene lugar en el tubo digestivo. La warfarina tiene una vida media de 36 horas, y el acenocumarol de 9 horas. En el plasma los anticoagulantes orales circulan unidos a la albúmina en un 98%,



liberándose de ésta para entrar a los hepatocitos como formas libres, donde dan lugar a la alteración de la síntesis de proteínas y son metabolizados por oxidación. La concentración máxima en el plasma se logra después de 60 a 90 minutos posterior a la administración del fármaco.^{2, 11, 13, 14}

Los factores de la coagulación que requieren vitamina K para sintetizarse adecuadamente poseen vida media plasmática diferente, lo que provoca que al inhibirse la formación de éstas la tasa funcional plasmática de cada una difiera. La vida media de los factores afectados son:

- Factor VII: 6 horas.
- Factor IX: 14 horas.
- Factor X: 40 horas.
- Factor II: 60 horas.^{9, 14}

Vía de administración y posología

Es recomendado que el tratamiento con warfarina se inicie con dosis bajas diarias de 5 a 10 mg. Y de acuerdo con el ajuste inicial del tiempo de protrombina se sugieren dosis de mantención de 5 a 7 mg/día. El tiempo de trombina debe incrementarse a niveles que representen una reducción de la actividad de protrombina a 25% de la actividad normal. Cuando la actividad es menos a 20%, la dosis debe reducirse o suspenderse hasta que la actividad se registre por arriba del 20%.⁹



Toxicidad y efectos adversos

La warfarina atraviesa la placenta con facilidad, se considera teratógena por lo que no se administra en ninguna circunstancia en los primeros meses del embarazo. Afecta las proteínas fetales con residuos de γ -carboxiglutamato, presente en los huesos y la sangre, por lo que causa un efecto congénito grave caracterizado por anomalías óseas. Puede producir hemorragia intracraneal en el niño durante el parto o trastornos hemorrágicos en el feto. ^{2, 9}

Otra reacción adversa es la necrosis cutánea por anticoagulantes orales. Esta ocurre durante las primeras semanas de tratamiento, habitualmente luego de 3 a 8 días de uso. Se manifiesta por el uso de dosis altas al iniciar el tratamiento ya que hay una depresión en la síntesis de proteína C. Esto provoca un estado de hipercoagulabilidad paradójico con trombosis de pequeños vasos y necrosis cutánea por isquemia. ^{9, 11}

También se pueden producir hemorragias. Este efecto adverso es producto, muy a menudo, de la gran cantidad de interacciones posibles y de los factores predisponentes del paciente como lesiones estructurales sangrantes no diagnosticadas. ^{5, 11}

Usos clínicos

La warfarina se emplea en tratamientos prolongados. Se puede usar en prevención secundaria o en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. ¹¹



En pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o con arritmia cardíaca completa por fibrilación auricular se usa para prevenir la embolización sistémica.¹¹

4. PRUEBAS DE COAGULACIÓN

Existen pruebas de laboratorio que se utilizan comúnmente para la evaluación de la hemostasis, dentro de éstas se incluyen el tiempo de sangría, el tiempo de protrombina (TP), el conteo plaquetario, el International Normalized Ratio (INR) y el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa). ya sea previo a un procedimiento invasivo o para control terapéutico. Aunque se debe seleccionar adecuadamente la prueba de acuerdo con la coagulopatía (Tabla 2).¹⁶

Tabla 2. Pruebas de laboratorio utilizadas por la evaluación de coagulopatías por drogas. ¹⁶

Prueba	Propósito	Rango normal
Tiempo de sangría	Función plaquetaria	2-7 minutos
International Normalized Ratio (INR)	Evaluación de la vía extrínseca de la coagulación (ejem. derivados cumarínicos)	1.0
Tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa)	Evaluación de la vía intrínseca de la coagulación (ejem. Heparina)	25-35 segundos
Conteo plaquetario	Cuantitativo (ejem. Quimioterapia)	150,000-450,000/ μ L



El resultado del tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) y del tiempo de protrombina miden el tiempo que tarda en formarse un coágulo de fibrina en una muestra de sangre in vitro después de haberse recalcificado con los reactivos adecuados.⁸

Tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa)

La prueba de tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) evalúa la capacidad de los factores II, V, VIII, IX, X y XI para formar coágulos de fibrina, es decir, mide la función de la vía intrínseca de la cascada de coagulación. Es la prueba utilizada más frecuentemente para el monitoreo de la terapia con heparina. Es menos sensible a los efectos de la enfermedad hepática, en terapia con antagonistas de la vitamina K o en deficiencia de dicha vitamina y a coagulación intravascular diseminada.^{8,15}

Bajo circunstancias normales, la sangre debe formar el coágulo de 25 a 30 segundos. Los efectos de la heparina se ven reflejados en la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa). La meta terapéutica es prolongar el TTPa de 50 a 70 segundos. ¹⁷

Tiempo de protrombina (TP)

El examen de tiempo de protrombina mide la actividad de los factores II, V, VII y X, componentes de la vía extrínseca de la cascada de coagulación, y su habilidad para formar coágulos de fibrina. Por lo que se utiliza frecuentemente como método de diagnóstico en coagulopatías adquiridas y



congénitas y para el monitoreo de fármacos antagonistas de la vitamina K. Los tiempos de coagulación que se obtienen con esta prueba pueden variar. La variabilidad de los resultados de esta prueba se le atribuye a diversas causas, como puede ser el origen y la marca de la tromboplastina utilizada en el test (de origen humano o de conejo), el tipo de instrumental utilizado también llega a ser causa de estas variaciones (Figura 13).^{8,15, 17}



Figura 13. Diferentes reactivos utilizados en la prueba de protrombina.^{35, 36, 37}

International Normalized Ratio (INR)

En 1983 la organización mundial de la salud recomendó el uso del International Normalized Ratio (INR) para reportar los valores del tiempo de protrombina. El INR es el valor de protrombina que se obtendría si se utilizara un reactivo de tromboplastina internacional como referencia.^{13, 18}

La prueba de tiempo de protrombina en conjunto con el INR tienen dos limitantes que se deben tomar en cuenta. La primera, el tipo de protrombina cuando se convierte a la escala de INR es únicamente válida para los pacientes que toman antagonistas de la vitamina K como la warfarina. La



calibración del tiempo de protrombina en INR se lleva a cabo por la asociación entre el tiempo de protrombina en plasma de sujetos sanos y el de pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. Por esta razón este examen se considera preciso únicamente cuando se utiliza con pacientes bajo tratamiento de anticoagulantes orales. La segunda limitante de esta prueba es que únicamente monitorea los factores procoagulantes, factores de coagulación, y no toma en cuenta los cambios en los factores anticoagulantes como la antitrombina III o el inhibidor de las vías del factor tisular (TFPI), que tienen un papel igualmente importante en el proceso de coagulación.⁸

Para el tiempo de protrombina que se encuentra dentro del rango normal, el INR es aproximadamente 1. Un INR de 2 a 3 es el rango terapéutico normal para trombosis venosa profunda y para la mayoría de los regímenes de anticoagulación, y un INR con valores de 3.5 o mayor es el que se recomienda para pacientes con válvulas cardíacas protésicas y/o historia de embolismo recurrente.^{13, 16, 18}

En términos sencillos, el INR corresponde a cuantas veces está aumentado el tiempo de protrombina del paciente en relación al rango normal.^{16, 19}



5. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO

Conducta odontológica ante pacientes bajo tratamiento con heparinas, heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular

En general el uso de la heparina es un reto fácil de superar para los cirujanos. El manejo de los pacientes que llevan terapia con heparinas debe de ser interdisciplinario, es decir, odontólogo-medico tratante (Figura 14). Se debe tomar en cuenta que el interrogatorio clínico será determinante para establecer qué tipo de terapia lleva el paciente, la condición sistémica asociada al uso del fármaco y los signos clínicos de alteraciones hemorrágicas que pudiera presentar el mismo. De esta manera se logra valorar mediante el uso de pruebas de laboratorio, en este caso el efecto de la heparina se mide a través de la prueba de tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTa), la capacidad de hemostasia del paciente que está próximo a recibir tratamiento odontológico quirúrgico y evitar además interacciones medicamentosas.^{3,13}



Figura 14. Atención odontológica interdisciplinaria.³⁸



Cabe mencionar que los pacientes que reciben heparina están hospitalizados y que posteriormente esta droga es generalmente reemplazada por warfarina antes de proceder a ser dados de alta.¹⁷

En clínica la prueba más utilizada para el monitoreo de la terapia con heparina es el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), que evalúa la capacidad de los factores II, V, VIII, IX, X y XI, dentro de los cuales están los inhibidos por la heparina (factores II, X y IX), para formar coágulos de fibrina, justificando de esta manera su uso para el control de la terapia con esta droga.¹¹

La terapia con heparina de bajo peso molecular también puede monitorizarse midiendo la actividad anti-Xa del suero heparinizado o midiendo directamente los niveles plasmáticos de heparina por titulación con protamina, aunque estas pruebas son menos comunes en la práctica clínica.^{11, 15}

La mayoría de los pacientes monitoreados con la prueba de tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) se mantienen en un rango de 1.5 a 2.5 veces el valor control, es decir que este intervalo es el rango terapéutico en que el paciente debe ser mantenido durante la terapia para poder realizar cualquier tratamiento, incluidos los de carácter odontológico.^{8,17}

El uso de heparina de bajo peso molecular por lo general no refiere complicaciones de sangrado postoperatorio. A menudo se pueden llevar a cabo procedimientos invasivos sin complicaciones y sin alterar el tratamiento farmacológico. En los casos en que se presenta un sangrado postoperatorio excesivo, éste puede ser controlado fácilmente a base de medidas locales, como la aplicación de ácido tranexámico, que actúa como un inhibidor



competitivo del activador de plasminógeno, tapones de colágena o esponjas de gel absorbibles (gelfoam) (Figura 15).^{13, 17}



Figura 15. Gelfoam. Hemostático local.³⁹

Para la realización de extracciones no quirúrgicas poco complicadas de una a tres piezas dentales, generalmente no es requerida la interrupción o la interferencia del medicamento, ya sea heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular.¹³

Las emergencias de carácter odontológico en estos pacientes deben ser tratadas lo mas conservadoramente posible, evitando en la mayoría de los casos posibles procedimientos invasivos quirúrgicos.¹⁷

En caso de que se anticipe un sangrado significativo, según el tipo de cirugía que se practicará o de acuerdo a la dosis del fármaco, la heparina puede ser suspendida durante un día o hasta 6 horas para heparina no fraccionada y 12 horas para heparina de bajo peso molecular antes del procedimiento y de acuerdo con las indicaciones del médico tratante para



que se pueda realizar la práctica quirúrgica. La terapia con heparina se restablece una vez lograda la hemostasis normal del paciente. 15, 17

La heparina tiene un efecto inmediato en la coagulación, pero únicamente actúa durante 4 a 6 horas. Sin embargo si es requerido regularizar la coagulación con mayor rapidez, el uso de protamina puede revertir el efecto anticoagulante de la heparina. La protamina es menos efectiva en heparinas de bajo peso molecular. 13, 15

Conducta odontológica ante pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales

El manejo de pacientes que toman anticoagulantes orales que requieren extracciones dentales o algún tratamiento quirúrgico de carácter odontológico se basa en la evaluación del riesgo que representa el procedimiento en relación con el sangrado que se puede presentar si la terapia se mantiene sin alteración alguna contra el riesgo de un episodio tromboembólico si el tratamiento de anticoagulación se suspende. 20

Es fundamental categorizar el riesgo de tromboembolia de cada paciente de acuerdo a la patología base. Por ejemplo, los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas, pacientes con fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa reciente, entre otras, se consideran pacientes de alto riesgo. Patologías como trombofilia no severa o neoplasias activas tienen un riesgo moderado. Finalmente se consideran de riesgo bajo, pacientes con patologías que no presentan factores de riesgo adicionales.²¹



Es esencial definir los valores de INR adecuados para llevar a cabo procedimientos odontológicos quirúrgicos seguros. Existen publicaciones que exponen un valor de INR máximo para intervenir quirúrgicamente a un paciente de 3.5, sin embargo también hay estudios donde se ha manejado un rango de hasta 4.5 sin resultados adversos significativos. También se ha sugerido el reemplazo temporal del anticoagulante oral por heparina endovenosa, buscando de esta manera mantener al paciente expuesto el menor tiempo posible a la potencial formación patológica de trombos, esto es posible gracias a la vida media corta de la heparina que permite la suspensión de la anticoagulación pocas horas antes de la realización del procedimiento quirúrgico. ²²

En 1992, el colegio americano de médicos del pecho (American College of Chest Physicians), determinó que el rango terapéutico recomendado de INR para pacientes en tratamiento con warfarina es de 2.0 a 3.0, exceptuando a los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas en los que el valor del INR va de 2.5 a 3.5. Estas recomendaciones fueron aprobadas también por la asociación americana del corazón (American Heart Association; AHA). ²³

Es necesario comprender que el efecto anticoagulante se alcanza entre el segundo y el séptimo días después de iniciado el tratamiento con warfarina, dependiendo de la dosis inicial. Si se inicia con una dosis de 5 mg/día se alcanzará un rango terapéutico de INR de 2 a 3 en aproximadamente 5 días. ²⁴



La seguridad y efectividad del tratamiento de anticoagulación oral con warfarina depende de alcanzar y mantener el INR en el rango terapéutico deseado, controlando e individualizando así la terapia farmacológica de cada paciente.^{11, 24}

Podemos distinguir múltiples factores que afectan la respuesta del paciente al anticoagulante, haciendo difícil el alcance y la mantención de un rango terapéutico de INR deseado. Dentro de estos factores están:

- Factores genéticos: en pacientes con resistencia hereditaria a la warfarina, requieren dosis muy altas del fármaco.
- Factores alimenticios: dietas ricas en vegetales verdes o ingesta de suplementos que contienen vitamina K, se presenta una disminución en la respuesta al tratamiento.
- Estados hipermetabólicos: la fiebre y el hipertiroidismo presentan un aumento en la respuesta al fármaco, probablemente secundario al aumento del catabolismo de los factores de coagulación dependientes de vitamina K.
- Farmacocinética: interacción farmacológica con múltiples drogas.^{16,24}

La principal complicación del tratamiento con anticoagulantes es el sangrado, este inconveniente tiene relación estrecha con el valor de INR. Según los reportes de diferentes autores como Borea et al, Ramstrom et al, Zusman et al, entre otros un INR mayor a 4 incrementa el riesgo de sangrado y se aumenta exponencialmente cuando es mayor de 5.^{23, 24}

El riesgo de hemorragia aumenta dependiendo de diferentes comorbilidades, dentro de las cuales se destacan la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, las patologías neoplásicas, el alcoholismo y las patologías hepáticas.^{16, 24}



Se han considerado tres factores para la estimación del riesgo de sangrado de un paciente que se expondrá a una cirugía o a algún procedimiento invasivo de origen dental, los factores de riesgo independientes de sangrado, las comorbilidades específicas y la intensidad de la anticoagulación.²⁴

En los años cincuenta la odontología adoptó ciertos lineamientos, con respecto al manejo de los anticoagulantes, sin ninguna base científica. Estos lineamientos sugerían que la warfarina representaba un riesgo significativo para los pacientes que serían sometidos a algún tipo de cirugía oral. Hoy en día estudios realizados en pacientes que toman warfarina con INR dentro del rango terapéutico frente a pacientes control se ha encontrado poca o ninguna diferencia en la incidencia de hemorragia.¹⁶

La evidencia y los datos clínicos, pone en evidencia que los odontólogos sugieren que el paciente debe mantenerse en niveles de INR dentro del rango terapéutico recomendado (menos de 3.5 generalmente) para que de esta manera sea posible realizar los procedimientos invasivos necesarios para la atención odontológica sin riesgo de sangrado considerable.¹⁶

Una revisión hecha por Wahl dio a conocer que existe poco riesgo de sangrado excesivo durante o después de un procedimiento quirúrgico en pacientes controlados con la prueba de tiempo de protrombina que se encuentran dentro del rango terapéutico de 1.5 a 2 veces el tiempo normal. También reportó evidencia que aún con un tiempo de protrombina aumentado 2.5 veces de lo normal el riesgo de hemorragia es muy bajo y que los resultados adversos de la suspensión del tratamiento con anticoagulantes son de mayor importancia.¹⁷



Benoliel sugirió también que se pueden efectuar cirugías de carácter odontológico en pacientes anticoagulados sin grandes riesgos de hemorragia cuando el tiempo de protrombina se encuentra aumentado 2 veces lo normal.¹⁷

Devani et al reportaron un estudio en el que no se registró diferencia significativa en el sangrado, durante y posterior al tratamiento quirúrgico, entre pacientes en los que se discontinuó la administración del anticoagulante (presentando un INR de 1.6) y aquellos que se mantuvieron medicados (con INR de 2.7).^{17, 21}

Campbell y Alvarado, compararon en otro estudio el sangrado posquirúrgico después de la realización de una cirugía bucal menor, considerando cirugía menor las exodoncias, alveoloplastias, etc. Entre tres grupos distintos de pacientes. El primer grupo integrado por pacientes anticoagulados que interrumpieron su terapia. El segundo, compuesto por pacientes anticoagulados que no interrumpieron su terapia y el tercero, control, con pacientes no anticoagulados. Formando un total de 35 pacientes. En este estudio Campbell y Alvarado concluyeron que no se objetivan diferencias significativas entre un grupo y otro, por lo tanto, recomiendan no modificar la terapia con anticoagulantes orales si el INR es menor de 3. ²¹

Blinder, en Israel realizó un estudio prospectivo entre 249 pacientes anticoagulados en los que realizaron un total de 543 extracciones dentales. Los pacientes se clasificaron en 5 grupos atendiendo solo a los que presentaban valores de INR entre 1.5 y 3.5. En este estudio tampoco se encontraron diferencias significativas de hemorragia entre los diferentes grupos. ²¹



Giglio sugirió algunas pautas para el tratamiento odontológico del paciente que se encuentra bajo tratamiento con warfarina. Dentro de estas guías se encuentra que se considera correcto realizar procedimientos mínimamente invasivos o extracciones simples de un solo órgano dental cuando en la prueba de International Normalized Ratio (INR) arroja resultados de menos de 4; en casos en los que se espera un sangrado moderado es posible reducir el INR, dependiendo del riesgo para el paciente; además menciona que si se espera sangrado significativo el INR deberá entonces disminuirse por lo menos a 3 o menos; y que deberá evitarse cualquier cirugía si el valor del INR es mayor a 5.^{17, 21}

Scully y Wolff en 2002 también propusieron algunos lineamientos para el manejo odontológico y la realización de procedimientos dentales en pacientes bajo terapia de anticoagulantes orales. Dentro de estos lineamientos mencionan que es posible realizar extracciones poco complicadas de uno a tres dientes con un INR menor a 3.5, mientras el paciente no refiera otros factores de riesgo, sin alterar el medicamento. Cuando es necesario llevar a cabo cirugías menores con un INR mayor a 3.5 y con otros factores de riesgo, el pacientes deberá llevar un trato intrahospitalario y en interacción con el médico tratante deberá ser modificada la terapia anticoagulante, posiblemente cambiando a heparina durante el preoperatorio y posteriormente continuar la terapia anticoagulante (Tabla 3).^{13, 21, 25}



Tabla 3. Manejo de pacientes bajo tratamiento de derivados cumarínicos que necesitan cirugía bucal. 13

<p>1. Realización de historia clínica que incluye:</p> <p>Condición medica actual del paciente (necesidad de profilaxis antibiótica)</p> <p>Presencia de factores de riesgo que incrementarían el sangrado</p> <p>Experiencias de sangrado considerable en procedimientos de cirugía bucal previos</p> <p>Hábitos (consumo de alcohol, etc.)</p> <p>Condición mental</p>
<p>2. Examinación cuidadosa de la cavidad bucal para determinar:</p> <p>Grado de urgencia de los procedimientos quirúrgicos planeados</p> <p>Extensión de los procedimientos quirúrgicos planeados</p> <p>Condición periodontal</p>
<p>3. Indicar pruebas de coagulación (INR)</p>
<p>4. Decidir si debemos o no remitir al paciente considerando lo siguiente:</p> <p>Los resultados de la historia clínica realizada</p> <p>Los resultados del examen bucal</p> <p>Los resultados de la prueba de INR</p>
<p>5. Referir a un hospital cuando:</p> <p>Nivel de INR mayor a 3.5</p> <p>La necesidad de llevar a cabo procedimientos quirúrgicos invasivos</p> <p>Presencia de factores de riesgo adicionales</p>
<p>6. Realización del procedimiento odontológico en el consultorio dental si:</p> <p>Se presenta la necesidad de cirugía muy urgente</p> <p>Historial de INR estable de aproximadamente 2.5</p> <p>Valor previo al procedimiento de INR, obtenido máximo una semana antes</p>
<p>7. Si el procedimiento se realiza dentro del consultorio, se deberá constar con los siguientes materiales:</p> <p>Agentes hemostáticos reabsorbibles. Suturas reabsorbibles. Enjuague bucal hemostático como ácido tranexámico o ácido ϵ-aminocaproico</p>

El Consejo de Asuntos Científicos de la Asociación Dental Americana (American Dental Association Council On Scientific Affairs, ADA CSA), la Asociación Dental Británica y la fuerza de trabajo sobre hemostasia y trombosis del consejo británico de estándares en hematología (Haemostasis and Thrombosis Task Force of the Committee for Standards in Haematology) concluyeron después de una revisión bibliográfica que la terapia con



warfarina no debe ser suspendida en los pacientes que serán sometidos a cirugía dentoalveolar rutinaria si el INR es igual o menor a 4. ²⁵

Para la técnica anestésica deberá usarse lidocaína al 2% con epinefrina 1:80,000 o 1:100,000, a menos que el paciente sea consumidor de cocaína o que presente alguna otra contraindicación para el uso de este tipo de anestésico. Se debe tener especial cuidado a la hora de realizar la infiltración, ya que se podría producir un trauma añadido y sangrados incoercibles que puedan disecar los tejidos y que pueden además llegar a comprometer las vías aéreas. ^{13, 21, 25}



Figura 16. Anestésico local recomendado. Lidocaína con epinefrina. ⁴⁰

Es recomendado realizar tratamientos causando el menor trauma posible. La preservación de los tejidos blandos para minimizar el riesgo de sangrado posoperatorio también es importante y de ser necesaria la osteotomía, deberá removerse la menor cantidad de hueso posible. El curetaje meticuloso del sitio de la extracción es esencial ya que con esto se evitará el sangrado posoperatorio, que generalmente se debe a la infección localizada. ^{13, 21}



En cuanto a la sutura del sitio quirúrgico, es preferible la utilización de suturas reabsorbibles del tipo polyglactin 910 (Vicryl), debido a que retienen menor cantidad de placa bacteriana y solamente es necesario vigilar la reabsorción de las mismas.^{13, 21}

Se debe tomar en cuenta que se requiere por lo menos de 3 a 5 días para que el efecto de la reducción de la dosis de warfarina se vea reflejado en las pruebas de tiempo de protrombina y de INR. Esto se ve reflejado en la preocupación del médico hacia el paciente que presenta un alto riesgo de tener un evento tromboembólico si la terapia anticoagulante es suspendida.^{17,20}

En casos en los que el médico se ve forzado o sin ninguna otra alternativa mas que revertir el efecto de la warfarina, se puede administrar vitamina K por vía intravenosa o subcutánea. En otras situaciones también se puede administrar plasma fresco congelado.¹⁶

Si existe infección, la cirugía debe evitarse hasta que ésta sea tratada y controlada. Cuando el paciente se encuentra libre de infección aguda y el valor de tiempo de protrombina es menor a 2.5 veces lo normal o el INR es menor a 3.5, entonces se podrá llevar a cabo la cirugía. Todo procedimiento deberá realizarse con el menor trauma posible. En caso de que exista sangrado posoperatorio significativo, puede ser controlado con medidas locales como es el Gelfoam, el Oxycel, microfibrillas de colágeno, gasas con ácido tranexámico, etc. ¹⁷



Cuando el paciente refiere un INR elevado existen varias recomendaciones, las cuales describiremos brevemente:

- ❖ INR mayor del rango y menor de 5, sin sangrado o con sangrado menor que no requiera disminuir con urgencia el INR por intervención quirúrgica, el manejo es ambulatorio.
Se disminuye la dosis de warfarina o se suspende durante 24 horas y posteriormente se reinicia la terapia disminuyendo la dosis.
Se debe realizar controles de INR a la semana y a los quince días.
- ❖ INR mayor o igual a 5 y menor a 7, sin sangrados ni factores de riesgo que predispongan al sangrado. Se suspende el medicamento por 48 horas. Posteriormente se reinicia la terapia, una vez que el INR ha alcanzado el margen de seguridad.
Se controla a las 24 horas con pruebas de coagulación, a la semana y a las quince días. Su manejo es ambulatorio.
- ❖ INR mayor o igual a 7 y menor que 9, sin sangrado o sangrado menor el paciente debe ser trasladado al servicio de emergencia, donde se suspenderá la warfarina y se administrará vitamina K por vía oral a dosis bajas.
Se realiza control a las 24 horas, a la semana y a los quince días. Si el valor de INR no disminuye se puede administrar de nueva cuenta vitamina K.
Modificar la dosis de warfarina.
- ❖ INR igual o mayor a 9, sin sangrado o sangrado menor se suspenderá warfarina y se administra vitamina K por vía oral con control a las 24 horas.



Manejo intrahospitalario.

- ❖ Independiente del valor de INR, siempre que existe sangrado mayor, el manejo del paciente debe realizarse por medio del servicio de emergencia. Se suspende la warfarina durante 48 horas y se administra vitamina K por vía intravenosa, plasma fresco y eventualmente concentrado de factor protrombótico o factor VIIa recombinante.

Según la indicación de la anticoagulación al reiniciar el tratamiento éste debe ser iniciado con heparina de bajo peso molecular.^{11, 21}

Una vez realizada la cirugía, se deberán indicar ciertas normas y cuidados al paciente, el cual tendrá la responsabilidad de seguirlas minuciosamente.

Es esencial el cuidado de la higiene bucal después de la cirugía. Se indicará al paciente que debe vigilar la aparición de hematoma, que puede manifestarse con dificultad respiratoria, disfagia, aumento de tumefacción intraoral, etc. Es posible prescribir al paciente agentes antifibrinolíticos, ácido tranexámico, como colutorio por 7-10 días.^{13, 21}

Se ha comprobado en algunos estudios la eficacia de los agentes químicos hemostáticos locales, dentro de los cuales podemos encontrar al ácido tranexámico, ácido ϵ -aminocapróico, gelita, etc (Tabla 4).^{22, 25}



El ácido tranexámico ha ganado cierta popularidad entre los agentes fibrinolíticos. Este es un derivado sintético de la lisina que se une a los lugares de fijación de la misma en las moléculas de plasminógeno y plasmina; bloqueando así de forma irreversible ésta unión, inhibiendo la fibrinólisis. Cuando el ácido tranexámico es administrado por vía intravenosa ha demostrado reducir de manera importante el sangrado posquirúrgico. En cirugía bucal se ha comprobado su utilidad cuando éste es utilizado de forma tópica. Otra alternativa es el uso de ácido ϵ -aminocapróico la 25% en enjuagues con 5-10 ml (Figura 17).^{13, 21}



Figura 17. Diferentes hemostáticos. 41



Tabla 4. Agentes hemostáticos tópicos usados para el control del sangrado. 17

Producto	Compañía o distribuidor.	Descripción	Indicaciones
Gelfoam	Pfizer	Esponja de gránulos de gelatina absorbible hecha de solución purificada de gelatina (se absorbe en 3-5 días).	Útil en pacientes que toman agentes antitrombóticos. Para procedimientos quirúrgicos invasivos, colocándolo dentro del colgajo antes de la sutura.
Instat	Johnson & Johnson	Colágeno absorbible obtenido de colágena dérmica liofilizada y purificada de bovino. Se adhiere a superficies sangrantes húmedas.	El sangrado leve a moderado se puede controlar con este producto de 2-5 min. Es más costoso que el Gelfoam.
Surgicel Oxycel	Johnson & Johnson Becton-Dickinson	Celulosa oxidada regenerada. Se hincha en contacto con sangre, añadiendo presión a la hemostasia.	Después de 24-48 horas se vuelve gelatinoso. Puede dejarse en el sitio o removerse. Útil para el control del sangrado cuando fallan otros agentes
Avitene Helistat	MedChem Marion Merrell Dow	Hemostático de colágena microfibrilar (MCH). Seco, estéril, fibroso, insoluble en agua, sal de ácido de colágeno purificado de dermis bovina. MCH atrae plaquetas y desencadena la agregación de la masa fibrosa.	La trombina es inefectiva con estos agentes debido a la inactivación resultante del pH. Para sangrados de moderado a severos.
Colla-Cote Colla-Plug Colla-Tape	Zimma	Colágeno de bovino. Se absorbe completamente en 10-14 días.	Hemostáticos para hemorragias de moderadas a severas. Se puede adaptar al tamaño necesario.
Cyklokapron Amchafibrin	Pharmacia & Upjohn, Pharmacia, Rottapharm.	Ácido tranexámico. Funciona como un inhibidor competitivo del activador de plasminógeno. Se usa como enjuague.	Útil en la prevención de hemorragia posoperatoria, de uso corto (2-8 días).
Beriplast	Aventis	Adhesivo de fibrina	Puede ser usado localmente como apoyo para lograr adhesión de tejidos/sellado, consolidación de suturas y hemostasia.



En caso de que el sangrado sea de mayor dificultad su control, el acetato de desmopresina (D-8-DAVP) puede ser útil. Se trata de un análogo sintético de la vasopresina que induce la liberación de factores del endotelio. Se administra en forma de spray intranasal (0,1 ml. Que equivale a una dosis de 100-150 mcg. de fármaco) Figura 18.²¹



Figura 18. Desmopresina Spray nasal. PRESINEX (Pfizer).⁴²

Existe documentación de casos de complicaciones embólicas en pacientes que han suspendido su terapia de warfarina para la realización de tratamientos dentales.²³

A partir de 1968 y hasta 1993 se documentaron cuatro muertes por complicaciones de embolia en pacientes que interrumpieron su tratamiento anticoagulante específicamente por procedimientos dentales, además de un paciente con dos embolias no letales.²³

A pesar de que la mayoría de los estudio realizados en los últimos años y la tendencia de los lineamientos para la realización de procedimientos quirúrgicos odontológicos, aunque no muy bien definidos aún, tengan inclinación hacia el mantenimiento de la terapia anticoagulante, es importante conocer otro punto de vista. Por ejemplo, Tinker es su estudio con 159 pacientes portadores de válvulas protésicas, no encontró ninguna



complicación en los pacientes en los que se modificó la terapia anticoagulante, sometidos a un total de 180 intervenciones. Kearon y Hirsch justifican también la modificación de la anticoagulación oral con razón en el elevado riesgo de sangrado y del ínfimo riesgo tromboembólico. Eckman demuestra, inclusive, un rédito económico con la misma actitud de suspensión de la terapia. Butler cifra un 0.06% de riesgo tromboembólico en cinco días preoperatorios con baja anticoagulación. Saour en su estudio realizado, no encuentra ninguna complicación embólica, aunque si, dos episodios de sangrado posquirúrgico que requirieron ingreso hospitalario.²¹

6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas de los anticoagulantes son de gran importancia ya que pueden alterar el riesgo de hemorragia en el paciente bajo tratamiento anticoagulante, ya sea por inducción e inhibición enzimática o por competición por la unión a proteínas plasmáticas, además estas interacciones, en ocasiones, llegan a modificar la flora intestinal.^{25, 26}

Estas interacciones son impredecibles y puede variar dependiendo de la dosis, la duración, el uso intermitente frente al uso de largo plazo.²⁵

Ciertos analgésicos aumentan en el paciente el riesgo de sangrado posoperatorio significativo, además de la hemorragia en sitios que no fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico. Pacientes que toman warfarina y ácido acetilsalicílico simultáneamente o warfarina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como ibuprofeno, corren un mayor riesgo de presentar sangrado gastrointestinal, aunque esta combinación de fármacos no alteran los valores de INR. Se cree que la hemorragia ocurre porque tanto el ácido acetilsalicílico como los antiinflamatorios no esteroideos causan erosiones



gástricas, que en circunstancias normales permanecerían asintomáticas pero en presencia de warfarina son más propensas a sangrar significativamente. Existe también el riesgo de que el paciente experimente hemorragia intracraneal por la administración de warfarina y aspirina, probablemente por su efecto en la agregación plaquetaria.²⁵

El acetaminofén debe ser evitado, puesto que existen estudios que demuestran que la ingesta de cuatro tabletas de 325mg al día por más de una semana incrementa significativamente los valores de INR. Esto ocurre porque uno de los metabolitos del acetaminofén inhibe una enzima clave en el ciclo de la vitamina K.²⁵

Algunos medicamentos, cuando se toman durante varios días en conjunto con la warfarina, pueden aumentar el valor de la INR del paciente y con esto el riesgo de hemorragia, a menos que la dosis de warfarina sea ajustada. Esto ocurre porque la warfarina previene el metabolismo de la vitamina K, que es necesaria en la síntesis hepática de factores de coagulación específicos. Este efecto se amplifica por algunos antibióticos como la tetraciclina, la ampicilina y la amoxicilina más ácido clavulánico, que además disminuyen mucho más la disponibilidad de vitamina K ya que destruyen algunas bacterias intestinales normales que la producen. El INR del paciente y el riesgo de hemorragia también se pueden ver aumentados por interacciones farmacológicas con medicamentos como el metronidazol y los macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina), ya que inhibe el metabolismo normal de la warfarina. De manera similar los agentes antifúngicos azoles como el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol pueden incrementar los valores de INR por inhibición de la metabolización de la warfarina. Sin embargo, una dosis única de antibiótico como amoxicilina, ampicilina, azitromicina o claritromicina es improbable que tenga un efecto significativo sobre el INR del paciente. Si está indicada una terapia antibiótica



completa, la penicilina V (o la clindamicina para los pacientes que refieren alergia a la penicilina) será el medicamento de primera elección (Tabla 5).²⁵

Tabla 5. Utilización de medicamentos en pacientes anticoagulados.²⁶

Antiácidos y antiulcerosos	
Ranitidina	Se acepta su uso
Omeprazol	No se considera seguro, en caso necesario utilizar dosis que no superen los 20 mg/día y monitorizar
Pantoprazol	No interacciona
Lansoprazol	Se acepta su uso
Laxantes: Lactulosa, lactutol, Plantao ovata	No interaccionan
Antidiabéticos Orales	
Sulfonilureas	Glibenclamida. La unión a proteínas plasmáticas de las sulfonilureas de segunda generación (glibenclamida, glicazida, glimepiridina, glipizida, etc.) es de tipo no iónico y, por lo tanto, menos susceptible de interacciones que los antidiabéticos antiguos.
Beta-bloqueantes adrenérgicos	
Propanolol	Se acepta su uso
Atenolol	No interacciona
Antibacterianos	
Penicilinas de amplio espectro	Amoxicilina, ampicilina. Se han descrito interacciones por alterar la flora intestinal pero la experiencia clínica hace que se consideren



	seguros a las dosis habitualmente utilizadas.
Cefalosporinas	Riesgo de interacción con: moxalactam, cefoperazon, cefamandol, cefminox. Cefoniacid ha demostrado ser seguro.
Macrólidos	Azitromicina se considera seguro. Interaccionan eritromicina, claritromicina y roxitromicina pero su significancia clínica es controvertida.
Clindamicina	No se han descrito interacciones
Aminoglucósidos	Gentamicina no demostró interacción.
Quinolonas	Norfloxacino es relativamente seguro. Se acepta su uso pero se recomienda motorización.
Fosfoicina	No se han descrito interacciones.
Mucolíticos	
Acetilcisteína, ambroxol, bronhexina, carbocisteína, citiolona	No interaccionan
Antitusivos	
Codeína, dextrometorfano, dimetorfano, cloperastina, levodropropizina	No interaccionan
Antihistamínicos	
Loratadina, ketotifeno	No interaccionan



Otros	
Vacuna antigripal	Se han descrito casos de interacción. Se recomienda la inyección subcutánea profunda y monitorizar el INR a los 4-5 días posterior a la vacuna.
Otros medicamentos que se pueden usar con seguridad	Metoclopramida, loperamida, dogoxina, metildopa, ergotamina, imipramina, levodopa, biperideno, insulina, tolterodina, mebendazol, benzodiazepinas, zolpidem, sumatriptan, zolmitriptan, teofilina, rivastigmina, donezepilo.
Vitaminas	Seguras excepto dosis elevadas de vitamina E o vitamina K.
Hipolipemiantes	
Pravastatina	se considera seguro
Antiinflamatorios y antirreumáticos	
Diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, nabumetona.	Son los AINEs que menos interaccionan. El diclofenaco vía intravenosa presenta mayor riesgo. Celecoxib y Rofecoxib pueden elevar un 8-10% el INR.
Analgésicos	
Codeína	No interacciona
Tramadol	Se acepta su uso
Metamizol	Bajo riesgo de interacción
paracetamol	Analgésico de elección. Seguro con 2 gr/día durante una semana pero interacciona con dosis superiores.



CONCLUSIONES

Le corresponde al odontólogo comprender que para la atención odontológica de los pacientes que actualmente toman anticoagulantes, en primera instancia, es necesario conocer y entender los procesos implicados en el mecanismo de la coagulación, así como el papel que desempeña el fármaco dentro de los mismos.

Es de gran importancia valorar los factores de riesgo que aumentan el sangrado posquirúrgico, por medio de la realización de una buena historia clínica para que, de esta manera, en interacción con el médico tratante, se pueda planear adecuadamente el tratamiento odontológico, individualizándolo según lo requerido por el paciente y evitar, de esta forma, complicaciones innecesarias y reacciones adversas.

El odontólogo debe ser completamente consciente de los casos que podrán ser manejados de forma ambulatoria, dentro del consultorio dental, y aquellos que deberán ser remitidos para un trato hospitalario.

De acuerdo con los reportes estudiados a lo largo de esta revisión bibliográfica, se concluyó que es posible realizar tratamientos odontológicos sin alterar la terapia anticoagulante. Este argumento tiene su base en el uso de los valores de la prueba de INR que nos guían con rangos terapéuticos de van de 2.0 a 3.0, en general para los pacientes tratados con warfarina y de 2.5 a 3.5 para pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas, según lo recomendado por el colegio americano de médicos del pecho (American College of Chest Physicians) y que también son aprobados por la asociación americana del corazón (American Heart Association; AHA).



Es importante saber que en diferentes estudios e investigaciones se ha descrito que aún con valores de INR de 4 no existe diferencia significativa en el sangrado posquirúrgico de los pacientes bajo terapia anticoagulante y los pacientes control (que no toman ningún anticoagulante). De esta manera se ha demostrado que no es necesaria la suspensión del fármaco, siempre y cuando los valores de INR no sean mayores de 4. En cuyo caso el paciente se consideraría propenso a sufrir una hemorragia.

Es esencial para el cirujano dentista conocer los métodos de hemostasia locales que son utilizados con mayor frecuencia para el control del sangrado, como el ácido tranexámico, el ácido aminocapróico, productos como el Gelfoam, el surgicel o el Colla-Cote; en caso de que sean requeridos durante o después del procedimiento odontológico.

El odontólogo será responsable de instruir al paciente sobre la higiene que debe tener posterior al procedimiento odontológico y de los cuidados sobre el sangrado persistente y la posible aparición de hematoma.

Otro punto de gran importancia es la interacción farmacológica de los anticoagulantes con otros medicamentos. Es un tema que el profesional a cargo del tratamiento debe conocer muy bien para evitar causar al paciente complicaciones, sobre todo con los medicamentos comúnmente usados por los odontólogos como los AINEs y los antibióticos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton A, Hall J. **Manual de fisiología médica**. 10ª edición Madrid: Editorial McGraw Hill-Interamericana 2001 Pp. 281-285
2. Range H, Dale M, Ritter J, Flower R. **Farmacología**. 6ª edición Barcelona:Editorial Elsevier Churchill Livingstone 2008 Pp. 331-339
3. Sánchez P. **Manejo odontológico de pacientes con alteraciones de la hemostasia, Tesis doctoral**. Universidad de granada Facultad de odontología Departamento de estomatología. Granada 2009
4. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. **Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional**. 7ª edición Madrid: Editorial Elsevier Saunders 2005 Pp. 115-118
5. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. **Velázquez. Farmacología básica y clínica**. 18ª edición Madrid: Editorial Médica Panamericana 2008 Pp. 763-779
6. Harrison P. **Platelet function analysis**. Blood Reviews 2005;19: 111–123
7. Ganong W. **Fisiología Médica** 18ª edición México: Editorial Manual Moderno 2006 Pp. 589-592
8. Romney G, Glick M. **An Updated Concept of Coagulation With Clinical Implications**. J Am Dent Assoc 2009; 140: 567-574
9. Katzung B. **Farmacología básica y clínica**. 10ª edición México: Editorial Manual Moderno 2007 Pp. 559-568
10. Quintana S, Martínez C, Jiménez R, Flores J. **Actualidades en Hemostasia**. Gac Méd Méx 2002; 138(1): s47-s59
11. Trejo C. **Anticoagulantes: farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos**. Cuad. Cir. 2004; 18: 83-90
12. Hallado en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a079.htm>



13. Scully C, Wolff A. **Oral surgery in patients on anticoagulant therapy.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94:57-64
14. Urina M, Urina M. **Anticoagulación en la enfermedad cardiovascular.**
Publicación en línea:
<http://www.scc.org.co/libros/CUIDADO%20CRITICO/paginas%2035-353.pdf>
15. O'Connor D, Taylor A, Williams E, Winter T. **Coagulation concepts.** AJR 2009; 193:1656–1664
16. Lockhart P, Gibson J, Pond S, Leitch J. **Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs.** British Dental Journal 2003; 195: 495–501
17. Little J, et al. **Antithrombotic agents: Implications in dentistry.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;93:544-51
18. Plaza-Costa A, García-Romero P, Poveda R, Bagán J, Silvestre-Donat F, Cerveró J. **Estudio comparativo entre el valor del INR y la determinación del tiempo de protombina mediante el coagulómetro portátil Coagucheck® en el tratamiento dental del paciente anticoagulado.** Medicina Oral 2002; 7: 130-5
19. Pedemonte C, Montini C, Castellón L. **Manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales previo a cirugía oral.** Revista Odontológica Mexicana 2005;9 (4): 171-177
20. Lim W, Wang M, Crowther M, Douketis J. **The management of anticoagulated patients requiring dental extraction: a cross-sectional survey of oral and maxillofacial surgeons and hematologists.** J Thromb Haemost 2007; 5: 2157–9.
21. Giner J, González A, Ordóñez V, Martín-Granizo R, Berguer A. **Actualización de la cirugía oral en el paciente anticoagulado.** Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac 2003; 25: 294-303



22. Pedemonte C, Montini C, Castellón L. **Manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales previo a cirugía oral.** Rev Dent Chile 2005; 96 (2): 18-23
23. Wahl M. **Dental surgery in anticoagulated patients.** Arch Intern Med. 1998; 158: 1610-1616
24. Catalá P, et al. **Manejo práctico de los pacientes anticoagulados.** Arch Med Interna Mayo 2009; XXXI (1): s46-s51
25. Friedlander A, Yoshikawa T, Chang D, Feliciano Z, Scully C. **Atrial Fibrillation. Pathogenesis, medial-surgical management and dental implacations.** JADA 2009;140(2):167-177
26. Durán C, Rodríguez C, Tato F, Alonso N, Lado F. **Anticoagulación oral.** An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 377-384
27. Hallado en:
<http://www.getbodysmart.com/ap/circulatorysystem/blood/hemostasis/menu/menu.html>
28. Hallado en: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-l0000-00---off-0estomato--00-0-0-10-0--0-0---0prompt-10---4-----4-0-1l--11-zh-50-0--20-about--100-0-1-00-0-0-11-1-0gbk-00-0-1-00-0-0-11-1-0utfZz-8-00&a=d&cl=CL1&d=HASH017ce057135076b74045723f.7.3>
29. Hallado en: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-000-00---0pediatra--00-0-0--0prompt-10---4-----0-0l--1-es-50---20-about---00031-001-1-0utfZz-8-00&a=d&c=pediatra&cl=CL1&d=HASH0194a0cf5dd3e33943ebcd3e.5.8.1.4>
30. Fontenay M. **Los nuevos antitrombóticos.** Acta Bioquím Clín Latinoam 2007; 41 (3): 437-43
31. Hallado en: http://www.medscape.com/viewarticle/444378_2



32. Hallado en:

<http://www.bvsde.ops-oms.org/tutorial2/e/unidad5/index.html>

33. Hallado en:

<http://www.monografias.com/trabajos11/lasvitam/lasvitam.shtml>

34. Quintero-González J. *Cincuenta años de uso clínico de la warfarina*. Invest Clín 2010; 51(2):269-287

35. Hallado en:

<http://aat-geriatria.com/es/equipos-diagnostico-fonendo-tensiometro-combur-697-tiras-coaguchek-xs-control-coagulacion-sangre.html>

36. Hallado en :

<http://www.grupomoscario.com/productos/coagulacion/Reactivos.htm>

37. Hallado en:

[http://portal.licon.mx/personal/licon/index.php?ACTION=APLICACION.CMS.GOTO_CARGAR_PLANTILLA&PID=licon&CMD=7:32\(\)%7C214:108\(119\)&EVE=&CID=ZfrQWbD41p&SID=ly609iv68BUuo0MtP8A8TqM9yqyJZfNdZpOfsNpm](http://portal.licon.mx/personal/licon/index.php?ACTION=APLICACION.CMS.GOTO_CARGAR_PLANTILLA&PID=licon&CMD=7:32()%7C214:108(119)&EVE=&CID=ZfrQWbD41p&SID=ly609iv68BUuo0MtP8A8TqM9yqyJZfNdZpOfsNpm)

38. Modificado de:

[http://www.jec.cl/articulos/?p=1552,](http://www.jec.cl/articulos/?p=1552)

[http://www.blogger.com/feeds/3195952367693580750/posts/default,](http://www.blogger.com/feeds/3195952367693580750/posts/default) <http://bjuarez.olx.com.mx/dentista-col-narvarte-iid-98297858>

39. Hallado en:

<http://www.drugsdepot.com/catalog.php/drugsdepot/pd1902180>

40. Hallado en:

http://www.insumedvet.cl/prestashop/product.php?id_product=153

41. Recopilación de imágenes: Google imágenes.

42. Hallado en:

http://www.pfizer.com.ar/productos/prod_detalle_pdf.asp?id=305