



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA

**PROTOCOLO DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN
PACIENTES ANTICOAGULADOS.**

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:

YAHAIRA YARAZETH GRESS PINEDA

TUTOR: Mtro. EMILIANO JURADO CASTAÑEDA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“Es difícil en tiempos como estos pensar en ideales, sueños y esperanzas, sólo para ser aplastados por la cruda realidad. Es un milagro que no abandonase todos mis ideales. Sin embargo, me aferro a ellos porque sigo creyendo, a pesar de todo, que la gente es buena de verdad en el fondo de su corazón”.

El diario de Ana Frank

Agradecimientos

A mi madre, Profa. Josefina Pineda Ramírez, por iluminar cada espacio de mi vida con su sonrisa y amor. Por ser mi maestra de vida, por enseñarme a perseverar y conquistar mis sueños. Por su inmensa grandeza. Por ser mi gran pilar.

A mi padre, Ing. Calixto Gress Mendoza, por sus grandes consejos y enseñanzas que me hacen mejor persona, por siempre ayudarme a superar las adversidades que se me presentan y por estar siempre al final del camino para mí, por su amor incondicional.

A mi compañero de vida Mtro. Daniel M. Mondragón Rodríguez, por creer en mí más que nadie, por ser mi felicidad imaginada y dicha permanente. Por la gran admiración y amor que guardo hacia él.

A mi hermana, Dra. Karen Cynara Gress Pineda, con entera gratitud por guiar mi camino, por enseñarme a soñar, pero sobre todo por el amor inmensurable que le tengo.

A mi hermana Dra. Briony G. Gress Pineda y a mi cuñado Dr. Miguel M. Acuña Lizama, por ser parte importante de mi vida, por sus sabios consejos, y por el gran cariño que les tengo, por fomentar en mí el deseo de superación.

A mi tía, Profa. Cristina Pineda Galindo por cuidar de mí en todo momento, por sus palabras de aliento y por el grandioso amor que me brinda.

A mis tíos, Prof. Bernardo Pineda R. y Prof. Gudelia Pineda R. que, aunque ya no se encuentren conmigo, les agradezco por todo el amor que me brindaron y que aún sigue conmigo.

A mi tía Ing. Celia Pineda Ramírez, por el amor y cuidado que desde pequeña me dio y que perdura hasta la actualidad.

A mis padrinos Prof. Jerónimo García B. y Profa. Inocencia Pineda R. que desde el cielo guían mi camino.

A mi asesor Mtro. Emiliano Jurado Castañeda, con entera gratitud por creer en mí y por las atenciones brindadas que me dieron la oportunidad de la realización de este momento. Con admiración y respeto. ¡Gracias!

Índice

Tema	Página
Introducción.....	5
Objetivos.....	7
Capítulo 1: El fenómeno de la coagulación.....	8
1.1 Definiendo Hemostasia	8
1.2 Fisiología de la coagulación.....	9
1.3 Factores de coagulación.....	10
1.4 Cascada de coagulación.....	11
Capítulo 2: Patologías que requieren medicamentos que alteran la Hemostasia	14
2.1 Enfermedad isquémica del corazón	14
2.2 Oclusión vascular crónica	16
2.3 Angina de pecho	18
2.4 Enfermedad cerebrovascular	20
2.5 Ateroesclerosis	22
2.6 Cardiopatía reumática	24
2.7 Trombosis venosa profunda	25
2.8 Fibrilación auricular	27
Capítulo 3: Medicamentos anticoagulantes.....	29
3.1 Clasificación de los anticoagulantes.....	29
3.2 Heparina.....	30
3.3 Heparina No Fraccionada.....	30
3.4 Heparina de Bajo Peso Molecular.....	32
3.5 Antagonistas de la Vitamina K.....	34
3.6 Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DACOs)....	36
3.7 Antiagregantes plaquetarios.....	38

Capítulo 4. Procedimientos odontológicos en el paciente que recibe medicamentos que interfieren con la coagulación de la sangre.....	40
4.1 Recomendaciones de Sociedades Mexicanas.....	40
4.2 Recomendaciones de Sociedades Europeas.....	41
4.3 Recomendaciones de Sociedades Norteamericanas...	42
Capítulo 5. Manejo del paciente anticoagulado en la consulta odontológica.....	43
5.1 Procedimientos dentales que requieren la interrupción o modificación de la terapia anticoagulante.....	44
Conclusiones.....	47
Referencias bibliográficas.....	48

Introducción.

El inicio de la odontología se remonta a los albores de la humanidad y presumiblemente surge como necesidad de aliviar el dolor de las patologías que la producen. Su evolución fue insidiosa, y hasta hace dos siglos, la atención odontológica no llegaba a más de una terapia enfocada en la limitación del daño. En estos últimos doscientos años, ha tenido un crecimiento vertiginoso de la mano de los adelantos de la medicina gracias a técnicas como la anestesia y el perfeccionamiento de sin número de herramientas que permiten tratar alteraciones craneofaciales y patologías por demás complejas.¹

En los últimos años, se ha dado un papel protagónico a la odontología, pues la revisión de la cavidad oral por tales especialistas, forma parte de los protocolos prequirúrgicos de, por ejemplo, los trasplantes y la cirugía cardíaca. Por último, y no por ello menos relevante, se ha reconocido el papel de la higiene dental y su atención en la génesis y prevención de enfermedades sistémicas, como la artritis reumatoide.²

Por si fuera poco, el fenómeno de inversión de la pirámide poblacional, con la cual se tienen día a día, personas de mayor edad y con varias comorbilidades; al igual que la gran prevalencia de enfermedades cardiovasculares, nos lleva al punto en el que el Cirujano Dentista requiere de una gran cantidad de conocimientos en su campo y por ende, de aquellas situaciones que contraindican los procedimientos que ejecuta, siendo de suma importancia que conozca los aspectos farmacológicos de los distintos medicamentos utilizados en la enfermedad que hoy por hoy, es la causa número uno de muertes en el mundo: las enfermedades cardiovasculares corazón.

Hablar de este grupo de patologías, representa una extensión significativa, a tal grado que existe una subespecialidad médica encargada de la misma, la cardiología, que se compagina con varias otras especialidades en Medicina para poder tratarlas exitosamente, a través de un equipo multidisciplinario. Por ello, en el presente texto, nos limitaremos

a hablar del uso de los medicamentos que alteran la hemostasia y las consecuencias de su uso, o suspensión en los procedimientos odontológicos.

Pensando en el escenario, nada infrecuente, en el que el Cirujano Dentista se encuentra frente a un paciente con enfermedad cardiovascular que recibe algún medicamento que interfiere con la hemostasia, y en el que no se dispone del equipo multidisciplinario requerido, como por ejemplo, en una comunidad rural; es importante tener un procedimiento escrito, claro, práctico y realista que permita definir si existe riesgo de ejecutar su labor y enliste las situaciones en las que necesariamente debe involucrarse al médico tratante.

La finalidad de este escrito, por tanto, es ser ese compendio de procedimientos, en virtud de que, a la fecha, no se cuenta con un documento que concentre y explique al nivel requerido por el Cirujano Dentista, la conducta que debe seguirse para otorgar una atención segura, eficaz y eficiente de la persona que recibe medicamentos que modifican la hemostasia.

Espero disfruten y encuentren útil el presente trabajo.

Yahaira Y. Gress Pineda
Sustentante

Objetivos.

- Recapitular los principios básicos sobre los fenómenos involucrados en la hemostasia.
- Explicar brevemente las patologías más comunes en nuestro medio que requieren del uso de medicamentos que modifican la hemostasia; enfocado a las competencias del Cirujano Dentista.
- Presentar los conocimientos fundamentales para que el odontólogo, pueda otorgar atención personalizada a los pacientes usuarios de medicamentos que alteran la hemostasia.
- Otorgar al Cirujano Dentista una herramienta práctica que le permita llevar a cabo procesos de atención segura, eficaz y eficiente de las personas que recibe medicamentos que modifican la hemostasia.
- Crear un árbol de decisiones que permita al Cirujano Dentista elegir fácilmente una conducta terapéutica asertiva para la atención odontológica de aquellos pacientes que reciben medicamentos que modifican la hemostasia.

Capítulo 1. El fenómeno de la coagulación.

Con la finalidad de facilitar el entendimiento de los principios farmacológicos clave, en este capítulo, presentaremos de forma breve los principales aspectos fisiológicos involucrados en la cascada de la coagulación y las moléculas implicadas, con un énfasis especial en aquellas que son blanco terapéutico de los medicamentos que modifican la hemostasia.

1.1 Definiendo hemostasia.

Los conceptos involucrados en este proceso, son por demás antiguos. Platón, por ejemplo, fue el primero en utilizar el término “fibrina” para referirse a las fibras en la sangre, un término aún empleado, solo que con una connotación distinta.³ Por tanto, nos ocuparemos de explicar los conceptos conforme al estado actual de la ciencia, y no en un contexto histórico.

El diccionario de la Real Academia Española⁴ nos explica que el término “hemostasia”, significa para la mayoría de la población, lo siguiente:

“Femenino. Medicina. Detención de una hemorragia de modo espontáneo o por medios físicos, como la compresión manual o el garrote, o químicos, como los fármacos”

Real Academia Española, 2020.

Por otro lado, Gotlieb y Liu⁵ definen este mismo concepto desde una perspectiva teleológica como:

“(…) un proceso fisiológico que se encuentra bajo un control extremo y se pone en marcha para detener la hemorragia mediante la formación de un coágulo sanguíneo. Se trata de una respuesta a la lesión vascular, en la que participan la vasoconstricción local, la tumefacción hística, la coagulación y la adhesión, la agregación y la activación plaquetarias, que tienen como resultado la formación

*de un tapón hemostático, que se extiende por los espacios intravascular y extravascular en las áreas de lesión”.*⁵

Gotlieb, et al., 2012.

En la conocida obra “Farmacología básica y clínica”⁶ Zehnder nos aclara que la hemostasia es:

“(…) el proceso dinámico de regulación fina de mantenimiento en la fluidez de la sangre, reparación de las lesiones vasculares y limitación de la pérdida sanguínea, en tanto se evitan la oclusión vascular (trombosis) y la perfusión inadecuada de órganos vitales.”

Zehnder, 2009.

Entonces, podemos resumir lo anterior como un proceso fisiológico, encargado de limitar las pérdidas sanguíneas y reparar lesiones tisulares, a través de mecanismos diversos y con la participación del endotelio vascular, las plaquetas y distintos componentes del plasma sanguíneo.

Su importancia clínica radica en el hecho de que la interrupción de tales procesos, reducirá la capacidad para formar trombos evitando así el daño por irrigación deficiente en enfermedades protrombóticas, como la cardiopatía isquémica, enfermedad tromboembólica, entre otras.

1.2 Fisiología de la coagulación.

El proceso de coagulación sanguínea es un fenómeno complejo, en virtud de que debe mantenerse un equilibrio entre la formación de coágulos para evitar la pérdida sanguínea y la lisis de los mismos para evitar la oclusión de la luz de los vasos sanguíneos.⁷

Para su estudio, la hemostasia se divide en dos procesos que permiten mantener la integridad de un sistema circulatorio después de un daño vascular.

- Hemostasia primaria:

Es el proceso de formación del tapón plaquetario iniciado ante una lesión vascular, llevándose a cabo una estrecha interacción entre el endotelio y la plaqueta. Normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo; esto sólo ocurre cuando existe lesión en el vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo así la activación de las plaquetas.⁸

Furie 2008

- Hemostasia secundaria:

Comprende la activación del sistema de coagulación y de acuerdo con el modelo celular se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación.⁸

Furie 2008

Es la forma de interacción de proteínas plasmáticas o factores de coagulación entre sí, que se activan en una serie de reacciones en cascada llevando a un producto final: la formación de fibrina.

La coagulación es una fase de la hemostasia que tiene como finalidad la transformación del fibrinógeno (proteína soluble que actúa como componente de unión entre las plaquetas y el trombo primario) en fibrina, que es ya una proteína insoluble que formará mallas dotando de estabilidad y resistencia al agregado.⁹

Díaz, González, Ordoñez y Berguer 2003

1.3 Factores de coagulación

El objetivo final de la coagulación de la sangre es la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en fibrina polimérica fibrilar insoluble, reacción que cataliza la trombina, una enzima proteasa de serina. Este proceso debe controlarse cuidadosamente para

prevenir la activación masiva del sistema y la coagulación generalizada en todo el árbol vascular.¹⁰ (Tabla 1)

Tabla 1.

Designación de los factores de coagulación

Factor	Nombre estandarizado
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Factor hístico
IV	Iones de calcio
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor antihemófilo
IX	Tromboplastina plasmática
X	Factor de Stuart
XI	Antecedente plasmático de la tromboplastina
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizador de la fibrina
-	Precalicroína
-	Cininógeno de peso molecular alto

Diversos factores de coagulación participan en una serie de pasos, los cuales están limitados por inhibidores específicos.

Nota: Modificado de Rubin S. 6a Edición.¹⁰

1.4 Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación (Figura 1) consiste en una serie de reacciones enzimáticas amplificadoras que conduce a la formación de un coágulo de fibrina insoluble.¹¹

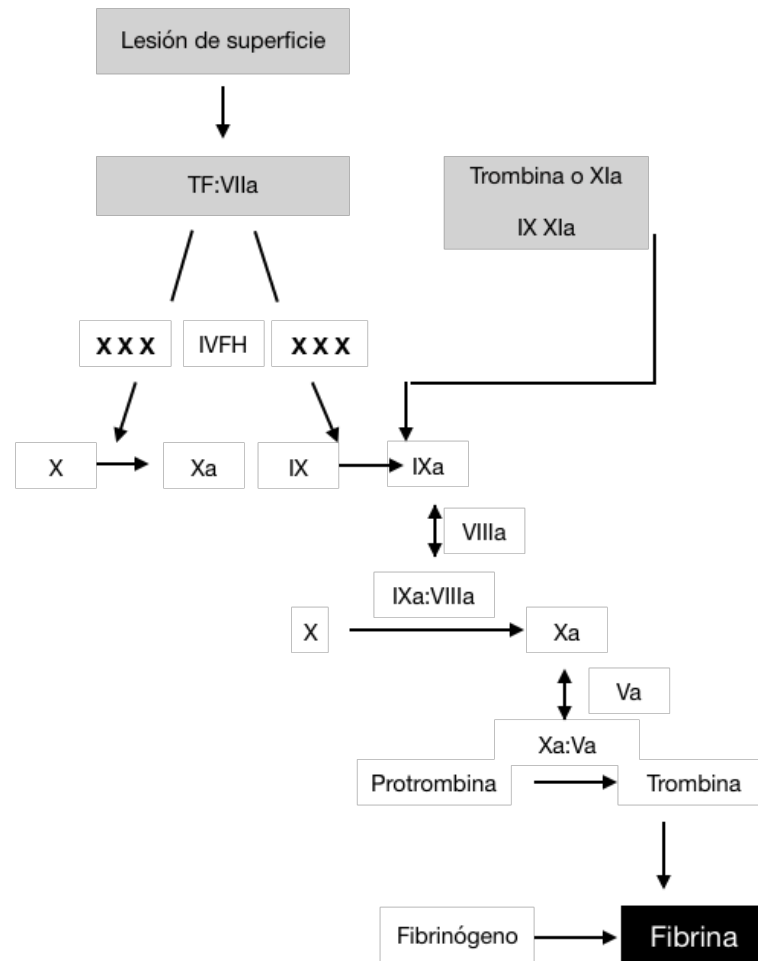


Figura 1. El factor hístico es liberado al producirse una lesión del endotelio.
 Nota: Modificado de Rubin S. 6a Edición.¹⁰

La activación de la cascada de la coagulación por los tejidos dañados resulta en la exposición del factor tisular y culmina en la conversión de la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa), y en la generación de fibrina a partir del fibrinógeno. La trombina desempeña funciones adicionales, como 1) activación de plaquetas y 2) activación de la retroalimentación de los factores que sostienen la respuesta de la coagulación.¹⁰

De acuerdo con el modelo celular de la coagulación, la vía intrínseca es un amplificador iniciada por la vía extrínseca a través de la expresión del factor tisular y la subsecuente cadena de eventos propiciados por la expresión de macropartículas en las

*superficies celulares que favorecen la unión, activación e inhibición de las proteasas procoagulantes y anticoagulantes.*¹⁰

Hay tres complejos procoagulantes esenciales y un complejo anticoagulante. Como regla general, cada enzima activa de la cascada es asistida por un cofactor y se localiza en un fosfolípido superficial (PL).

“La coagulación de la sangre es la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en fibrina polimérica fibrilar insoluble, reacción que cataliza la trombina, una enzima proteasa de serina. Este proceso debe controlarse cuidadosamente para prevenir la activación masiva del sistema y la coagulación generalizada en todo el árbol vascular. Diversos factores de coagulación participan en una serie de pasos que se verifican en gran sintonía (Tabla 1), muchos de los cuales están limitados por inhibidores específicos. Esta cascada de la coagulación amplifica la señal inicial hasta la generación final de trombina, cuya producción es clave para el desarrollo y la estabilización del trombo”.¹⁰

Capítulo 2. Patologías que requieren medicamentos que alteran la hemostasia.

A continuación, describiremos brevemente, las enfermedades mas comunes que requieren usar medicamentos que interfieren con la hemostasia y que, por tanto, ante un procedimiento odontológico invasivo, tendrán mayor probabilidad de presentar complicaciones asociadas a estos fármacos, como hemorragia significativa, formación de hematomas, entre otros.

La intención es que el Cirujano Dentista pueda identificar durante la historia clínica, las patologías que con frecuencia requieren del uso de estos fármacos e interrogar de forma dirigida sobre su uso.

Se decidió abordar las enfermedades de forma resumida, considerando solamente los siguientes aspectos:

- A) Definición.
- B) Epidemiología.
- C) Fisiopatología.
- D) Diagnóstico.
- E) Pilares del tratamiento.

2.1 Enfermedad isquémica del corazón.

A) Definición. La enfermedad más importante en la actualidad. Si incluimos lo descrito por Schoen, Antman y Saffitz,^{12, 13, 14} al hablar de Cardiopatía Isquémica (o enfermedad isquémica del corazón) describimos a un grupo de signos y síntomas; interconectados por aspectos fisiopatológicos cuyo denominador común es un desequilibrio entre la irrigación sanguínea del miocardio y el oxígeno que éste consume. En la mayoría de los casos, se asocia con el depósito graso en las arterias coronarias (arterioesclerosis).

B) Epidemiología. En palabras de Schoen y Mitchell,¹² esta patología es:

“El tipo de enfermedad cardíaca más común en Estados Unidos y otros países industrializados, donde sigue siendo una de las principales causas de muerte”¹²

Schoen y Mitchell

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)¹⁵ identificó que las enfermedades cardiovasculares son responsables de casi el 20% de las defunciones totales en el país en 2015. De éstas las isquémicas ocupan el primer lugar como causas de defunción con un 68.5% (INEGI, 2015)¹⁵. Sus principales factores de riesgo son el común denominador de toda la población, como por ejemplo: hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, diabetes y dislipidemia.¹⁴

Podemos concluir de lo anterior, que la cardiopatía isquémica es la principal causa de morbimortalidad a nivel global y, en consecuencia, todo el personal de salud debe tener nociones básicas de sus aspectos fundamentales y estar preparados para atender pacientes que la padezcan, independientemente de su área de estudio.

- C) Fisiopatología. De forma resumida, los factores de riesgo antes mencionados, ocasionan a lo largo del tiempo el estrechamiento aterosclerótico progresivo de las arterias coronarias epicárdicas, a los cuales se sobreponen alteraciones vasculares que incluyen trombosis y vasoespasmo.¹²
- D) Diagnóstico. Inicia con los síntomas clásicos de angina o sus equivalentes, la fatiga y la disnea,¹² mucho más ominosos en el contexto del infarto agudo del miocardio.¹⁴ Se han descrito un sin número de péptidos de utilidad en la patología crónica y el cuadro agudo (troponinas, mioglobina, creatinfosfocinasa, entre otras). El electrocardiograma, por otra parte, contribuye de forma significativa al diagnóstico con patrones específicos que van más allá del objetivo de esta revisión y por lo que no ahondaremos en estos

aspectos. Por último, el estándar diagnóstico es la coronariografía, brindando también oportunidad terapéutica mediante la angioplastia y colocación de stents.^{12,14}

E) Pilares del tratamiento. Dependerá del tipo y la magnitud de la enfermedad, así como la posibilidad de limitar el daño. En el área que nos ocupa, las últimas guías¹⁶ recomiendan que el paciente con enfermedad coronaria puede ser candidato a utilizar antiagregantes plaquetarios como ácido acetil salicílico o clopidogrel; anticoagulantes orales o DACOS, por lo que deberá interrogarse detalladamente a este tipo de pacientes.¹⁷

2.2 Oclusión vascular crónica (Enfermedad arterial periférica)

A) Definición. Loscalzo nos explica en el capítulo dedicado, del libro Harrison Principios de Medicina Interna que esta enfermedad es:
*“(...) el trastorno clínico con estenosis u oclusión en la aorta o en arterias de las extremidades. La aterosclerosis es la principal causa.”*¹⁸

Loscalzo, 2016.

Por otro lado la Guía para el Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica la define como un término que abarca todas las enfermedades arteriales distintas de las arterias coronarias y la aorta. Por tanto la enfermedad incluye las arterias carótidas, vertebrales, de las extremidades superiores; arterias mesentéricas y renales.¹⁹

Considerando todo lo anterior en este texto utilizaremos el término recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología.

B) Epidemiología. Al compartir los mismos factores de riesgo que la cardiopatía isquémica y que describimos ampliamente con anterioridad, su incidencia es alta en los países desarrollados e incluso, el nuestro.

En la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁹ se realizó un meta-análisis de la información estadística disponible a nivel mundial, encontrando lo siguiente:

- Enfermedad arterial carotídea: Prevalencia del 4.2% de la población. En Estados Unidos se incrementan hasta 12.5%.¹⁹
- Enfermedad Arterial de la extremidad superior: En la población general hasta el 2% misma que se incrementa hasta el 9% cuando existe enfermedad concomitante de los miembros inferiores.¹⁹
- Enfermedad de la arteria mesentérica: Prevalencia de hasta el 15% de las personas mayores de 65 años.¹⁹
- Enfermedades de las arterias renales: Prevalencia del 4.1% de la población general, que se incrementa hasta el 9.9% de las personas con enfermedad coronaria.¹⁹
- Enfermedad arterial de extremidad inferior: La prevalencia alcanza aproximadamente al 20% de las personas mayores de 80 años. Se ha visto gran variabilidad conforme a la población estudiada.¹⁹

En México, la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica de Miembros Inferiores²⁰ menciona que la prevalencia de enfermedad arterial periférica es similar entre hombres y mujeres posmenopáusicas, siendo en este grupo de edad de hasta 61 casos por cada 10 mil habitantes.²⁰

C) Fisiopatología. El proceso es muy similar al presentado en la sección de isquemia miocárdica, por lo que le pedimos se refiera a la sección correspondiente.¹⁹

D) Diagnóstico. *Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria suelen deberse a un estrechamiento progresivo de la luz,*

que desemboca en estenosis (obstrucciones “fijas”) o a erosión o rotura aguda de la placa con trombosis, todas las cuales afectan al flujo sanguíneo. Una lesión fija que obstruye más del 75% del área transversal vascular supone un sangrado significativo de enfermedad arterial coronaria.¹²

Schoen y Mitchell 2015.

E) Pilares del tratamiento. Al igual que en el caso de la enfermedad coronaria, el tratamiento dependerá de la magnitud de oclusión, debiendo complementarse en la mayoría de los casos con antiagregación plaquetaria, tratamiento hipolipemiente y/o anticoagulación.^{12,19.}

Schoen y Mitchell 2015.

2.3 Angina de pecho

A. Definición. Saffitz¹⁴ la define como el “(...) dolor asociado a la isquemia del miocardio”; acompañado de una sensación de intenso ardor u opresión en la región subesternal torácica con una irradiación al brazo izquierdo, mandíbula o epigastrio.¹⁴

Por otro lado, Schoes y Mitchell¹² la eplican como “(...) ataques paroxísticos, y habitualmente repetidos de molestia subesternal o precordial, causados por una isquemia miocárdica transitoria de (15 s a 15 min), insuficiente para provocar necrosis de los miocitos”.¹²

Actualmente la National Heart, Lung, and Blood Institute 2020,²¹ nos explica que dicho dolor o molestia se presenta en regiones o zonas del músculo cardíaco en las que ha sido interrumpido el flujo sanguíneo, por lo tanto, no recibe suficiente sangre.²¹

B. Epidemiología. Un estudio global de Shoen y Mitchell arrojó que la angina de pecho es más frecuente en la población geriátrica y en casos de neuropatía diabética.¹²

Schoen y Mitchell 2015.

Por otro lado, García, Bonet y Bardají²² mencionan que: “La prevalencia de la angina es variable según dónde se realice el diagnóstico (atención primaria, cardiología extrahospitalaria o intrahospitalaria) y según las pruebas complementarias realizadas”.²²

García, Bonet y Bardají 2012.

- C. Fisiopatología. Un paciente con angina de pecho típica muestra episodios recurrentes de dolor torácico, generalmente exacerbado por la actividad física o el estímulo emocional. El dolor suele tener una duración limitada (de 1 a 15 min) y mejora al disminuir la actividad física o al iniciar tratamiento con nitroglicerina sublingual.¹⁴

Saffitz 2012.

- D. Diagnóstico. Para Giménez existen tres criterios para establecerlo: “ El interrogatorio sobre los síntomas, la exploración física, la investigación de los factores de riesgo personales y familiares de cardiopatía coronaria y otras enfermedades cardíacas”.²³

Giménez 2004.

- E. Pilares del tratamiento. La National Heart, Lung and Blood Institute²¹ establece que el enfoque del tratamiento dependerá del tipo de angina, síntomas y resultados de las pruebas, tomando en cuenta el riesgo y las complicaciones según sea el caso.²¹

Los pacientes que presentan angina inestable, son catalogados como pacientes de alto riesgo, ya que representan una emergencia médica que requiere tratamiento médico hospitalario, “para ello, existen diferentes medicamentos: Anticoagulantes, antiagregantes

plaquetarios, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos, estatinas, entre otros".²¹

National Heart, Lung, and Blood Institute 2020.

2.4 Enfermedad cerebrovascular.

A. Definición: De acuerdo a una publicación del Instituto Mexicano del Seguro Social,²⁴

"Se conoce como enfermedad vascular cerebral (EVC) a una alteración en las neuronas, que provoca disminución de flujo sanguíneo en el cerebro, acompañada de alteraciones cerebrales de manera momentánea o permanente".²⁴

Smith, Johntson y Hemphill¹⁸ enlistan a la enfermedad cerebrovascular o apoplejías (infartos cerebrales) como algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores.

Smith, Johntson, Hemphill. 2016

Por otro lado, Arauz y Ruiz Franco²⁵, opinan que:

"La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos neurológicos focales, que persisten por más de 24 h, sin otra causa aparente que el origen vascular".²⁵

Arauz y Ruiz Franco 2012.

Al confrontar la definición de Enfermedad cerebrovascular de los autores de los artículos antes citados, podemos concluir que: Los trastornos vasculares del sistema nervioso pueden ocasionar 1) disminución del flujo sanguíneo (isquemia), ya sea generalizado o local, que puede ocasionar necrosis (infarto) si dura el tiempo suficiente, o 2) rotura de estructuras vasculares, produciendo una

hemorragia que puede ser intraparenquimatosa o en el espacio subaracnoideo”.²⁶

Fuller, Goodman y Bouldin 2012.

B. Epidemiología: La Organización Mundial de la Salud²⁷ plantea que la enfermedad vascular cerebral (EVC) es un problema de gran magnitud, ubicándola en segundo lugar como causa de muerte a nivel global (9.7%),²⁴ siendo los países de ingresos medios y bajos, los más afectados.²⁴ Su tasa de recurrencia a 2 años, va del 10 al 22%, pero puede reducirse hasta en 80% con la modificación de factores de riesgo”.²⁷

El INEGI nos explica que en México, el número de muertes por ECV en hombres es mayor, en las mujeres representan 20.8% del total de defunciones, mientras en los hombres representan 18.7%. Es a partir de 65 años en adelante donde las ECV se convierten en la principal causa de mortalidad en ambos sexos.¹⁵

En México, la enfermedad vascular cerebral ocurre en 118 personas por cada 100,00 habitantes al año.²⁴

C. Fisiopatología: Una vez que existe oclusión de un vaso cerebral con la consecuente obstrucción del flujo sanguíneo cerebral (FSC), se desencadena una cascada de eventos bioquímicos que inicia con la pérdida de energía y que termina en muerte neuronal”.²⁵

Arauz y Ruiz Franco 2012.

En una enfermedad vascular cerebral según el Instituto Mexicano del Seguro Social²⁴, los síntomas más recurrentes son:

- Alteración repentina de la visión en un ojo o ambos.²⁴
- Pérdida repentina de la fuerza en un brazo, una pierna o ambos.²⁴
- Sensación de hormigueo en la cara, brazo o pierna.²⁴
- Aparición repentina de:

- Problemas para hablar y/o entender lo que se escucha, acompañada por balbuceo.²⁴
- Desequilibrio o inestabilidad.²⁴
- Dolor de cabeza.²⁴

D. Diagnóstico. En el paciente con sospecha de Infarto cerebral, los estudios de imagen son indispensables; la tomografía axial (TC) simple es el estudio de elección ya que es accesible y rápida. Arauz y Ruiz Franco mencionan que tanto la TC como la imagen de resonancia magnética tienen una alta sensibilidad, aunque la IRM puede detectar IC aun en fases hiperagudas y los localizados en la circulación posterior. La angiografía cerebral, la ATC y la AIRM permiten la visualización de la circulación intra y extracraneal, y en algunos casos de la arteria ocluida, lo que puede tener utilidad terapéutica, y en el diagnóstico de vasculopatía no aterosclerosa”.²⁵

Arauz y Ruiz Franco 2012.

E. Pilares en el tratamiento. Arauz y Ruiz Franco²⁵ nos mencionan que probablemente el tratamiento de mayor eficacia probado durante la fase aguda es la administración de activador tisular del plasminógeno humano (rt-PA) intravenoso. Varios ensayos clínicos muestran que los pacientes tratados de esta manera, tienen una evolución funcional con recuperación completa o casi completa. Es por ello que resulta fundamental la identificación prematura de los factores de riesgo e iniciar profilaxis con antiagregantes plaquetarios.²⁵

2.5 Aterosclerosis

A. Definición. Schoen y Mitchell¹², Lahoz y Mostaza²⁸ la explican como una enfermedad crónica, generalizada y progresiva, siendo esta la base de las enfermedades coronaria, cerebral y

vasoperiférica. Afectando sobre todo a las arterias de mediano tamaño.

*“La ateroesclerosis es la base es la base de la patogenia de las enfermedades coronaria, cerebral y vascular periférica, y, en el mundo occidental causa mayor morbimortalidad que ningún otro trastorno (es responsable de aproximadamente la mitad del total de las muertes)”.*¹²

Schoen y Mitchell 2015.

B. Epidemiología. Mundialmente la ateroesclerosis y la cardiopatía isquémica se relaciona con una serie de factores de riesgo.

*“(...) Algunos de ellos son propios del organismo y, por consiguiente, menos controlables, mientras que otros son adquiridos o asociados a comportamientos específicos y, por tanto, susceptibles de intervención”.*¹²

Schoen y Mitchell 2015.

C. Fisiopatología

La patogénesis se inicia con la acumulación de grasas ricas en colesterol y respuesta inflamatoria crónica en sitios susceptibles de las paredes de los vasos sanguíneos, lo cual se ha observado en forma común en modelos a nivel de arterias coronarias, carótidas y aorta. Estos fenómenos se reflejan en cambios histológicos y formación de diferentes tipos de lesiones.²⁹

D. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica cuando presenta manifestaciones clínicas es relativamente sencillo. En estos pacientes, el diagnóstico precoz tiene gran interés porque muchas veces el primer episodio agudo es mortal o

deja importantes secuelas. Existen distintos instrumentos para el diagnóstico como: tablas de riesgo, pruebas de imagen, biomarcadores séricos de aterosclerosis, entre otros.²⁸

E. Pilares del tratamiento

*“Diferentes fármacos (estatinas, antiagregantes, IECA) que actúan contra la enfermedad aterotrombótica en distintas localizaciones son igualmente eficaces, independientemente del territorio vascular afecto”.*²⁸

Lahoz y Mostaza 2007.

2.6 Cardiopatía reumática

A. Definición. Schoen y Mitchell la caracterizan mayormente todo por afectación valvular fibrótica deformante, que afecta en especial a la válvula mitral. En realidad, la CR es prácticamente la única causa de estenosis mitral”.¹²

B. Epidemiología. La incidencia y la tasa de mortalidad de la FR y la CR disminuyeron considerablemente en muchas partes del mundo durante el pasado siglo por las mejoras de las condiciones sanitarias, la rapidez del diagnóstico y el tratamiento de la faringitis estreptocócica.

Por lo cual, Schoen y Mitchell¹² nos dicen que,

“(…) en países en desarrollo y en áreas urbanas económicamente deprimidas y superpobladas. la CR continúa siendo un importante problema de salud pública que se estima que afecta a unos 15 millones de personas”.

Schoen y Mitchell 2015.

C. Fisiopatología.

La CR se caracteriza sobre todo por afectación valvular fibrótica deformante, que afecta en especial a la válvula mitral. En realidad, la CR es prácticamente la única causa de estenosis mitral.¹²

D. Diagnóstico. La enfermedad cardiovascular es un problema frecuente e insuficientemente reconocido en pacientes con trastornos reumáticos sistémicos. Los pacientes pueden presentar una enfermedad asociada a afección cardíaca en el momento del diagnóstico o en una fase posterior del curso de la enfermedad.³⁰

“(...) Las manifestaciones varían según la enfermedad de que se trate, y todas las estructuras del corazón pueden verse afectadas y pueden causar morbilidad y mortalidad importantes”.¹²

E. Pilares del tratamiento. Las manifestaciones de la enfermedad cardíaca van desde subclínicas a graves y pueden requerir un tratamiento inmunosupresor agresivo. La detección temprana es importante para instaurar con rapidez un tratamiento apropiado.³⁰

2.7 Trombosis venosa profunda.

A. Definición. Martinelli.³¹ La define como,

“(...) la oclusión de un vaso sanguíneo por un coagulo o trombo. Esta puede ser en territorio arterial o venoso”.³¹

Martinelli 2008.

Mientras que para Dahlback³² se considera como:

“(...) una enfermedad multigénica

Dahlback 2008.

B. Epidemiología. La incidencia de ETEV es de 1 a 2 casos por 1000 personas/año. En EUA se estiman 372,000 casos por año con una mortalidad de 300,000 casos.³³

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) constituyen una de las mayores causas de morbi mortalidad, sobre todo en los pacientes con historia de trauma o cirugía ortopédica mayor por reemplazo articular riesgo (50%), trauma mayor, daño en médula espinal, tienen un riesgo alto para eventos tromboembólicos, ya sea trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (80%).^{32,33.}

C. Fisiopatología.

La inmovilización prolongada generadora de estasis venosa es el principal factor de riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades inferiores.³⁴ Se asocia a periodos de encamamiento prolongados o incluso sedestaciones prolongadas, durante viajes largos.¹² Los pacientes postoperatorios también están expuestos a riesgo, debido a la inmovilización”.¹²

D. Diagnóstico.

La TVP se desarrolla asimismo en contextos que incluyan cualquier otro factor mecánico que ralentice el retorno venoso, como la insuficiencia cardíaca, el embarazo o la obesidad.^{12,31,34} La embolia pulmonar es la complicación clínica más importante de la TVP, y a menudo es también la primera manifestación de la tromboflebitis. Es consecuencia de la fragmentación o el desprendimiento de un trombo venoso. Dependiendo del tamaño y número de émbolos, el pronóstico puede ir de la ausencia de síntomas a la muerte”.³⁴

E. Pilares del tratamiento.

El tratamiento con anticoagulación profiláctica puede disminuir los riesgos de forma considerable, ya que los medicamentos anticoagulantes tienen un mecanismo de acción al interferir con algunos de los factores de coagulación considerados proteasas de serina, por ejemplo, Factor Xa o Factor IIa (trombina).³⁴

2.8 Fibrilación auricular.

A. Definición.

La Guía de Práctica Clínica³⁵ nos dice que;

“La fibrilación Auricular es una taquiarritmias

Forero y Moreno³⁶ la consideran como;

“(...) la arritmia supraventricular más frecuente en el ser humano y se caracteriza por la pérdida de la actividad auricular eléctricomecánica organizada”.³⁶

B. Epidemiología. La fibrilación auricular afecta entre 1 y 2 % de la población, que probablemente aumentará en los próximos 50 años. La prevalencia “real” de la fibrilación auricular probablemente esté más cerca de 2 % de la población. Es un hecho que la prevalencia aumenta con la edad: de 0.5 % a los 40 a 50 años a 5 a 15 % a los 80 años. Los varones son afectados más frecuentemente que las mujeres.^{35,36}

Se considera la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Su prevalencia global es 0.4%, aumenta del 2% a 5% en pacientes mayores de 60 años y llega a su tope del 10% en mayores de 80 años.³⁵

C. Fisiopatología.

La FA se ha clasificado según diversos autores con base a su forma de presentación, otros a estudios de la activación eléctrica de las aurículas, a su asociación o no con cardiopatía estructural; sin embargo

D. Diagnóstico. Al igual que en cualquier patología, la anamnesis debe incluir tiempo de evolución de síntomas y establecer si este es el primer episodio o se trata de una recurrencia; la Guía de práctica clínica³⁵ nos dice que;

También se considera de gran importancia el ECG, ya que este estudio es la base del diagnóstico de la FA.^{35,36}

E. Tratamiento. Actualmente existen dos formas de aproximarse al manejo de la fibrilación auricular. Una de ellas está orientada a reducir los efectos electromecánicos deletéreos de la arritmia sobre el miocardio y otra a disminuir la aparición de las complicaciones tromboembólicas.³⁶ El primero engloba la prevención del tromboembolismo sistémico y el segundo el manejo de la arritmia. Esta recomendado el tratamiento antitrombotico e

Capítulo 3. Medicamentos anticoagulantes.

Como se explicó ampliamente con anterioridad, son aquellas preparaciones farmacéuticas que se administran para interferir con el proceso de coagulación sanguínea. Incluiremos en este grupo a los integrantes plaquetarios, aunque de manera estricta se consideran, para su estudio en un apartado distinto.³⁷

3.1 Clasificación de los anticoagulantes.

Se clasifican según su mecanismo de acción en los distintos sitios de la cascada de la coagulación.

Los anticoagulantes generalmente se administran por vía oral. En algunos casos, se administran por vena (por vía intravenosa) o inyectándolos justo debajo de la piel (por vía subcutánea).

Algunos medicamentos se denominan anticoagulantes porque pueden ayudar a reducir la formación de un coágulo sanguíneo. Existen tres tipos principales de anticoagulantes que los pacientes suelen tomar: anticoagulantes como warfarina o heparina, fármacos antiplaquetarios como aspirina y fibrinolíticos como tPA (tejido activador de plasminógeno).

*“Cada tipo de medicamento tiene una función específica para evitar que se forme un coágulo sanguíneo o que se produzca un vaso sanguíneo bloqueado, ataque cardíaco o accidente cerebrovascular”.*³⁸

Por ello, en esta sección explicaremos cómo se clasifican los diferentes anticoagulantes de acuerdo a los siguientes criterios:

- A) Descripción y liberación (incluye vía de administración)
- B) Absorción.
- C) Metabolismo.
- D) Excreción.
- E) Farmacodinamia (mecanismo de acción).

3.2 Heparina

Según una actualización en Vademecum Académico de Medicamentos de 2020, define a la heparina como:

*“Sustancia endógena con propiedades anticoagulantes que estructuralmente es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos sulfatados”.*³⁹

Vademecum 2020

La heparina es un anticoagulante parenteral ampliamente utilizado en la medicina clínica. Es un glicosaminoglicano compuesto de cadenas de residuos de D-glucosamina y un ácido urónico alternados; su peso molecular oscila entre 5.000-30.000 daltons. Comercialmente, la heparina se deriva de tejido porcino o bovino, y está disponible como heparina cálcica o sódica.³⁹

La heparina da como resultado una respuesta anticoagulante menos predecible, debido principalmente a su reducida biodisponibilidad después de la administración subcutánea de dosis bajas,³⁹ depende de la dosis, y las diferencias entre pacientes en la unión no específica de la heparina a las proteínas y a las células.

Las inyecciones subcutáneas o infusión intravenosa continua de heparina reducen la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes a los que se les somete a una cirugía general y aquellos que se recuperan de un infarto al miocardio o de un accidente cerebral vascular.³⁴

3.3 Heparina No Fraccionada

A. Descripción y liberación (incluye vía de administración) .

Trejo⁴⁰ y Casamitjana⁴¹ la definen como una mezcla de glicosaminoglicanos extraída del cerdo o bovino, con un variable

número de residuos que les dan cargas negativas, formando una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos de longitud distinta, con un peso molecular que oscila entre 6.000 y 40.000 daltons.

B. Absorción.

Cuando la heparina no fraccionada se usa a dosis terapéuticas, se recomienda la vía endovenosa continua con bomba de infusión. En este caso la posología debe ser ajustada según el peso del paciente.

Trejo subraya que las dosis a infundir deben corregirse periódicamente, ya sea directa (niveles plasmáticos) o indirectamente, de modo que el paciente mantenga un nivel de anticoagulación dentro del rango terapéutico.⁴¹

La heparina es usada también como dosis profilácticas, en estos casos se administra por vía subcutánea, con intervalos de administración de 8 a 12 horas, debido a que la absorción es mucho más lenta que cuando se usa por vía endovenosa.^{40,41}

C. Metabolismo.

La heparina es metabolizada por un mecanismo de orden cero rápido, seguido por una eliminación renal de primer orden más lento. En la fase de orden cero, la heparina se une a la superficie de las células (como los macrófagos y las células endoteliales), donde se internaliza y es despolimerizada. Debido a que este proceso es saturable, la semi-vida en plasma de heparina aumenta de 30 min a 150 min medida que aumenta la dosis administrada de 25 U/kg a 400 U/kg.³⁹

D. Excreción.

Su excreción es por vía renal.

Existen opiniones contradictorias sobre el efecto de la insuficiencia hepática o renal en la eliminación de la heparina. En la actualidad, la mayoría de los datos indican que ni disfunción renal ni hepática ni tienen ningún efecto significativo sobre la eliminación de heparina.³⁹

E. Farmacodinamia (mecanismo de acción).

Trejo y Casamitjana explican que la antitrombina III (ATIII), produce un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa, por lo que para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo terciario de ATIII + heparina + trombina. El factor Xa sólo requiere del cambio conformacional. Debido a esto la limitación biológica de la reacción se determina por la incapacidad del complejo ATIII+heparina de inhibir al factor Xa y a la trombina que ya están unidas al coágulo.^{40,41}

3.4 Heparina de bajo peso molecular.

A. Descripción y liberación (incluye vía de administración).

Casamitjana las describe como el resultado de la fragmentación de la HNF por diferentes métodos para lograr productos con pesos moleculares más bajos y más homogéneos. Y que están constituidas también por mezcla de cadenas de polisacáridos y su peso molecular medio es mucho menor: entre 4.000 y 5.000 daltons".⁴¹

Trejo nos menciona que existe una depolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada, que produce moléculas más pequeñas con pesos moleculares entre 1 y 10kd, denominadas heparinas de bajo peso molecular.⁴⁰

*“Dependiendo de la técnica de depolimerización (fraccionamiento) utilizada, se obtienen distintos tipos de HBPM, cuyas propiedades farmacocinéticas son también distintas”.*⁴⁰

Trejo I. 2004

*“Proceden de la depolimerización química o enzimática de las HNF, obteniéndose distintos tipos de moléculas (enoxaparina, dalteparina, bemiparina, nadroparina, tinzaparina). No son equivalentes, pero sí se emplean a sus dosis recomendadas parecen tener una eficacia comparable”.*⁴²

Moya y Montero 2012

Vía de administración.

Al tener un tamaño más pequeño presentan una escasa unión a proteínas, vida media plasmática más larga y biodisponibilidad por vía subcutánea constante y cercana al 100%, con mejor relación dosis-respuesta que las HNF. Son fármacos de cómoda administración (subcutánea), seguros por su escasa capacidad para producir hemorragias y con escasa variación individual.⁴²

B. Absorción.

Son fármacos de cómoda administración (subcutánea).⁴²

C. Metabolismo

Las HBPM no se unen al endotelio ni a proteínas plasmáticas, por lo que tiene una muy buena biodisponibilidad cuando se inyecta por vía subcutánea. Como resultado de esto las HBPM tienen una dosis/respuesta estable que mejora su utilidad clínica en comparación con la HNF.^{41,42}

D. Excreción. Renal.³⁹

E. Farmacodinamia (mecanismo de acción).

Tal como la heparina no fraccionada (HNF), aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forman un complejo.⁴⁰ Sin embargo, se diferencian en que las HBPM inhiben más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1). El complejo HBPM+ATIII, al igual que el complejo HNF+ATIII, tampoco puede inhibir al factor Xa que ya está unido al coágulo.⁴¹

*“Las HBPM tienen menor actividad inhibitoria de la trombina o factor IIa pero mantienen igual potencia respecto al factor Xa por lo que es de esperar que presenten menor riesgo de hemorragia pero igual actividad antitrombótica”.*⁴¹

Casamitjana 2001

3.5 Antagonistas de la vitamina K

A. Descripción y liberación (incluye vía de administración)

Moya y Montero,⁴² describen que estos fármacos actúan a nivel de los hepatocitos, inhibiendo el ciclo de interconversión de activación de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida, impidiendo las carboxilaciones necesarias para activar los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) y las proteínas C y S, ambas inhibidoras de la coagulación. No tienen actividad anticoagulante per se.

Los antagonistas de la vitamina K pertenecen al grupo de los ACOs, que inducen a la síntesis defectuosa de todas las proteínas vitamina k-dependientes⁴² (Figura 2).

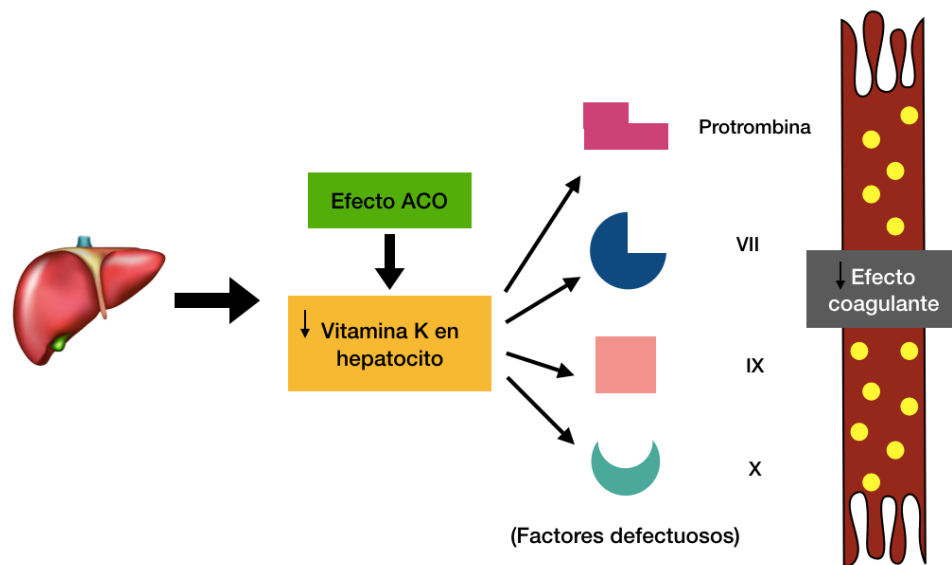


Figura 2. Efecto anticoagulante por disminución de los niveles plasmáticos de protrombina funcional.

Nota. Modificado de Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos.⁴⁰

B. Absorción.

Su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo, y explica por qué son capaces de traspasar la barrera placentaria.⁴⁰

C. Metabolismo.

Moya y Montero, nos dicen que dos fármacos: el acenocumarol, tiene una vida media de 9 horas, y la warfarina, de 36 horas; en el plasma circulan uniéndose a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar a los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados (por oxidación).⁴²

D. Excreción.

Los residuos se eliminan por vía renal.³⁹

E. Farmacodinamia (mecanismo de acción).

Inhiben el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida.⁴¹

La vitamina K reducida, se considera el cofactor esencial para la síntesis hepática de las proteínas vitamina-K dependientes. Estas incluyen a factores de coagulación (protrombina, VII, IX, X) y también a proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y ATIII). (Figura 2).⁴⁰

3.6 Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DACOs).

En años anteriores distintos autores publicaron artículos sobre los antes llamados NACOs, en los cuales mencionaban que no era justificado sustituir el tratamiento anticoagulante oral actual por los nuevos fármacos anticoagulantes en aquellos pacientes que toleran de manera adecuada el tratamiento convencional y manejan controles estables; también subrayaban que se necesitaban ensayos independientes para definir con precisión el papel de los nuevos fármacos en pacientes con fibrilación auricular no valvular y la indicación precisa de cada uno de ellos.⁴³

Cinco años después se publicó un artículo titulado “*Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización.*”⁴⁴ En donde se menciona que;

“(...) los ensayos clínicos que dieron pie a la comercialización de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán

*“(...) no tenemos información fiable de la relación beneficio-riesgo de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán frente a warfaina en fibrilación auricular”.*⁴⁴

Erviti López 2016

Por último, Erviti, menciona que las agencias reguladoras habían hecho caso omiso de muchos problemas e irregularidades detectadas, manifestando la necesidad de hacer públicos los datos completos de los ensayos clínicos, garantizando la transparencia y el acceso a información

veraz, lo que facilitaría a los pacientes el mejor tratamiento para su enfermedad.^{43,44}

Hoy día, los Nuevos anticoagulantes orales eran utilizados como fármaco profiláctico en pacientes con tromboembolismo, fibrilación auricular no valvular y en pacientes con antecedente de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. A partir de ello existen estudios especialmente sobre el potencial uso de estos fármacos en otras indicaciones.

Son anticoagulantes con mecanismos de acción más específicos, eficaces, menores efectos secundarios y se pueden administrar por vía oral.

Se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción, dirigidos por la inhibición del FIIa (trombina) o del FXa.⁴⁵ su amplia variedad de indicaciones terapéuticas, diferentes dosis e interacciones hacen que su aplicación en la práctica clínica sea compleja.

1. Dabigatrán

Conformado por moléculas inhibidoras diseñadas a partir de la estructura del complejo trombina bovina con un péptido inhibidor específico. Inhibe de forma selectiva a la trombina humana con una afinidad muy elevada e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina. Su vía de administración es oral.⁴⁵

2. Rivaroxabán

Inhibidor potente y selectivo del FXa. A diferencia de dabigatran, actúa directamente sin precisar una biotransformación a partir del profármaco para poder desarrollar su actividad anticoagulante. La acción inhibidora de rivaroxaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina. Su vía de administración es oral.⁴⁵

3. Apixabán

Inhibidor directo y reversible del factor Xa que se une directamente al lugar activo del factor Xa con una elevada afinidad, ejerciendo por este mecanismo sus efectos anticoagulante y antitrombótico. Ejerce directamente su acción sin requerir una biotransformación previa y no necesita la presencia de antitrombina para manifestar su acción anticoagulante. Su vía de administración es oral.⁴⁵

4. Edoxabán

Es un inhibidor directo y selectivo del FXa. Su acción antitrombótica es independiente de los niveles de antitrombina. No requiere ser metabolizado para ejercer su acción anticoagulante. Su vía de administración es oral.⁴⁵

Tabla 2.

Comparación de características generales de los DACOs

	Debigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Eliminación renal	80%	66% (forma activa 33% y forma inactiva 33%).	25%	35-40%
Grupo de pacientes que requieren atención	Insuficiencia re-renal o hepática	Insuficiencia renal o hepática	Insuficiencia renal o hepática	Insuficiencia renal

Se engloban las características principales de los DACOs.

Nota. Modificado de Guía sobre DACOs⁴⁵

3.7 Antiagregantes plaquetarios.

Primero que nada, para poder entender el mecanismo de acción de los antiagregantes plaquetarios, debemos tener en cuenta que tienen una repercusión directa en el fenómeno de la agregación plaquetaria.

Casamitjana describe a los antiagregantes plaquetarios como los medicamentos usados para prevenir la formación de trombos en pacientes con riesgo de episodios obstructivos coronarios y cerebrales, cirugía vascular, diálisis y trombosis venosa profunda.⁴⁶

Mientras que para Zaidel,⁴⁷ son uno de los principales tratamientos en enfermedad coronaria y aterosclerótica que poseen mecanismos de acción diversos y complejos.⁴⁷

Se distinguen distintos tipos de antiagregantes plaquetarios que pueden clasificarse en función de las fases de la agregación en las que actúan. Así, por ejemplo, dipiridamol actúa inhibiendo la producción de ADP; ácido acetilsalicílico y triflusal inhiben la producción de tromboxanos; abciximab y ticlopidina bloquean los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, y epoprostenol e iloprost son análogos de los inhibidores naturales de la agregación.⁴⁷

Capítulo 4. Procedimientos odontológicos en el paciente que recibe medicamentos que interfieren con la coagulación de la sangre.

Como se describió en los capítulos previos, existe un gran número de personas que requieren el uso de medicamentos que interfieren con la coagulación sanguínea. Por otro lado, la consecuencia de suspender por periodos prolongados dichos tratamientos, puede culminar en complicaciones severas e incluso, letales. Por ello, es obligación del Cirujano Dentista conocer a detalle las indicaciones y contraindicaciones de los procedimientos que le competen en las personas que utilizan tales terapias. Debe también estar plenamente consciente del alcance de sus conocimientos y apoyarse oportunamente en las distintas ramas de la Medicina (Hematología, Medicina Interna, Cardiología, etc.) para una toma de decisiones asertivas en estos pacientes.

Este apartado versa sobre los lineamientos emitidos por las distintas asociaciones, nacionales e internacionales, respecto a la conducta que debe tomarse respecto a la terapia anticoagulante y/o antiagregante, considerando también, el tipo de procedimiento odontológico que se realizará. En consecuencia, se tendrá de una herramienta útil, breve y actual sobre las principales recomendaciones disponibles, para así simplificar la toma de decisiones ante pacientes de tales características.

4.1 Recomendaciones de Sociedades Mexicanas.

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC-Salud)⁴⁸
En los últimos años, ha tomado mayor importancia el apego de las recomendaciones emitidas por CENETEC-Salud, creada en enero de 2004. Por ello, se realizó una búsqueda en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, con los hallazgos que se mencionan a continuación:

- Se encontraron 317 entradas, de las cuales, ninguna versa de forma general sobre las indicaciones, contraindicaciones o toma de decisiones en pacientes anticoagulados.⁴⁸
- Existen guías específicas sobre el uso de anticoagulantes en situaciones particulares, por ejemplo fibrilación auricular, pero no contemplan la conducta que debe tomarse ante procedimientos odontológicos.⁴⁸

4.2 Recomendaciones de Sociedades Europeas

- Las agencias reguladoras han aprobado cuatro nuevos anticoagulantes orales de acción directa para su uso en pacientes para prevenir o tratar la TVP y la EP, o para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica. Estos son dabigatán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán.⁴⁸
- La European Heart Rhythm Association (2015), sugiere que las intervenciones que no requieren necesariamente la interrupción de los anticoagulantes más nuevos incluyen la extracción de 1 a 3 dientes, cirugía periodontal, incisión de absceso o posicionamiento del implante.⁴⁹
- El manejo seguro de los anticoagulantes orales de acción directa en pacientes que requieren procedimientos dentales con riesgo de sangrado bajo a moderado, se definen como:
De bajo riesgo: administración de anestesia local, restauraciones simples, descamación supragingival y extracción de un solo diente.
De riesgo moderado: son las extracciones de 2 a 4 dientes y la cirugía gingival local de 5 o menos dientes.⁴⁹

4.3 Recomendaciones de las Sociedades Norteamericanas

- En odontología y cirugía oral, la principal preocupación en el tratamiento de pacientes que toman inhibidores directos de la trombina e inhibidores del factor Xa es el riesgo de hemorragia y la ausencia de un agente de reversión específico. El grado de función renal, la complejidad del procedimiento quirúrgico y el riesgo de sangrado del paciente debido a otras causas concomitantes, son los factores más importantes a considerar durante el tratamiento dental quirúrgico de pacientes que toman NOA.⁴⁹
- Para los pacientes que requieren extracción dental simple o procedimientos menores de cirugía oral, la interrupción del NOA generalmente no es necesaria, mientras que se debe solicitar un mayor control del sangrado y la interrupción del medicamento (al menos 24 h) antes de los procedimientos quirúrgicos invasivos, dependiendo de la funcionalidad renal.⁵⁰

Se deben considerar tres aspectos a la hora de planificar la pauta en estos pacientes:

- Tipo de tratamiento dental y medida del posible sangrado asociado. En un paciente sano, el riesgo de sangrado se relaciona únicamente con la complejidad del tratamiento.
 - Antecedentes médicos (riesgo de hemorragia o riesgo de tromboembolismo)
 - Disponibilidad de medidas hemostáticas locales y sistémicas.⁵¹
- La Academia Estadounidense de Neurología (American Academy of Neurology) recomendó que los pacientes que toman aspirina o warfarina para prevenir accidentes cerebrovasculares, al someterse a procedimientos dentales continúen tomando sus medicamentos.⁴⁹

Capítulo 5. Manejo del paciente anticoagulado en la consulta odontológica.

Estadística de los errores médicos. Importancia de los protocolos de atención.

En palabras de Angélica Román (2012)⁵², el establecimiento de la normalización, misma que debe entenderse en el sentido de estandarización, es importante en la atención médica en virtud de que:

“Ella ayuda a resolver los problemas de variabilidad mediante la elaboración de documentos basados en la evidencia científica disponible.”⁵²

Román, 2012

Esto significa, de manera resumida que, establecer protocolos de atención médica (u odontológica), facilita la reproducibilidad de los procedimientos, minimizando la omisión de pasos y, por tanto, reduciendo significativamente la probabilidad de error médico y como resultado evitar eventos de riesgo a la persona que atendemos.

Hemos diseñado un protocolo de atención que se debe incluir en aquellos pacientes cuyo interrogatorio nos señale que cursa una patología meritoria de un medicamento que interfiere con la hemostasia o bien, que de forma abierta declare usar alguno de estos fármacos.

1. Interrogatorio.
2. Enfermedad que normalmente requiere el uso de anticoagulantes ó uso declarado de anticoagulantes.
3. Tipo de medicamento.
4. El medicamento o el riesgo requiere enviar al médico tratante.
5. Se indica suspender el anticoagulante.
6. Se otorga la atención.

5.1 Procedimientos dentales que requieren la interrupción o modificación de la terapia anticoagulante.

El manejo por parte del odontólogo de los pacientes que están bajo un tratamiento anticoagulante, requiere una serie de toma de decisiones, por lo que los profesionales debemos estar familiarizados con las indicaciones y contraindicaciones de estos anticoagulantes, para evitar complicaciones como el sangrado, que si bien suele no ser tan importante como la aparición de un accidente tromboembólico por suspender el tratamiento anticoagulante, lo cual conlleva una mayor repercusión para la calidad de vida del paciente.

González⁵¹ considera tres aspectos de gran importancia a la hora de planificar la pauta en estos pacientes:

- a. *“Tipo de tratamiento dental y medida del posible sangrado asociado. En un paciente sano, el riesgo de sangrado se relaciona únicamente con la complejidad del tratamiento”.*⁵¹
- b. *“Antecedentes médicos (riesgo de hemorragia versus riesgo de tromboembolismo)”.*⁵¹
- c. *“Disponibilidad de medidas de hemostáticas locales y sistémicas”.*⁵¹

González 2016

Hablando en términos generales, los procedimientos quirúrgicos de la cavidad oral suelen ser considerados de bajo riesgo en cuestión al sangrado. Un ejemplo más común de este tipo de intervenciones son las extracciones dentales.

Si bien las extracciones dentales son procedimientos quirúrgicos de rutina, en este tipo de pacientes se presta especial atención al grado de hemorragia, por esta razón se siguen protocolos previos a las exodoncias, que consideran los siguientes aspectos:⁵³

1. Detener la terapia anticoagulante días antes de la cirugía.⁵³
2. Reemplazar la terapia por heparina de bajo peso molecular.⁵³
3. También existe la postura de mantener la terapia original, pero tomando ciertas medidas locales para mantener la hemostasia.

Estas medidas orientadas a minimizar el riesgo de hemorragias en el momento de la cirugía dental y posterior a esta.⁵¹

González nos menciona otros aspectos de gran importancia antes de realizar cualquier tipo de tratamiento:

“(...) hay que tener en cuenta otros factores tales como el número de dientes afectados, el número de implantes colocados, traumatismos en el tejido blando, el nivel de invasión, la severidad de la inflamación local, etc.”⁵¹

González 2016.

Por lo anterior podemos concluir que actualmente no existe un enfoque estandarizado sobre el manejo del paciente bajo terapia anticoagulante de todos los aspectos que deben ser integrados en una evaluación general para el riesgo de hemorragia y la presencia de cualquier evento inesperado durante una intervención quirúrgica de origen dental. Por ello existe la necesidad de llegar a un consenso sobre el manejo de estos pacientes antes de las cirugías menores.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se agrupan los diferentes anticoagulantes y la forma en la que se debe suspender o continuar con la terapia prescrita por su médico tratante.

Tabla 3.

Anticoagulantes y su procedimiento en odontología

Medicamento anticoagulante	Conducta a realizar
Aspirina	Debe suspenderse 7 días antes de la cirugía.
Clopidogrel	No requiere suspender para profilaxis.
Acenocumarina	No realizar el procedimiento. Debe ser valorado por el médico que sugirió el anticoagulante y debe de presentarse con indicaciones por escrito.
DACOs (Dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán).	<ol style="list-style-type: none">1. Continuar con la administración regular de la dosis.2. Posponer el momento de la dosis diaria del anticoagulante, o programar la intervención dental lo más tarde posible después de la última dosis de anticoagulante.

Se engloban la conducta a realizar en la consulta odontológica antes de realizar cualquier procedimiento en pacientes que requieran de algún tratamiento que involucre sangrado.

Nota. Realizada en compendio de revisiones en el paciente anticoagulado.⁴⁴⁻⁵⁰

Conclusiones

1. De la investigación realizada en la presente tesina, podemos concluir que es de gran importancia que el Cirujano Dentista tenga conocimiento de los protocolos sugeridos por los distintos organismos sobre el adecuado manejo de pacientes bajo terapia anticoagulante, ya que existen riesgos importantes al suspender o reducir dichos medicamentos, causando un aumento inmediato de la capacidad de coagulación y consecuente riesgo de fenómenos como, tromboembolismo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio.
2. De igual manera, del contenido de la presente investigación se concluye que no representa un impedimento la atención odontológica en la mayoría de los pacientes, excepto aquellos que tengan un riesgo alto de tromboembolismo y que se encuentren bajo la administración de DACOs.
3. Es de cabal importancia para el Cirujano Dentista realizar una adecuada Historia clínica, o bien si se requiere una interconsulta con su médico tratante, para así poder determinar el riesgo de presentar sangrado.

Referencias bibliográficas.

1. Leal-Fonseca A. y Hernández-Molinar Y. Evolución de la odontología. *Oral* 2016;17(55):1418-1426.
2. Wen S, Beltrán V, Chaparro A, Espinoza F, Riedemann J. ¿La periodontitis crónica modifica la morbilidad de la artritis reumatoide?: Aspectos clínicos y moleculares. Una revisión sistemática. *Revista médica de Chile*. 2019;147(6):762-775.
3. Espitia P. Actualidades en coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2015;38(1):143-146.
4. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.3 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [01 marzo 2020].
5. Gotlieb A, Liu A. In: Rubin R, Strayer D, ed. by Rubin Rubin *Patología*. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
6. Zehnder J. Fármacos utilizados en trastornos de la coagulación. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, ed. by. *Farmacología básica y clínica*. 11th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014. p. 587.
7. Guyton A. y Hall J. *Tratado de fisiología médica*. Duodécima edición. 2011 Elsevier España, S.L.
8. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359:938-949.
9. Giner Díaz J, González Corchón A, Ordóñez Soblechero V, Martín-Granizo R, Berguer A. Actualización de la cirugía oral en el paciente anticoagulado. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2003;25(5).
10. Rubin R, Strayer D, Rubin E. *Rubin Patología*. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
11. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Robbins S, Cotran R. *Patología estructural y funcional*. Barcelona: Elsevier; 2015.

12. Shoen F, Mitchell R. Corazón. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, ed. by. Patología estructural y funcional. 9th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
13. Antman E, Loscalzo J. Cardiopatía isquémica. In: Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, ed. by. Harrison Principios de Medicina Interna. 19th ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2016. p. 1578.
14. Saffitz J. In: Rubin R, Strayer D, ed. by Rubin Rubin Patología. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 498.
15. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Principales causas de mortalidad. Consultado el 11 de enero de 2017 en: <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad/>
16. Román A. Guías clínicas, vías clínicas y protocolos de atención. Medwave 2012 Jul;12(6): e5436 doi: 10.5867/medwave.2012.06.5436 <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Series/GES01/5436>
17. Enfermedad isquémica del corazón | NHLBI, NIH [Internet]. Nhlbi.nih.gov. 2020. 10 febrero 2020. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/enfermedad-isquemica-del-corazon>.
18. Smith W, Johnston C, Hemphill C. Enfermedades cerebrovasculares. In: Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, ed. by. Harrison Principios de Medicina Interna. 19th ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2016. p. 2559.
19. Aboyans V, Ricco J, Bartelink M, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Kardiologia Polska. 1970;1065-1160.

20. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica de miembros inferiores. Ciudad de México: Varios; 2017.
21. Angina | NHLBI, NIH [Internet]. Nhlbi.nih.gov. 2020 [cited 10 febrero 2020]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/angina>.
22. Garcia-Bermúdez M, Bonet G, Bardají A. Epidemiología de la angina estable y comorbilidad. Revista Española de Cardiología Suplementos. 2012; 12:3-8.
23. Giménez Serrano S. Angina de pecho Clínica y tratamiento. Farmacia profesional. 2004;18(9).
24. Enfermedad Vascul ar Cerebral. (n.d.). Marzo 13, 2020, en <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/enfermedad-vascular-cerebral>
25. Arauz A, Ruiz Franco A. Enfermedad vascular cerebral. Revista de la Facultad de Medicina Mexico. 2012;55(3).
26. Fuller G, Goodman C, Bouldin T. In: Rubin R, Strayer D, ed. by Rubin Rubin Patología. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 1309.
27. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares, nota descriptiva, enero 2015. 11 enero, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
28. Lahoz C, Mostaza J. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. Revista Española de Cardiología. 2007;60(2):184-195.
29. Bournon Cuéllar R, López Nu che M. Aterosclerosis y lesión endotelial: ¿Proceso irreversible? Medicina Interna de México. 2010;26(6).
30. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de la Cardiopatía Isquémica Crónica. Ciudad de México: Varios; 2018.
31. Martinelli I. Unusual forms of venous trom bosis and thrombophilia. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002; 32:343-345.

32. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008; 112:19-27.
33. Zhu T, Martínez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: Risk factors for recurrence. *Art Thromb Vasc Biol* 2009; 29:298-310.
34. Enfermedad Tromboembólica Venosa. (n.d.). Marzo 13, 2020, en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/437_GPC_Enf_tromboembolica_venosa/GER_Enfermedad_tromboembolica_venosa.pdf
35. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la Fibrilación Auricular. Varios; 2011. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/gpc/fibrilacionauricular>
36. Forero-Gómez JE, Moreno JM, Agudelo CA, Rodríguez-Arias EA, Sánchez-Moscoso PA. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. *Iatreia*. 2017.
37. Cadeño M. J, Rivas R. N, Tuliano C. R. Pautas para el manejo odontológico de pacientes bajo terapia con anticoagulantes: revisión de la literatura. *Academia Biomédica Digital*. 2012; 49:1-2.
38. Acosta Mejía M. *Farmacología Médica resumida*. 1st ed. Ciudad de México: Línea Experiencia Pfizer; 2004.
39. HEPARINA EN VADEMECUM [Internet]. *iqb.es*. 2020 [citado 11 marzo 2020]. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/h004.htm>
40. Trejo I. C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de Cirugía*. 2004;18(1):83-90.
41. Casamitjana i Cucurella N. Anticoagulantes inyectables Heparinas. *Farmacia profesional*. 2001;15(5):74-83.
42. Moya Rodríguez R, Montero Balosa M. Anticoagulantes clásicos. *Elsevier Doyma*. 2012;10(2).
43. Erviti J, Saiz L, Leache L, Gutiérrez M, Imícoiz M. Anticoagulantes de acción directa (ACOD) en nuevas indicaciones... ¿De mal en peor? *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. 2020;28(1).

44. Erviti J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular Irregularidades y lagunas en su autorización. Boletín Inf Farmacoter Navarra [Internet]. 2016;24(1):1–12.
45. Albaladejo G, García J, López F, Roldán V. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa. Sociedad Española de hematología y hemoterapia/ Sociedad Española de trombosis y hemostasia. 2020;3(2).
46. Casamitjana i Cucurella N. Antiagregantes plaquetarios. Aplicación clínica. Farmacia profesional. 2015;16(1).
47. SIAC | ¿Cómo funcionan los antiagregantes plaquetarios? | SIAC [Internet]. Siacardio.com. 2020 [cited 15 August 2020]. Available from: <http://www.siacardio.com/educacion/farmacologia/como-funcionan-los-antiagregantes-plaquetarios/>
48. AMCBM [Internet]. Amcbm.org.mx. 2020 [citado Febrero16 2020]. Available from: <https://www.amcbm.org.mx/index.html>.
49. Anticoagulant and Antiplatelet Medications and Dental Procedures [Internet]. Ada.org. 2020 [cited 3 March 2020]. Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/anticoagulant-antiplatelet-medications-and-dental->
50. Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. BMC Oral Health. 2016;16(1).
51. González Fernández-Tresguerres F, Álvarez Sirvent A, Torres García-Denche J, Fernández-Tresguerres Hernández I. Nuevos anticoagulantes orales: repercusión odontológica. Cient Dent. 2016;13(2):59-64.
52. Román A. Guías clínicas, vías clínicas y protocolos de atención. Medwave 2012 Jul;12(6): e5436 doi: 10.5867/medwave.2012.06.5436 <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Series/GES01/5436>

53. Ruiz Gutiérrez M, Oliva Mella P. Manejo de pacientes con terapia anticoagulante sometidos a extracciones dentales: una revisión sistemática. Revista Facultad de Odontología. 2016;27(2):390-391.