



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

Manejo odontológico de la hemorragia en pacientes con  
tratamiento de antiagregantes plaquetarios.

**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:

KATIA ALEXIS HERRERA TREJO

TUTOR: M.C. JOSÉ LUIS BECERRA BELTRÁN



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.

Gracias Katia por tu paciencia, tu perseverancia, tu energía, tu tolerancia,  
por equivocarte, por no conformarte, por amarte.

Gracias mamá por apoyarme desde que tengo memoria, por ayudarme a crecer  
día con día, por tu paciencia y tu sabiduría, gracias por no dejarme sola.  
Eres la mujer que más admiro en el mundo. Por ti, hoy soy lo que soy. Te amo Ana.

Gracias papá por apoyarme económicamente en mi carrera, por no abandonarme,  
por ser un amigo en quién confiar, por levantarme cuando no podía más,  
por procurarme y confiar en mí. Te amo Oswaldo.

Gracias a Alexis Mejía, por acompañarme en el final de este camino. Gracias por ser mi amigo,  
mi novio, mi confidente, mi compañero. Gracias por amarme, apoyarme y quererme.  
Agradezco tu cariño, amistad, respeto, confianza, alegría y honestidad.  
Te amo y te admiro.

Gracias a mis familiares que fueron mis pacientes durante la carrera,  
gracias abuelita Mary, abuelita Emi, tía Silvia, tía Violeta; a mis primos: Diana, Emilio, Alejandro, Eduardo,  
Mauricio. Gracias por su confianza y apoyarme de esa manera a mi formación académica.

Gracias a Liliana Peña, Melissa Moreno, Gabriela Méndez, Tania Leporowski,  
Diana Ramírez, Amanda Jacinto, Melina Martínez, Alejandro Ávila, Michael Rodríguez,  
Mariana Hernández, Carlos Castillo, Diana Ortiz, Katia Ruiz y Alberto Perea.  
Gracias por su cariño y amistad. Los amo y los llevo en el alma.

Gracias Dra. Rita, Dra. Claudia, Dr. Hernán, Dra. Gabriela, Dra. Mónica, Dr. Gustavo, Dra. Surisadey,  
Dra. Santa, Dr. José Luis; en especial al Dr. Héctor Ortega.  
Muchas gracias por sus enseñanzas y sabiduría.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
CAPÍTULO 1 TEJIDO SANGUÍNEO .....	6
1.1 Embriología .....	6
1.2 Histología .....	7
1.3 Composición.....	7
1.3.1 Plasma sanguíneo.....	9
1.3.2 Células sanguíneas .....	9
1.3.2.1 Eritrocitos .....	9
1.3.2.2 Leucocitos .....	10
1.3.2.3 Trombocitos.....	12
CAPÍTULO 2 HEMOSTASIA.....	14
2.1 Coagulación .....	14
2.1.1 Hemostasia primaria.....	14
2.1.2 Hemostasia secundaria .....	16
2.1.2.1 Vía intrínseca.....	17
2.1.2.2 Vía extrínseca.....	18
2.1.2.3 Vía común .....	18
2.2 Fibrinólisis .....	19
CAPÍTULO 3 ESTUDIOS DE LABORATORIO .....	21
3.1 Recuento de plaquetas.....	21
3.2 Tiempo de sangrado.....	22
3.3 Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) .....	22
3.4 Tiempo de protrombina (TP) .....	23
3.5 INR (Coeficiente Internacional Normalizado) .....	23
CAPÍTULO 4 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS .....	25
4.1 Clasificación y mecanismo de acción de los antiagregantes plaquetarios ..25	
4.2 Principales fármacos en la práctica clínica .....	28
4.2.1 Ácido acetilsalicílico.....	28

4.2.2 Clopidogrel .....32

CAPÍTULO 5 MANEJO ODONTOLÓGICO.....39

5.1 Periodo preoperatorio.....39

5.2 Periodo transoperatorio .....41

5.3 Periodo postoperatorio .....42

5.3 Algoritmo para el manejo odontológico del paciente bajo la terapéutica de antiagregantes plaquetarios .....43

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....44

## INTRODUCCIÓN

La terapia antiagregante plaquetaria (TAP) es considerada hoy en día esencial en aquellos pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares como cerebrovasculares, esta terapia permite la prevención ante cualquier evento tromboembólico que se pueda presentar. Uno de sus efectos secundarios en la TAP es la tendencia al sangrado, por lo tanto esto hace relevante el conocimiento de las consecuencias en la práctica odontológica habitual para evitar accidentes y prevenir hemorragias transoperatorias y postoperatorias.

Atender a un paciente bajo esta terapia es muy delicado, principalmente si se realizan procedimientos quirúrgicos como; cirugías o extracciones dentales, riesgo que involucra también a los procedimientos que implican un sangrado no tan severo como lo es la eliminación de cálculo o una simple limpieza. Mencionado lo anterior, estos tratamientos pueden aumentar el riesgo de hemorragia durante su realización, tanto en el periodo transoperatorio y postoperatorio. Por otro lado, la supresión de la TAP para reducir este sangrado, puede aumentar el riesgo de desarrollar un accidente tromboembólico, con unas consecuencias fatales para la estabilidad del paciente.

Por eso es conveniente tomar las medidas de prevención necesarias para evitar complicaciones, contando con la ayuda del médico tratante para conocer si es necesario suspender la terapia antiagregante o no y, qué hacer ante una complicación de sangrado durante o después de un procedimiento dental sea quirúrgico o no.

## CAPÍTULO 1 TEJIDO SANGUÍNEO

El tejido sanguíneo, también llamado sangre, es de tipo conectivo especializado, que es encargado de transportar una serie de sustancias de un conjunto de células a otro. <sup>1</sup> Es un líquido ligeramente alcalino y viscoso; su volumen sanguíneo se calcula en un 7% del peso total en un individuo. Sus funciones son trasladar los nutrientes del sistema gastrointestinal a todas las células del cuerpo y desplazar los productos de desecho a órganos específicos.<sup>2</sup>

### 1.1 Embriología

El sistema cardiovascular es el primer sistema principal en funcionar en el embrión, el cual aparece hacia la mitad de la tercera semana. Este desarrollo cardíaco precoz es necesario debido a que el embrión en crecimiento no puede suplir sus necesidades nutricionales y de oxígeno sólo mediante difusión, por esta razón es necesario un método eficiente de obtención de oxígeno y nutrientes de la sangre materna y, de eliminación de dióxido de carbono y productos de desecho. Deriva principalmente de:

- Mesodermo esplácnico, que forma el rudimento del corazón.
- Mesodermo paraaxial y lateral, cerca de las placodas óticas que dan origen a los oídos internos.
- Células de la cresta neural de la región entre las vesículas óticas y los límites caudales del tercer par de somitas. <sup>3</sup> Figura 1

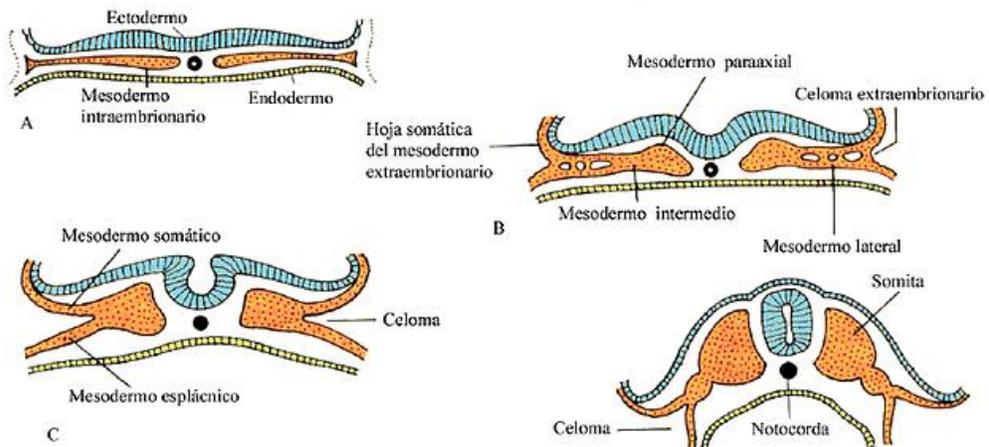


Figura 1. Derivados del ectodermo. <sup>26</sup>

## 1.2 Histología

El tejido sanguíneo es un tejido conectivo proveniente del mesénquima; es un tejido de sostén porque soporta y relaciona a otros tejidos, estructuras y órganos. <sup>1</sup> Figura 2.

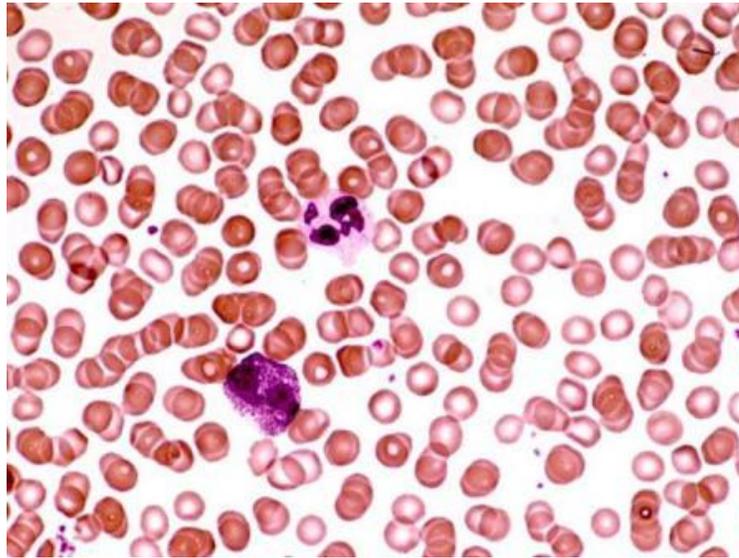


Figura 2. Frotis de sangre humana. <sup>27</sup>

## 1.3 Composición

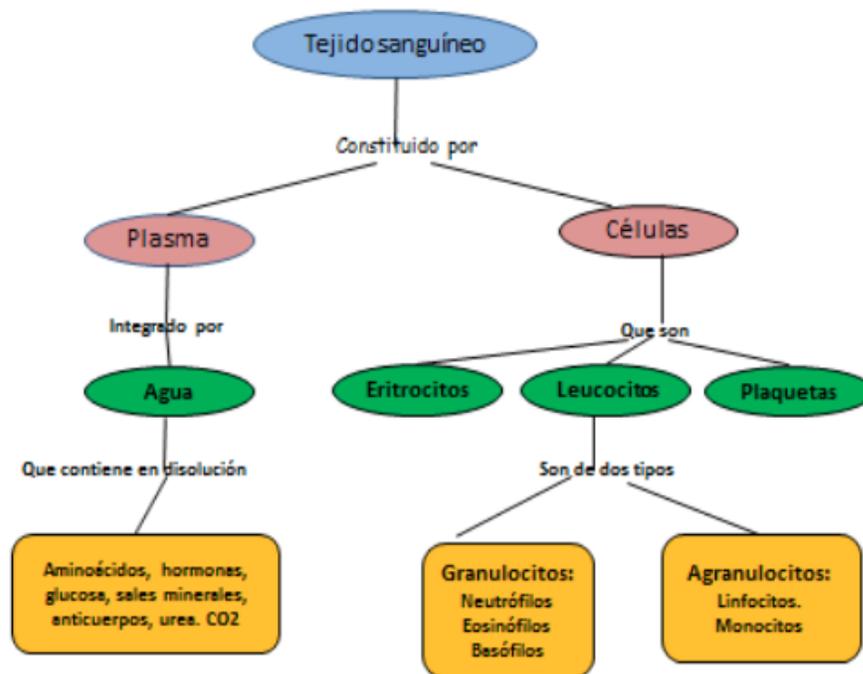


Figura 3. Componentes de la sangre. <sup>1</sup>

Cuando la sangre se extrae de los vasos sanguíneos permanece un tiempo corto en estado líquido, posteriormente se coagula y adquiere una consistencia gelatinosa densa; el volumen se retrae (coágulo) y se libera un líquido denominado suero sanguíneo. En cambio, si a la sangre recién extraída se le procesa para evitar la coagulación (adición de sustancias anticoagulantes como la heparina) y se le deja en reposo, entonces las células sedimentan y en la parte superior queda un líquido denominado plasma. Cuando la sangre no coagulada se centrifuga en tubos especiales (tubos de Wintrobe), las células sedimentan más rápidamente en el fondo de los tubos; de esta manera, se observa una columna que tiene tres estratos, uno superior, de color ambarino, constituido por el plasma; un estrato inferior de color rojo oscuro de eritrocitos centrifugados y, en medio, una capa pequeña, blanquecina de 1 a 2% del total, donde se encuentran los leucocitos y las plaquetas. <sup>1</sup> Figura 4.

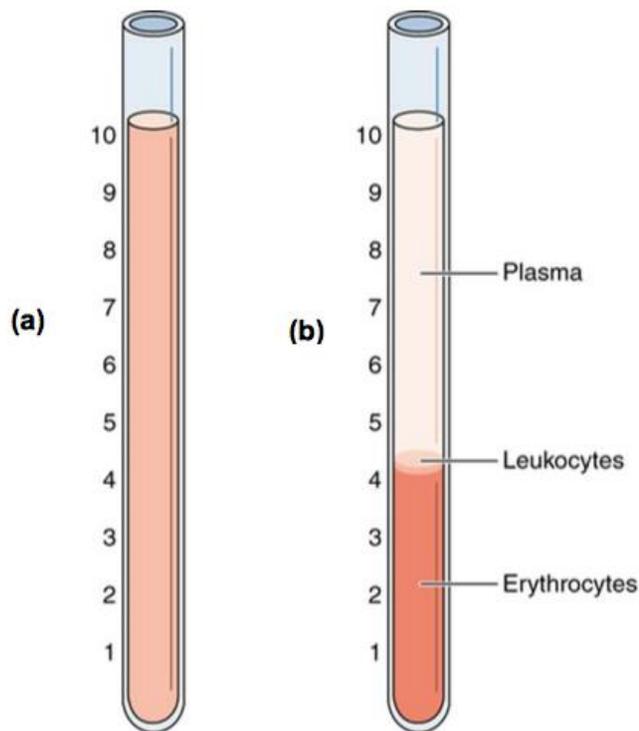


Figura 4. Tubos de Wintrobe. a) Sangre no coagulada, b) Muestra centrifugada. <sup>1</sup>

### 1.3.1 Plasma sanguíneo

Es un líquido amarillento donde se encuentran diluidos compuestos inorgánicos y orgánicos. <sup>2</sup> Entre los compuestos inorgánicos se encuentran:

- Agua: La sangre contiene un 90% de agua la cual interviene en la termorregulación del cuerpo.
- Electrolitos: Provenientes de los alimentos ingeridos y del producto de las reacciones químicas que ocurren en el organismo. <sup>1</sup>

Entre los compuestos orgánicos se encuentran:

- Proteínas plasmáticas: Albúmina, globulinas, proteínas de coagulación, proteínas del complemento, lipoproteínas del plasma <sup>2</sup>, participan en la defensa inmunológica y en la coagulación sanguínea.
- Sustancias nutritivas: Son los productos finales del metabolismo de los alimentos; aminoácidos, ácidos grasos, glucosa, glicerol y vitaminas.
- Gases: Oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno.
- Productos del metabolismo proteínico: Ácido úrico, urea y creatinina.
- Hormonas y anticuerpos: Las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas, utilizan la sangre para transportarse a los órganos diana donde ejercerán sus funciones. Los anticuerpos, elaborados por los linfocitos B, que al ser estimulados por antígenos, se diferencian en células plasmáticas que sintetizan y liberan anticuerpos. <sup>1</sup>

### 1.3.2 Células sanguíneas

#### 1.3.2.1 Eritrocitos

Son también llamados hematíes o glóbulos rojos<sup>1</sup> que, en altas concentraciones, contienen una proteína globular llamada hemoglobina (Hb). Es encargada de fijar el oxígeno en los pulmones y lo transportan por la sangre hacia los tejidos y células que rodean el lecho capilar del sistema vascular; al volver a los pulmones, desde la red de capilares, la hemoglobina actúa como transportador de CO<sub>2</sub> y de protones. Se sabe que por cada litro de sangre hay

150 gramos de Hb y, que cada gramo de Hb disuelve 1.34 ml de O<sub>2</sub>, en total se transportan 200 ml de O<sub>2</sub> por litro de sangre. Esto es, 87 veces más de lo que el plasma solo podría transportar, sin un transportador de O<sub>2</sub> como la Hb, la sangre tendría que circular 87 veces más rápido para satisfacer las necesidades corporales. <sup>25,26</sup>

Son en forma de un disco en forma bicóncava que miden 7.5 micrómetros de diámetro aproximadamente, no poseen núcleo. <sup>2</sup> Los hombres poseen más eritrocitos que las mujeres; en los hombres existen de 5 a 5.5 eritrocitos por mililitro en sangre, mientras que en las mujeres existen 4.5 eritrocitos por mililitro en sangre. El volumen de eritrocitos en sangre es de 44%. <sup>1</sup> Figura 5.

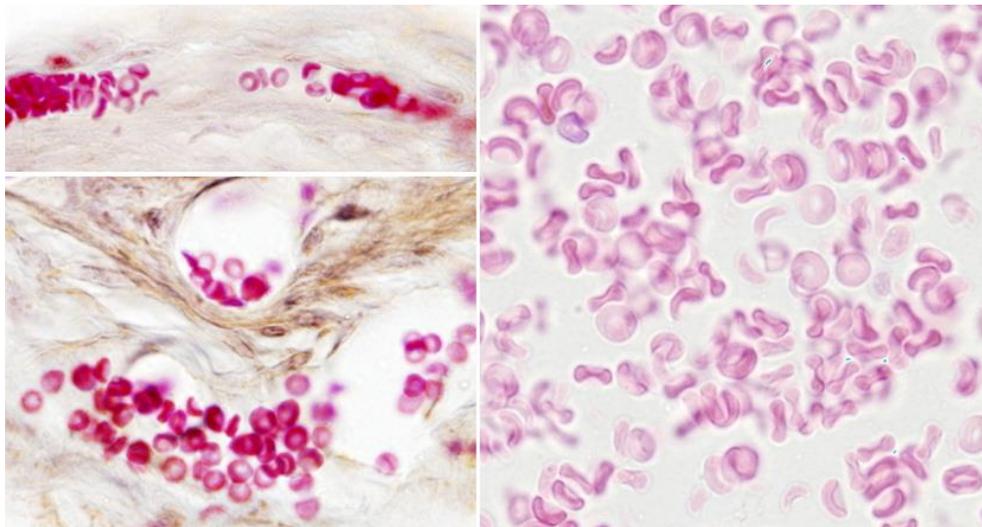


Figura 5. Imagen de eritrocitos de mamífero en el interior de vasos sanguíneos. <sup>28</sup>

### 1.3.2.2 Leucocitos

Llamados también glóbulos blancos ya que carecen de pigmento, tienen forma esférica y poseen núcleo, el número de leucocitos existentes es de 5000 a 9000 por mililitro en sangre. <sup>1</sup> Su función no está precisamente en el torrente sanguíneo pero lo utilizan para desplazarse de un órgano a otro.

Se clasifican en dos grupos:

- ❖ Granulocitos: poseen núcleo lobulado y gránulos específicos en su citoplasma; existen tres tipos de granulocitos que se diferencian según el color de sus gránulos específicos <sup>2</sup>:
  - Neutrófilos: Son células redondas y las más abundantes; constituyen un 55% al 60% (de 3000 a 6000 por mililitro en sangre) del total de leucocitos; miden aproximadamente de 12 a 15 micrómetros. <sup>1</sup> Se encargan de realizar la fagocitosis y destrucción de bacterias. <sup>2</sup>
  - Eosinófilos: Constituyen de 1% a 4% del total de leucocitos; son células redondas que en su membrana poseen receptores para inmunoglobulina G y E, miden entre 10 a 14 micrómetros. Se encargan de fagocitar el complejo de antígeno-anticuerpo, destrucción de parásitos <sup>2</sup> y limpiar a las células de bacterias y neutrófilos muertos. <sup>1</sup>
  - Basófilos: Son las células menos numerosas, constituyen el 0.5% a 1% del total de leucocitos; miden de 10 a 12 micrómetros. <sup>1</sup> Inducen el proceso inflamatorio y participan en las reacciones alérgicas debido a los receptores que se encuentran en el plasma específicos para IgE. <sup>2</sup>
  
- ❖ Agranulocitos: poseen núcleos esféricos y el citoplasma carece de gránulos específicos; existen dos tipos de agranulocitos:
  - Linfocitos: Constituyen del 20% a 30% del total de glóbulos blancos, miden aproximadamente de 7 a 8 micrómetros. Se subdividen en: linfocitos B (reacción inmunitaria de mediación humoral), linfocitos T (reacción inmunitaria de mediación celular) <sup>2</sup> y células asesinas naturales NK (pueden destruir células extrañas, cancerosas y alteradas por virus sin necesidad de la mediación de linfocitos cooperadores). <sup>1</sup>
  - Monocitos: Son las células sanguíneas más grandes, pueden medir de 12 a 22 micrómetros, existen en un porcentaje de 3% a 8%.<sup>2</sup>

Cuando atraviesan la circulación sanguínea se transforman en macrófagos; intervienen como células intermediarias en la defensa inmunológica, se encargan de fagocitar antígenos para que después los linfocitos T los procesen y transfieran a los linfocitos B con la finalidad de que se diferencien en células plasmáticas. <sup>1</sup> Figura 6.

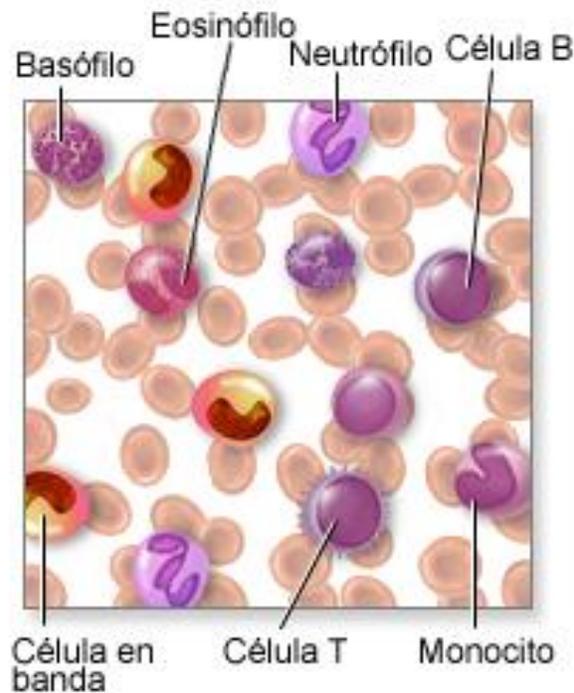
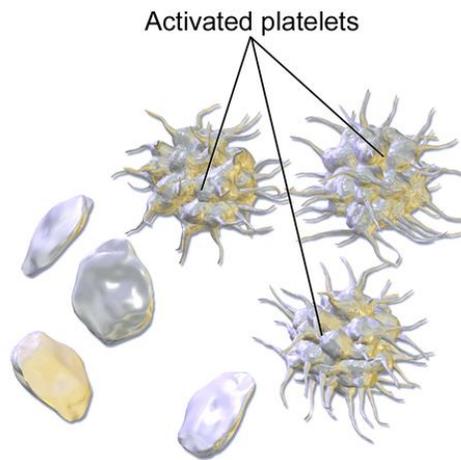


Figura 6. Conteo de glóbulos blancos. <sup>29</sup>

### 1.3.2.3 Trombocitos

También llamados plaquetas proceden de la fragmentación del protoplasma del megacariocito que deriva de la médula ósea; se distinguen en la plaqueta dos porciones: la periférica (hialómero) y la porción central (cromómero); su diámetro oscila normalmente entre 2 y 5 micras. Es susceptible de variaciones fisiológicas que comprenden los microtrombocitos (elementos de unas 2 micras), normotrombocitos (entre 2 y 4 micras) y macrotrombocitos (entre 4 y 5 micras). Posee gran cantidad de adenosintrifosfato (ATP), en cantidad 150 veces mayor que el eritrocito, y también ATPasa en las mitocondrias. Las

plaquetas están compuestas especialmente por proteínas, bastantes lípidos y escasos hidratos de carbono. La vida de las plaquetas es corta (7-12 días), estando en relación inversa a su edad; los macrotrombocitos son los elementos más jóvenes y, sucesivamente, los normo y los microtrombocitos representan elementos más maduros. <sup>6</sup> Existen entre 250 000 y 500 000 por mililitro cúbico en sangre; su función es limitar una hemorragia al adherirse al recubrimiento endotelial del vaso sanguíneo en caso de lesión. <sup>1</sup>



## Platelets

Figura 7. Representación 3D de varias plaquetas, algunas activadas (activated cells). <sup>30</sup>

## CAPÍTULO 2 HEMOSTASIA

La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular <sup>4</sup>, mientras esta se mantenga en estado líquido dentro del sistema vascular. <sup>5</sup> Los objetivos de los diversos procesos hemostáticos son:

- Mantener la composición y fluidez de la sangre dentro de los vasos sanguíneos.
- Sellar los derrames en los vasos sanguíneos detener la pérdida de la sangre.
- Restaurar la estructura vascular normal o repararla mediante tejido cicatricial. <sup>6</sup>

### 2.1 Coagulación

La coagulación es la interacción de las proteínas plasmáticas o factores de coagulación entre sí, que se activan en una serie de reacciones en cascada conduciendo a la formación de fibrina. <sup>6</sup>

#### 2.1.1 Hemostasia primaria

Se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión al interactuar las plaquetas y la pared vascular para detener la salida de sangre. <sup>7</sup> Cuando la pared de un vaso sanguíneo sufre una lesión se produce una vasoconstricción refleja, que tiende a impedir la extravasación de sangre. En la formación del trombo plaquetario se distinguen dos etapas: la adhesión y la agregación plaquetaria.

•Adhesión plaquetaria: El proceso de adhesión comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos en las estructuras de la pared lesionada. La pared de los vasos sanguíneos está constituida por varias capas que son: capa endotelial, capa subendotelial, capa muscular y adventicia. Las lesiones de la pared vascular involucran la capa endotelial y, como consecuencia, las plaquetas se adhieren a las estructuras

subendoteliales que han quedado descubiertas; adhiriéndose a las fibrillas de colágeno del subendotelio a través de un receptor de colágena específico de las plaquetas, esta interacción está estabilizada por el factor de Von Willebrand, que es una glicoproteína adhesiva que permite a las plaquetas permanecer unidas a la pared del vaso. Por otro lado, el receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa también participa en la adhesión plaquetaria, ligándose al factor Von Willebrand. Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y las plaquetas adicionales aportadas por el flujo sanguíneo se unen, formando las masas de agregados plaquetarios.

•Agregación plaquetaria: Se debe esencialmente al ADP y otras sustancias liberadas de los gránulos de las propias plaquetas, al mismo tiempo las plaquetas generan una sustancia de alto poder vasoconstrictor, el tromboxano  $A_2$ , el cual, favorece la agregación plaquetaria; todo este proceso conduce a la formación del trombo plaquetario. Al inicio, el trombo plaquetario es inestable y se estabilizará con la formación de la trombina, resultado de la coagulación, que induce la agregación irreversible de las plaquetas; la agregación plaquetaria requiere la integridad de las glicoproteínas del grupo IIb y IIIa, que se unen al fibrinógeno, dando origen a puentes interplaquetarios. <sup>6</sup> Figura 8.

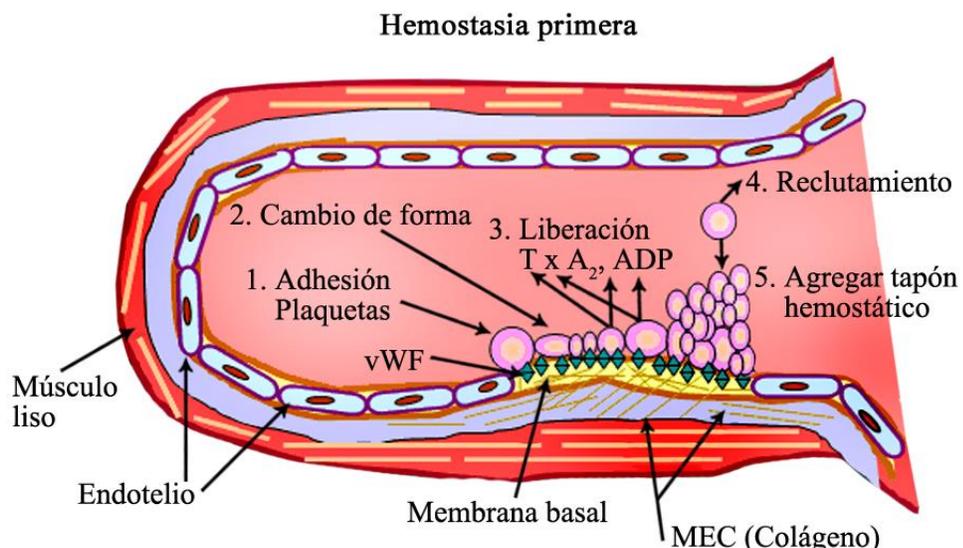


Figura 8. Hemostasia primaria. <sup>31</sup>

### 2.1.2 Hemostasia secundaria

En esta fase se produce la interacción entre sí de las proteínas plasmáticas o factores que se activan en una serie compleja de reacciones en cascada que culminará con la formación de fibrina, ésta formará una malla definitiva que reforzará al trombo plaquetario inicial, construyendo un coágulo definitivo. Intervienen en el proceso varias proteínas coagulantes (factores de la coagulación) y proteínas anticoagulantes (las más importantes son antitrombina, proteína C y proteína S) que regulan y controlan el proceso de coagulación evitando una coagulación generalizada. <sup>7</sup>

#### •Factores de la coagulación:

Factor	Sinónimo
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina, extracto tisular, trombocinasa
IV	Calcio
V	Factor lábil, proacelerina, globina aceleradora del plasma
VII	Factor estable, proconvertina, protrombina del suero, autoprotrombina I
VIII	Factor antihemofílico A, globina antihemofílica, cofactor plaquetario II
IX	Factor antihemofílico B, factor de Christmas, cofactor plaquetario II, autoprotrombina II
X	Autoprotrombina III
XI	Factor antihemofílico C
XII	Factor de Hageman, factor de contacto, factor superficial, factor promotor del coágulo
XIII	Factor estabilizador de fibrina
Cinínogeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald
Precalicreína	Factor de Fletcher
Clicreína	

Tabla 1. Factores de coagulación. <sup>32</sup>

•Mecanismo de coagulación: Se inicia por la exposición del factor tisular de las células no vasculares que se pone en contacto con la sangre debido a la lesión tisular, formándose el complejo factor hístico-factor VII activado, éste desempeña un papel importante en la inducción de la hemostasia. Aunque la descripción del mecanismo de la coagulación se divide en diferentes fases, todas están estrechamente relacionadas entre sí; es decir, las plaquetas

activadas aceleran la coagulación plasmática y los productos de activación de la coagulación, como la trombina, induce la activación plaquetaria.

#### Hemostasia secundaria

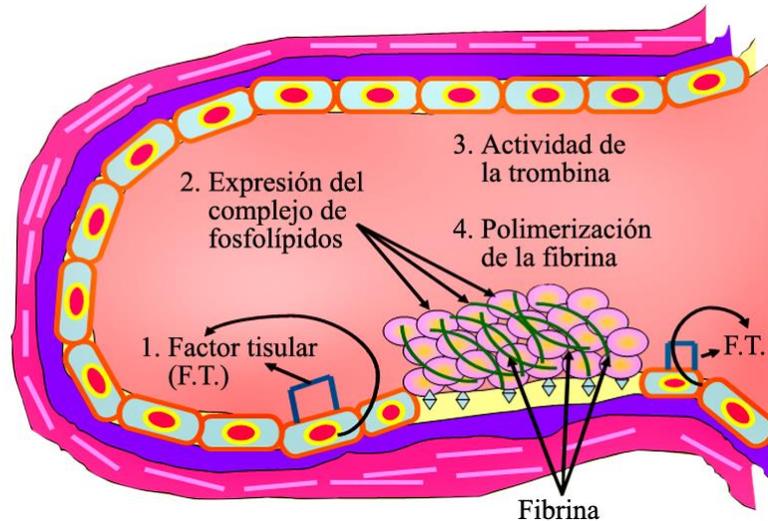


Figura 9. Hemostasia secundaria. <sup>31</sup>

#### 2.1.2.1 Vía intrínseca

Se inicia con la activación del factor XII producida por su contacto con una superficie vascular desprovista del endotelio, este contacto provoca un cambio conformacional en el factor XII, de modo que se hace más sensible a la activación proteolítica de la calicreína, la cual convierte al factor XII en XII activado (XIIa), esta conversión es acelerada por la presencia de cininógeno de elevado peso molecular; la calicreína, a su vez, deriva de la precalicreína por efecto del propio factor XIIa. El factor XIIa reacciona con el factor XI para producir el factor XI activado (XIa). En presencia del calcio, el factor XIa activa a su vez el factor IX y lo transforma en factor IXa, el cual forma un complejo con el fosfolípido plaquetario, el calcio y el factor VIII, capaz de activar el factor X y transformarlo en factor Xa.

### 2.1.2.2 Vía extrínseca

Se inicia con el factor tisular, que es una proteína integral de membrana que no está estructuralmente relacionada con el resto de las proteínas de la coagulación, de esta manera, el factor tisular permanece localizado en la membrana celular en la cual es sintetizado; cuando se produce una lesión en la pared del vaso sanguíneo, ésta permite la exposición del factor tisular a la sangre. Entonces el factor VII se une al factor tisular y se activa rápidamente (VIIa), ambos activan al factor X y al factor IX, pasando a factor Xa y factor IXa, respectivamente; el factor Xa es inhibido por la antitrombina, si la exposición del factor tisular no es masiva. Sin embargo, el factor Xa que permanece en la superficie celular puede combinarse con el factor Va para llegar a producir pequeñas cantidades de trombina.

### 2.1.2.3 Vía común

Se inicia por la activación del factor X mediante el factor IXa, que es capaz de catalizar la conversión del factor Xa en presencia de su cofactor, el factor VIIIa, de fosfolípidos y de iones  $\text{Ca}^{2+}$ , de manera similar, el factor Xa y el factor Va formando el complejo protrombinasa sobre una superficie fosfolipídica en presencia de iones  $\text{Ca}^{2+}$ , este complejo cataliza la reacción de la protrombina a su forma activa, la trombina. La fase final de la cascada de la coagulación es la formación de trombina, la cual convierte el fibrinógeno, una proteína soluble, en fibrina que polimeriza formando una malla (el trombo). La trombina hidroliza la molécula de fibrinógeno, liberándose los monómeros de fibrina al lizar los fibrinopéptidos A y B, de esta manera se forman los monómeros de fibrina, inicialmente unidos por interacciones no covalentes que pasan a covalentes por acción del factor XIII o factor estabilizante de la fibrina. El factor XIII es activado (factor XIIIa) por la trombina y produce la formación de uniones covalentes del coágulo de fibrina, que incrementa su resistencia química, mecánica y a la fibrinólisis, el resultado final del proceso es una malla de fibrina hemostática y relativamente estable.

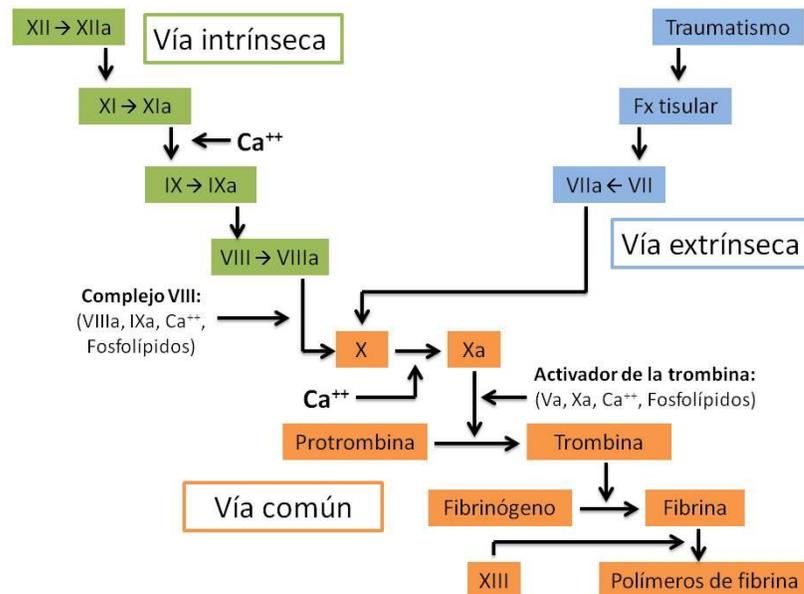


Figura 10. Cascada de la coagulación. <sup>33</sup>

## 2.2 Fibrinólisis

Consiste en la conversión de una proenzima, el plasminógeno (en su forma activa), la plasmina, la cual es capaz de degradar la fibrina y, así eliminar el coágulo.<sup>7</sup> Existen tres activadores principales del sistema fibrinolítico: fragmentos del factor Hageman, urocinasa y activador tisular del plasminógeno (tPA). El tPA es el principal activador fisiológico; convierte al plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina, ésta degrada el polímero de fibrina en fragmentos pequeños que son eliminados por el sistema de limpieza de los monocitos-macrófagos. Aunque la plasmina puede degradar también el fibrinógeno, esta reacción permanece localizada porque las células endoteliales liberan un inhibidor del activador del plasminógeno, que bloquea la acción del tPA. El sistema plasmático de la coagulación está estrechamente regulado, de modo que tan sólo una pequeña cantidad de enzima de la coagulación se convierte en su forma activa. En consecuencia, el tapón hemostático no se

propaga más allá del sitio de la lesión. La fluidez de la sangre está mantenida por el propio flujo sanguíneo, la absorción de factores de coagulación en las superficies y la presencia de múltiples inhibidores en el plasma; de éstos últimos los más importantes que ayudan a mantener la fluidez de la sangre son: antitrombina, una proteasa que inhibe la actividad de las enzimas de las vías intrínseca y común de la coagulación; la proteína C activada por trombina en presencia de trombomodulina junto a su cofactor la proteína S, inactiva los factores V y VIII activados (Va y VIIIa).<sup>6</sup> Figura 11.

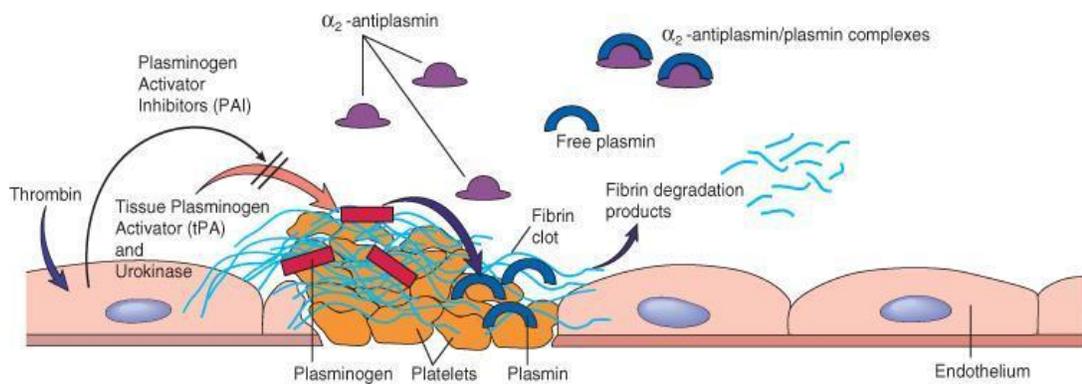


Figura 11. Fibrinólisis.<sup>34</sup>

## CAPÍTULO 3 ESTUDIOS DE LABORATORIO

El coagulograma comprende un conjunto de pruebas que exploran la participación de todos los componentes de la hemostasia: endotelio vascular, actividad plaquetaria, factores plasmáticos y fibrinolíticos. Su importancia radica fundamentalmente en la sencillez de su realización y en la disponibilidad de los medios y recursos para su ejecución. <sup>10</sup>

Coagulograma	Valores normales de referencia
Recuento de plaquetas	150,000-450,000 x mL
Tiempo de sangrado	Duke: 1-4 min. Ivy: 2.5-9.5 min.
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)	24-45 segundos
Tiempo de protrombina (TP)	12-14 segundos
INR	0.9-1.3

Tabla 2. Valores normales en el coagulograma.

### 3.1 Recuento de plaquetas

Las plaquetas desempeñan una función importante en el mecanismo de la hemostasia, así como en la respuesta a la lesión vascular. La detención de la hemorragia depende de la formación de un trombo plaquetario que se consolida con la formación de fibrina por activación del mecanismo de la coagulación; su disminución o incorrecto funcionamiento se relaciona con trastornos hemorrágicos. Para su recuento se emplea el método de Breacher, basado en el recuento de plaquetas en sangre capilar obtenida por punción directa a través de la piel. La sangre se mezcla con un diluyente que causa hemólisis de los glóbulos rojos, y las plaquetas se cuentan directamente en un microscopio de contraste de fase. <sup>10</sup> La cantidad normal de plaquetas es de

150,000 a 450,000 por microlitro.<sup>3</sup> Si el recuento es menor a 150,000/mL indica una trombocitopenia, asimismo cuando es mayor a 450,000/mL indica una trombocitosis.<sup>8</sup>

### 3.2 Tiempo de sangrado

Mide el tiempo que tarda en cohibir la salida de sangre provocada por una incisión estandarizada realizada en los vasos superficiales pequeños, es una prueba global de la hemostasia primaria. Está influenciada por factores técnicos que se deben estandarizar cuidadosamente: profundidad, ubicación y dirección de la incisión; también depende del tipo de piel del paciente y la habilidad del operador.<sup>9</sup> Para su determinación se describen varios métodos; entre los más utilizados están el método de Duke y el de Ivy.

- Método de Duke: se hace una incisión estandarizada en el lóbulo de la oreja y se registra el tiempo requerido para que cese el sangrado en la piel en un período de tiempo. Los valores de referencia normales son de 1 a 4 min, es prolongado cuando es mayor a 4 minutos.
- Método de Ivy: se coloca el esfigmomanómetro alrededor de la parte superior del brazo y se insufla a 40 mmHg; posteriormente se realizan 3 incisiones en la parte externa del antebrazo y se pone en marcha un cronómetro para medir el tiempo en que deja de sangrar. El valor de referencia normal es de hasta 2.5-9.5 minutos, será prolongado cuando sea mayor a 10 minutos.<sup>10</sup>

### 3.3 Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

Es una prueba de chequeo de la vía intrínseca de la coagulación, detectando niveles disminuidos de los factores implicados en esta vía (XII, XI, IX y VIII), es menos sensible a los factores de la vía final común (X, V y II). Ésta consiste en medir el tiempo de coagulación del plasma en presencia de tromboplastina parcial.<sup>10</sup> El resultado normal va de 25 a 45 segundos; sin embargo, es importante conocer los valores de referencia de cada laboratorio. La causa más

frecuente de alteración del tiempo de tromboplastina parcial activado es la deficiencia de alguno de los factores de la vía intrínseca, la mayor incidencia de déficit es la de factor VIII que corresponde a hemofilia A. Los anticoagulantes del tipo de la heparina no fraccionada lo alargan; en pacientes que reciben dosis muy altas de heparina se puede llegar a prolongar también el tiempo de protrombina. <sup>11</sup>

#### 3.4 Tiempo de protrombina (TP)

Es un método global que explora la coagulación extrínseca; es más sensible a los defectos de los factores VII, X y V que a la deficiencia de protrombina. Consiste en determinar el tiempo de coagulación de un plasma en presencia de tromboplastina tisular y de calcio. No detecta disminuciones moderadas de fibrinógeno, pero si este último es muy bajo o existe un potente inhibidor de la reacción trombina-fibrinógeno, se obtiene un TP prolongado. Es la prueba de elección para el control de la terapia con anticoagulantes orales. Los valores normales de referencia son de 12-14 segundos. <sup>10</sup>

#### 3.5 INR (Coeficiente Internacional Normalizado)

El coeficiente internacional normalizado (international normalized ratio, INR por sus siglas en inglés) constituye la principal herramienta de evaluación de los pacientes sometidos a terapia anticoagulante oral, surgió por la necesidad de estandarizar los diferentes tipos de tromboplastinas, independientemente de su origen, de las cuales dependen las cifras del verdadero estado de anticoagulación, fundamentalmente en los pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos. El INR es el cociente entre el TP del paciente expresado en segundos y un TP denominado control (de un grupo de plasmas de pacientes con coagulación normal), elevado a un parámetro conocido como índice de sensibilidad internacional (ISI) que, indica la sensibilidad de la tromboplastina empleada como reactivo. Así, la fórmula es: el INR es igual a el TP del paciente entre el TP control, elevado a la ISI ( $INR = (TP_{paciente} / TP_{control})^{ISI}$ ). El rango

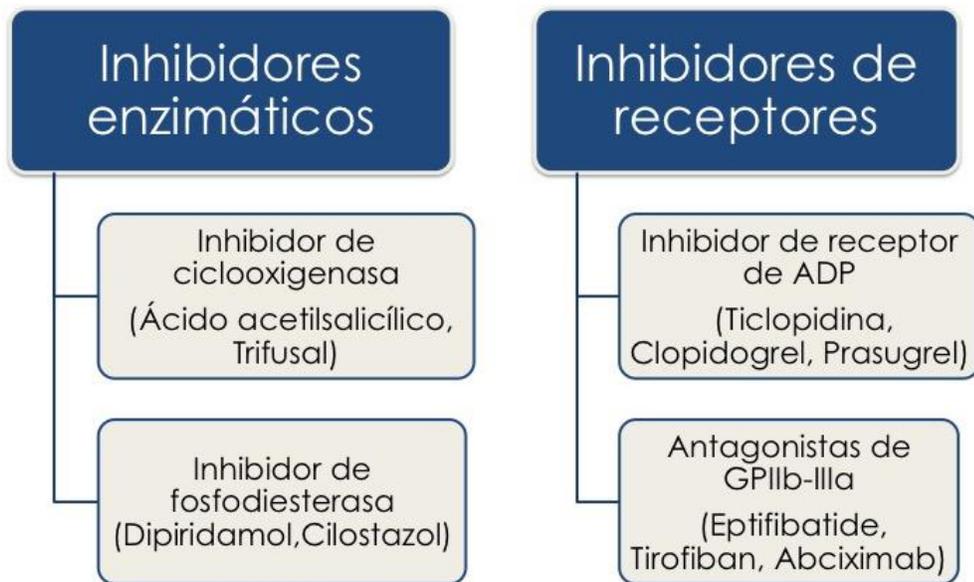
normal es desde 0.9 hasta 1.3; en personas con tratamiento a base de warfarina el valor es de 2 a 3 y, un INR superior a 3.5 está presente en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Cuando el INR es elevado, indica que existe una alta posibilidad de sangrado, por el contrario si el valor es disminuido, entonces hay una alta probabilidad de tener un coágulo. <sup>12,13</sup>

## CAPÍTULO 4 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Un antiagregante plaquetario es un fármaco cuyo principal efecto es inhibir la agregación de las plaquetas y por lo tanto, la formación de trombos o coágulos en el interior de las arterias y venas. <sup>14</sup> La terapia antiagregante (TAP) es usada rutinariamente para la prevención de trombosis arteriales y venosas, en pacientes con condiciones de riesgo como; cardiopatía isquémica, válvulas protésicas, stents coronarios, profilaxis primaria de trombosis coronaria y, como prevención secundaria en eventos tromboembólicos adversos en pacientes con antecedentes de trombosis coronaria, accidente cerebrovascular y angina inestable. <sup>15</sup> La inhibición plaquetaria es una útil estrategia profiláctica y terapéutica frente al infarto de miocardio y el ictus causado por trombosis en las arterias coronarias y cerebrales, respectivamente. <sup>16</sup>

### 4.1 Clasificación y mecanismo de acción de los antiagregantes plaquetarios

Se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción como; inhibidores de enzimas plaquetarias e inhibidores de receptores plaquetarios. <sup>17</sup>



Esquema 1. Clasificación de los antiagregantes plaquetarios.

➤ Inhibidores enzimáticos:

- Inhibidor de ciclooxigenasa: Tras la activación plaquetaria, por incremento de los niveles de fosfolipasa A<sub>2</sub>, inicia el catabolismo de un fosfolípido de membrana llamado ácido araquidónico, el cual mediante la ciclooxigenasa-1, se transforma en prostaglandina G<sub>2</sub> y posteriormente en tromboxano A<sub>2</sub>, éste posee receptores en la membrana plaquetaria. Sin embargo, el efecto del tromboxano funciona como potenciador de la agregación, por lo que la plaqueta no se encuentra totalmente inhibida. El ácido acetilsalicílico y el trisufal, son capaces de inhibir irreversiblemente a la COX plaquetaria.
- Inhibidor de fosfodiesterasa: Es capaz de incrementar el AMP cíclico, disminuyendo las concentraciones de calcio intracelular. Entre ellos se encuentran el dipiridamol y el cilostazol, como estos fármacos poseen efectos hemodinámicos significativos (vasodilatación sistémica, coronaria e inotropismo), no han podido utilizarse en la práctica diaria como antiagregantes exclusivamente.

➤ Inhibidores de receptores:

- Inhibidor de receptor de ADP: El ADP se libera desde los gránulos densos de las plaquetas, y actúa en forma autocrina y paracrina, sobre diversos receptores. El receptor PDY12 se encuentra acoplado a proteína G (inhibitoria), tras su unión disminuye el efecto de la adenilatociclasa, reduciendo los niveles de AMP cíclico con la consecuente activación de glicoproteínas (IIb-IIIa) y, regula los procesos de movilización del calcio intracelular como la degranulación. Las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel), y los

antagonistas de ADP no tienopiridínicos reversibles (ticagrelor, cangrelor, elinogrel), producen una inhibición del efecto del ADP, lo que provoca una reducción de la degranulación plaquetaria.<sup>18</sup>

- Antagonista de la glicoproteína IIb-IIIa (GPIIb-IIIa): Los receptores plaquetarios activados son capaces de reconocer y unirse a la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-aspartato (RGD), contenida en el fibrinógeno. El diseño de agentes capaces de inhibir los receptores de GPIIb-IIIa permite el bloqueo de la etapa final del proceso trombótico, cualquiera que sea el mecanismo o la sustancia que inicialmente lo activara, esto convierte a estos receptores en la diana ideal para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Por su mecanismo de acción, se consideran dos tipos de fármacos antagonistas de la GPIIb-IIIa plaquetaria: los que bloquean de manera permanente los receptores plaquetarios (abciximab) y los que inhiben de manera competitiva y reversible el lugar de unión para la secuencia RGD, cuyo efecto depende de la concentración plasmática (eptifibatida, tirofiban y lamifiban).<sup>19</sup>

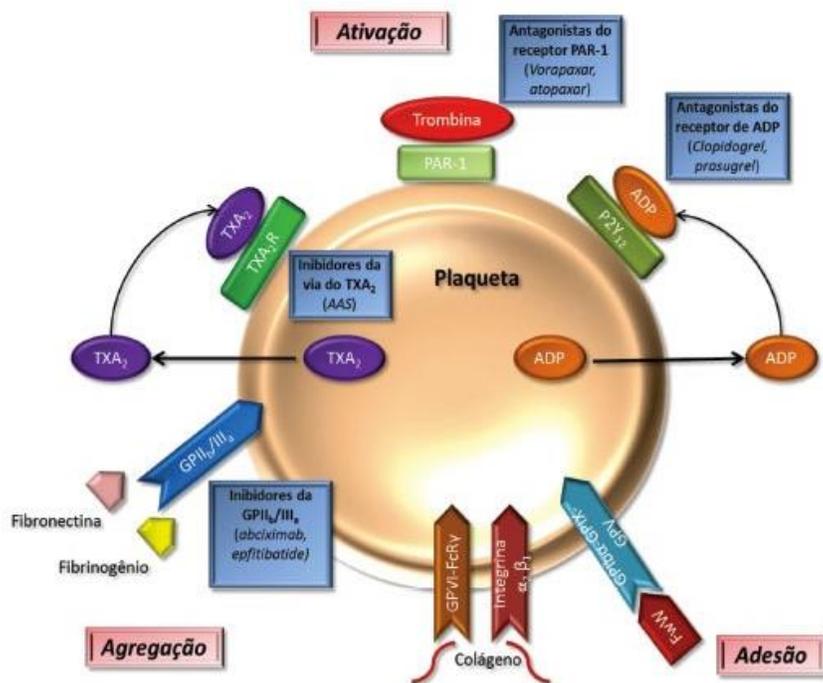


Figura 12. Receptores de antiagregantes plaquetarios.<sup>35</sup>

## 4.2 Principales fármacos en la práctica clínica

### 4.2.1 Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina fue introducida en la clínica en 1899 siendo utilizada como analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antitrombótico. Sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias son parecidas a las de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a diferencia de que la aspirina inhibe de forma irreversible a la COX plaquetaria y los demás AINE lo realizan de forma reversible.<sup>19</sup> Por sus propiedades antitrombóticas se utiliza para prevenir o reducir el riesgo de infarto de miocardio y de ataques transitorios de isquemia. Durante la mayor parte del siglo XX, la aspirina fue utilizada como analgésico y antiinflamatorio, pero a partir de 1980 se puso de manifiesto su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, siendo utilizada cada vez más para esta indicación.<sup>20</sup>

- Farmacodinamia: El AAS interfiere con la síntesis de las prostaglandinas inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa, una de los dos enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico. Ésta existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2); estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes, presentes en lugares diferentes (la COX-1 está presente sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se encuentra en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes. La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la homeostasis. La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores. Sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como

respuesta a algunos mediadores de la inflamación como son la interleucina-1, el TNF, los mitógenos, lipopolisácaridos y radicales libres.

La COX-1 de las plaquetas genera el tromboxano  $A_2$ , un potente vasoconstrictor y agonista de las plaquetas. Los efectos de la aspirina sobre la agregación plaquetaria tienen lugar con dosis mucho menores que las requeridas para un efecto analgésico o antiinflamatorio. La inhibición de la COX-1 plaquetaria ocasiona una disminución de la agregación plaquetaria con un aumento del tiempo de sangrado. Estos efectos sobre la hemostasia desaparecen a las 36 horas de la administración de la última dosis. Aunque la aspirina no actúa sobre la agregación plaquetaria inducida por la trombina (que se produce cuando se activan las plaquetas como consecuencia de la ruptura de una placa de ateroma al inicio de un episodio de angina inestable), se recomienda su administración en pacientes con historia de enfermedad coronaria y de angina estable. Se cree que los efectos beneficiosos de la aspirina en la profilaxis del infarto de miocardio se deben a su capacidad para reducir los niveles de proteína C reactiva. Con dosis muy altas, la aspirina también ejerce un efecto inhibitorio sobre la homeostasis dependiente de la vitamina K, con lo que se altera la síntesis de protrombina resultando una hipoprotrombinemia.

- **Farmacometría:** Después de la administración oral y dependiendo de las dosis administradas se observan salicilatos en plasma a los 5-30 minutos y las concentraciones máximas se obtienen al los 0.25-2 horas. Las concentraciones plasmáticas deben de ser de por lo menos 100 mg/ml para obtener un efecto analgésico y se observan efectos tóxicos con concentraciones superiores a 400 mg/ml. La aspirina se metaboliza en un 99% a salicilato y otros metabolitos. La semi-vida de eliminación del plasma es de 15 a 20 minutos. En dosis bajas, la eliminación es de primer orden y la semi-vida permanece constante con un valor de 2-3 horas; sin embargo, con dosis más altas, las enzimas responsables del metabolismo se saturan y la semi-vida de eliminación puede aumentar a 15-30 horas.

- Farmacocinética: Se administra usualmente por vía oral, aunque puede ser administrado por vía rectal en forma de supositorios, se absorbe (80-100%) rápidamente por el tracto digestivo. Es hidrolizada parcialmente a ácido salicílico durante el primer paso a través del hígado y se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo, se une poco a las proteínas plasmáticas (70-90%), pero debe ser administrada con precaución a pacientes tratados con fármacos que se fijan fuertemente a las mismas, como es el caso de los anticoagulantes y antidiabéticos orales. Los salicilatos y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal (2-14%), siendo excretada por la orina la mayor parte de la dosis.<sup>20</sup>
  
- Indicaciones terapéuticas: Está indicado en adultos para la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular de:
  - Infarto de miocardio.
  - Angina estable o inestable.
  - Angioplastía coronaria.
  - Accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente.
  
- Interacciones dinámicas con otros medicamentos:
  - AINE: Cuando se emplea a dosis cardioprotectoras (menor a 300 mg/día) podría potenciar los efectos ulcerogénicos de los AINE, incluidos los coxib. El ibuprofeno podría antagonizar los efectos antiagregantes del AAS cuando se administra en los 30 minutos posteriores o en las 8 horas antes de la toma del AAS, se recomienda distanciar las tomas. Se desconoce si este efecto aparece con otros AINE.
  - Antiácidos: Podría aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
  - Antihipertensivos: Puede favorecer la retención de líquidos y antagonizar los efectos antihipertensivos. Además, disminuye la

filtración glomerular, por lo que podría favorecer la aparición de insuficiencia renal aguda al asociarlo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ó bloqueadores de receptores de angiotensina II (ARAI).

- Barbitúricos: La aspirina aumenta sus concentraciones plasmáticas.
- Ciclosporina: Los AINE podrían aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina al reducir la filtración renal.
- Corticoides. Podrían incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Diuréticos: El AAS antagoniza el efecto diurético de la espironolactona. Hay posible aumento de la toxicidad renal en pacientes deshidratados con riesgo de fallo renal agudo.
- Fármacos que alteran la coagulación sanguínea (anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos): Su administración en conjunto podría favorecer la aparición de hemorragias.
- Fármacos que incrementan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ISRS, venlafaxina, sibutramina): Aumentan el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.
- Fenitoína: Puede incrementar sus niveles plasmáticos.
- Insulina y sulfonilureas: Su administración concomitante con el AAS aumenta su efecto hipoglucemiante.
- Litio: posible disminución de la excreción del mismo.
- Metotrexato: disminuye su secreción tubular con riesgo de toxicidad.
- Nitroglicerina. Tras la administración prolongada de dosis pequeñas de AAS durante períodos prolongados (al menos tres meses) se ha observado un aumento de las necesidades de nitroglicerina.
- Uricosúricos: Produce una disminución de la excreción del AAS alcanzando niveles plasmáticos más altos.
- Ácido valproico: Produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo del mismo.

- Zafirlukast: posible incremento de los niveles de este medicamento.
  - Zidovudina: Aumenta sus concentraciones plasmáticas. <sup>36</sup>
- **Contraindicaciones:**
- Hipersensibilidad a la aspirina o a cualquier componente del producto.
  - Antecedentes de asma inducida por la administración de salicilatos o sustancias con acción similar, notablemente antiinflamatorios no esteroideos.
  - Diátesis hemorrágica.
  - Insuficiencia renal, hepática ó cardíaca grave.
  - En el último trimestre de embarazo. <sup>21</sup>

#### 4.2.2 Clopidogrel

Es un agente antiagregante plaquetario oral, se caracteriza por una menor incidencia de reacciones secundarias que la ticlopidina, en particular a nivel cutáneo, gastrointestinal y dermatológico. Además, a diferencia de la ticlopidina, el clopidogrel no requiere una monitorización hematológica rutinaria. Es utilizado para prevenir episodios arterioscleróticos (infarto de miocardio, ictus y muerte vascular ) en pacientes con antecedente reciente de accidente cerebrovascular, cardio o perivascular. El estudio CAPRIE (Clopidogrel versus aspirina en pacientes con riesgo de episodios isquémicos), mostró que el clopidogrel era más afectivo que la aspirina reduciendo el número de eventos arterioscleróticos en personas de alto riesgo. En general, la tolerancia asociada al empleo del clopidogrel es parecida a la de la aspirina. Sin embargo, las hemorragias gastrointestinales son menos frecuentes que las primeras; por el contrario, el clopidogrel parece ocasionará una incidencia algo mayor de neutropenias que la aspirina.

- **Farmacodinamia:** Este fármaco es inactivo in vitro y requiere una activación hepática para ejercer sus efectos como antiagregante plaquetario. El metabolito activo inhibe selectiva e irreversiblemente la agregación plaquetaria inducida por el ADP, impidiendo la unión de la adenosina difosfato (ADP) al receptor plaquetario, de esta manera la activación del complejo GPIIb-IIIa resulta alterado; como este complejo es el receptor más importante para el fibrinógeno, su inactivación impide la unión del mismo a las plaquetas, lo que finalmente inhibe la agregación plaquetaria.<sup>22</sup> Inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario y la subsecuente activación del complejo GPIIb-IIIa, mediada por el ADP, con lo cual se inhibe la agregación plaquetaria. Para producir la inhibición de la agregación plaquetaria es necesaria la biotransformación del clopidogrel, sin embargo, no se ha encontrado el metabolito responsable de la actividad del fármaco. También inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP modificando irreversiblemente este receptor plaquetario (ADP); en consecuencia, las plaquetas expuestas al fármaco son afectadas durante todo su periodo de vida. La función plaquetaria normal se recupera cuando ocurre el recambio de las plaquetas (aproximadamente a los 7 días). La inhibición de la agregación plaquetaria es dosis-dependiente y puede observarse a las 2 horas después de la administración oral.
  
- **Farmacometría:** Este fármaco a dosis de 75 mg/día produce inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día; la inhibición se incrementa progresivamente y alcanza un nivel de estabilidad entre los días 3 y 7. En el nivel estable, el porcentaje promedio de inhibición con la dosis de 75 mg/día, oscila entre el 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado retornan gradualmente a los valores basales, de manera gradual, dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

- Farmacocinética: Se absorbe rápidamente después de la administración oral y con dosis repetidas de 75 mg se alcanza la concentración plasmática máxima después de una hora, es extensamente metabolizado en el hígado (70%); la sustancia de origen se inactiva y alcanza concentraciones plasmáticas por debajo del límite de cuantificación. Su principal metabolito, que también es inactivo, es un derivado carboxílico, el cual representa cerca del 85% del compuesto circulante en plasma; no se ha encontrado el metabolito responsable de la actividad del fármaco. El clopidogrel y su principal metabolito se unen reversiblemente *in vitro* a las proteínas plasmáticas (98% y 94% respectivamente), esta unión no es saturable *in vitro* por arriba de la concentración de 100 mcg/ml y su administración con alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad. La absorción es por lo menos del 50% (basado en la excreción urinaria de los principales metabolitos); la vida media del principal metabolito circulante es de 8 horas después de administración tanto única como repetida. Se excreta aproximadamente el 50% por orina y 46% por heces en un intervalo de 120 horas después de la administración del fármaco. <sup>23</sup>
  
- Indicaciones terapéuticas: Es utilizado como antiagregante plaquetario, antitrombótico.
  - Prevención de eventos aterotrombóticos en: Infarto al miocardio (IM) reciente, Accidente Cerebro Vascular (ACV) reciente y Enfermedad arterial periférica establecida.
  - Prevención secundaria de eventos vasculares isquémicos de origen aterotrombótico.
  - Indicado en el síndrome coronario agudo: En la reducción de eventos aterotrombóticos en combinación con aspirina.

- En pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o IM), con o sin revascularización cardiaca (cirugía, angioplastia, con o sin aplicación de STENT para endoprótesis coronaria).
  - En la colocación de endoprótesis coronaria (STENT); utilizado como terapia adyuvante en la prevención de trombosis subagudas posteriores a la colocación de STENT, en combinación con aspirina.<sup>23</sup>
- Interacciones dinámicas con otros medicamentos:
- Ácido acetilsalicílico (AAS): No modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero sí potencia el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante 24 horas no aumenta significativamente el alargamiento del tiempo de sangría inducido por la administración del clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y el AAS, que conlleve un incremento del riesgo de sangrado.
  - Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): Posible aumento del riesgo de hemorragia.
  - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo COX-2: La administración en conjunto del clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida oculta de sangre gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINE, no está claro, actualmente, si se produce un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINE incluyendo los inhibidores de la COX- 2, deberá realizarse con precaución.
  - Antisecretores IBP (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol): Se espera que el esomeprazol produzca una interacción similar con el clopidogrel, parece ser que estos dos inhibidores de la bomba de protones (IBP) podrían reducir la

bioactivación del clopidogrel a su forma activa, al inhibir el citocromo P450 (isoenzima 2C19), con riesgo de que el efecto antiagregante plaquetario disminuye, y por tanto, aumente el riesgo de sufrir acontecimientos aterotrombóticos (reinfarto o recurrencia de un síndrome coronario agudo). Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol. Las Cp del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg/24 h, que se asoció con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente, confirmando que clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

- Estatinas: Esta posible interacción suscita cierta controversia. En este momento se considera que no es de esperar que tenga lugar ninguna interacción significativa en la práctica clínica. Los pocos estudios que muestran la reducción del efecto antiplaquetario por atorvastatina se ven limitados por su diseño y bajo número de pacientes; por otro lado, un estudio bien diseñado muestra como no se produce inhibición ni en la farmacocinética ni en el efecto de clopidogrel. Los estudios con pravastatina también muestran que no ejerce efecto alguno sobre la acción antiplaquetaria. La información con el resto de estatinas es muy limitada.
- Heparina: En un estudio clínico realizado en individuos sanos, el clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de esta combinación y la administración concomitante debe efectuarse con precaución.
- Inhibidores del CYP2C19 (carbamazepina, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, indometacina,

ketoconazol, moclobemida, modafinilo, oxcarbazepina, ticlopidina, topiramato, voriconazol): Aunque la interacción es teórica, podría reducirse la actividad antiagregante plaquetaria y eficacia de clopidogrel, con el consecuente aumento en el riesgo de sufrir acontecimientos aterotrombóticos. La interacción se ha demostrado para omeprazol y esomeprazol, pero, puesto que el mecanismo de interacción es debido a inhibición que ejercen sobre el CYP2C19, se desaconseja el uso concomitante de estos fármacos.

- ISRS: Aumenta el riesgo de hemorragia.
- Prasugrel: Aunque la interacción no ha sido estudiada, podría incrementarse el riesgo de hemorragias, puesto que ambos presentan mecanismos similares, parece improbable que se emplee su asociación.
- Sustratos de CYP2C8 (repaglinida, paclitaxel, dasabuvir): Posible aumento de las concentraciones del sustrato con riesgo de aumento de su toxicidad.
- Trombolíticos: La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, rt-PA y heparina se estudió en pacientes que habían sufrido infarto de miocardio recientemente. La incidencia de hemorragias clínicamente significativas fue similar a la observada cuando se administraron conjuntamente rt-PA y heparina con AAS.
- Estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el metabolito carboxílico de clopidogrel podría inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el incremento de los niveles plasmáticos de fármacos, tales como fenitoína, tolbutamida y los AINE. No obstante, los datos obtenidos a partir del estudio CAPRIE indican que estos medicamentos pueden administrarse conjuntamente con clopidogrel de forma segura.<sup>37</sup>

➤ **Contraindicaciones:**

- En pacientes con hemorragias patológicas tales como; hemorragias gastrointestinales, retinianas ó intracraneales.
- Debe ser utilizado con precaución en pacientes que tengan el riesgo de un aumento de hemorragias debidas a trauma, cirugía y otras condiciones patológicas.
- En el caso de que un paciente bajo tratamiento con clopidogrel vaya a ser sometido a cirugía, éste deberá ser suprimido siete días antes del procedimiento.
- Se usará con precaución en individuos con lesiones propensas a hemorragias tales como la úlcera péptica. <sup>22</sup>

## CAPÍTULO 5 MANEJO ODONTOLÓGICO

Para valorar la continuidad del tratamiento antiplaquetario de un paciente ante la realización de un procedimiento dental invasivo, se debe tomar en cuenta el riesgo hemorrágico del tratamiento dental y, por otro lado, el riesgo trombótico del paciente. La extracción dental simple o quirúrgica, la colocación de implantes sin injerto óseo y colgajos muy extensos, así como procedimientos de cirugía bucal de corta duración (menor a 45 minutos), son considerados procedimientos de cirugía menor con riesgo bajo de sangrado. Por el contrario, la realización de extracciones dentales múltiples, intervenciones quirúrgicas bucales de larga duración (mayor a 45 minutos), cirugía de cáncer de cabeza y cuello se consideran como procedimientos de cirugía bucal mayor con alto riesgo de sangrado. <sup>14</sup>

### 5.1 Periodo preoperatorio

- ✚ Historia clínica: Se considera fundamental realizar una completa y exhaustiva anamnesis para poder realizar un diagnóstico sistémico y, elegir el protocolo a seguir dependiendo el caso. Es importante tomar en cuenta estos puntos:
  - Tipo de medicación que tiene el paciente.
  - Patología de base para determinar el tipo de anestesia que se va a utilizar.
  - Historial de hemorragias ya sea en procedimientos quirúrgicos dentales previos, de origen espontáneo y si son por periodos prolongados.

- Existencia de otras condiciones sistémicas como; enfermedades hepáticas, alcoholismo, coagulopatías congénitas, trombocitopenia, y otros fármacos que esté tomando el paciente.
- ✚ Estudios de laboratorio: Después de haber realizado la historia clínica se deben indicar ciertos exámenes de laboratorio (recuento de plaquetas, tiempo de sangrado, TTP, TP e INR) para valorar los tiempos de coagulación y sangrado.
- ✚ Supresión de medicamentos: Después de evaluar la historia clínica y los exámenes, se tomará la decisión de atender al paciente sin la supresión de la terapia antiagregante ó hay que realizar una interconsulta con el médico especialista para evaluar la supresión de los medicamentos. Se consideran los siguientes puntos:
  - Si el paciente toma aspirina, se puede atender sin suspender el medicamento, siempre y cuando se utilice una técnica quirúrgica atraumática, con exámenes de laboratorio previamente realizados y que estén en niveles normales.
  - Se debe tener más precaución con otros medicamentos o combinación de estos, por lo que ante cualquier duda mejor realizar la interconsulta con el médico tratante, consultarle si el paciente está apto para el procedimiento y, qué indicaciones especiales se deberían seguir.
- ✚ Higiene oral: Los pacientes deben mantener una buena higiene oral en la semana previa al procedimiento a realizar.
  - Se debe evaluar la salud de los tejidos periodontales, debido a que la presencia de inflamación aumentaría el riesgo de sangrado; si es necesario; se realizaría una limpieza con eliminación de cálculo.
  - Es recomendable la prescripción de enjuagues de clorhexidina al 0.2% dos veces al día durante una semana.
- ✚ Informar al paciente la posibilidad de riesgo de sangrado durante y después del procedimiento.

- ✚ En pacientes con prótesis valvulares ó stents coronarios, se realiza terapia antibiótica profiláctica con 2 gr. de Amoxicilina (en caso de ser alérgico con 600 mg de Clindamicina), una hora antes de la intervención, para evitar riesgos de endocarditis bacteriana. <sup>15,24</sup>

## 5.2 Periodo transoperatorio

- ✚ Antes de realizar cualquier procedimiento se debe tomar la tensión arterial del paciente.
- ✚ Es recomendable realizar el procedimiento quirúrgico por la mañana y al principio de la semana, para que el paciente tenga posibilidad de regresar con el dentista ante la aparición de complicaciones hemorrágicas. <sup>14</sup>
- ✚ Se van a realizar los procedimientos en un área limitada de la cavidad bucal, precisamente trabajando por cuadrantes con el debido cuidado de estar siempre aspirando; en caso de que estén indicadas extracciones aisladas, se deben hacer en varias citas.
- ✚ Las punciones anestésicas se deben realizar de manera cuidadosa, utilizando la técnica de aspiración y, de ser posible, evitar la técnica troncular porque puede causar una hemorragia interna. <sup>15,24</sup>
- ✚ La técnica quirúrgica debe ser lo más correcta y atraumática posible; si fuera necesario realizar algún colgajo, éste debe ser mucoperióstico.
- ✚ En el caso de una exodoncia, se debe realizar un curetaje minucioso del alvéolo para eliminar todo el tejido inflamatorio y de granulación, así se reducirá el sangrado de la herida.
- ✚ Si se considera necesario, se pueden colocar apósitos (esponjas de colágeno, fibrina ó celulosa oxidada) en el interior del alvéolo. <sup>14</sup>
- ✚ Es recomendable la sutura del alvéolo para conseguir un cierre primario de la herida, realizando puntos sin tensión utilizando suturas

absorbibles, para no estar manipulando tanto los tejidos retirando puntos. <sup>14,24</sup>

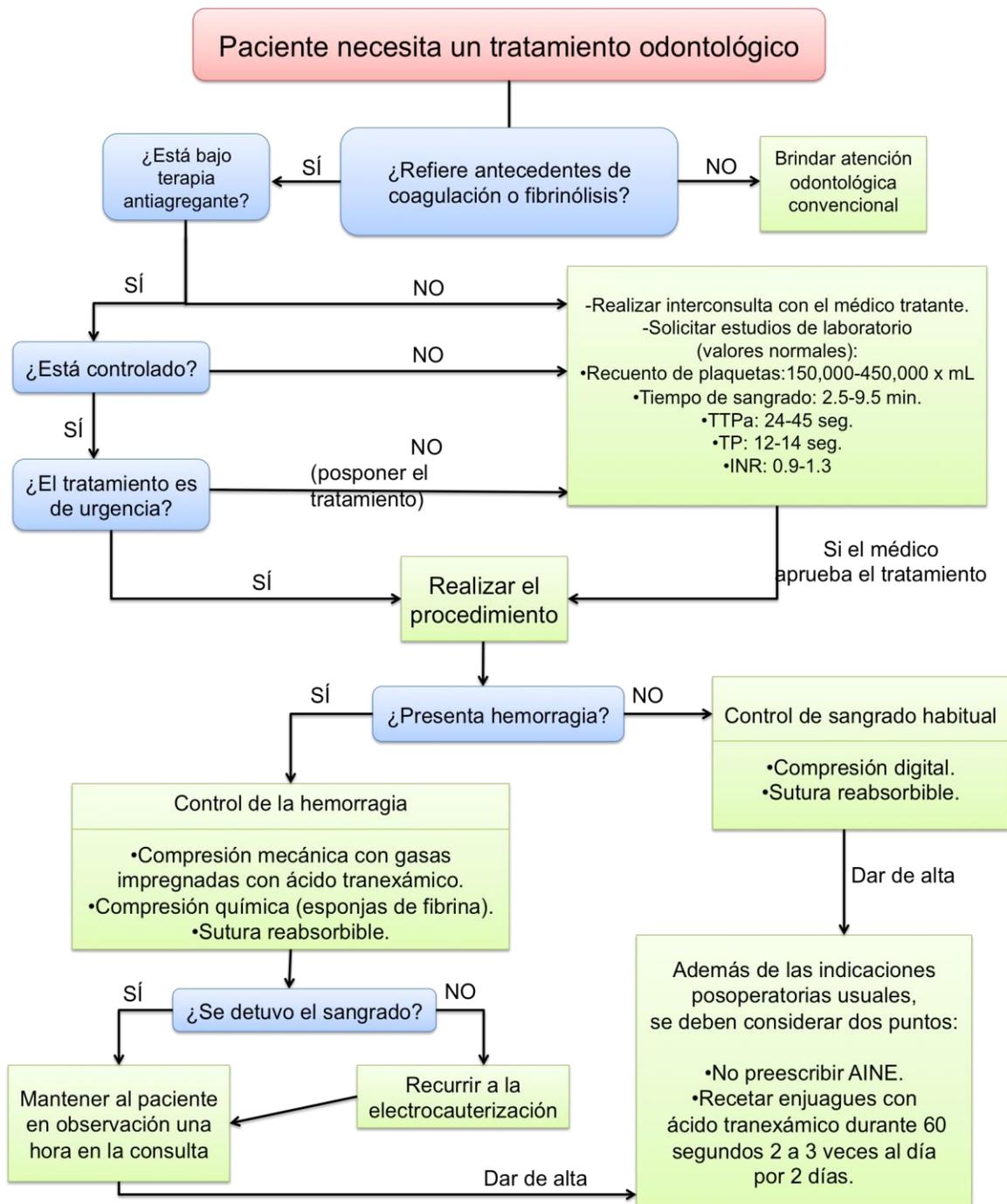
- ✚ Se debe hacer presión digital con gasa seca, ó impregnada en sustancias antifibrinolíticas como el ácido tranexámico. <sup>14</sup>
- ✚ Si es necesario, recurrir a la electrocauterización cuando las medidas de hemostasia no son suficientes. <sup>15</sup>

### 5.3 Periodo postoperatorio

- ✚ Toma de tensión arterial. <sup>15</sup>
- ✚ Evaluar al paciente al menos unos 45 a 60 minutos en la consulta, antes de ser dado de alta. <sup>14,15</sup>
- ✚ Entregar por escrito las indicaciones postoperatorias habituales de una cirugía bucal.
- ✚ El único analgésico indicado es el acetaminofén ó paracetamol, debido a que los AINE aumentan el riesgo de un episodio hemorrágico. <sup>15,24</sup>
- ✚ En caso de sangrado, es recomendable colocar una gasa impregnada en antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico. Algunos autores son partidarios de realizar enjuagues con el ácido tranexámico durante 60 segundos 2 a 3 veces al día por 2 días. <sup>14</sup>

Lo mejor es prevenir cualquier hemorragia, realizando una buena historia clínica, haciendo interconsultas y revisando los medicamentos hemostáticos con los que se disponen en el consultorio, para realizar una adecuada hemostasia. <sup>24</sup>

### 5.3 Algoritmo para el manejo odontológico del paciente bajo la terapéutica de antiagregantes plaquetarios



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Montalvo Arenas César Eduardo. Tejido sanguíneo y hematopoyesis. Departamento de biología celular e histología médica. Facultad de Medicina, UNAM. [Consultado 21 enero 2020]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal%20de%20Recursos%20en%20Linea/Apuntes/Tejido-sanguineo.pdf>
2. Gartner Leslie P., Hiatt James L.. Texto atlas de histología. 3ª ed. Editorial McGraw-Hill. 2008.
3. Moore Keith L. Persaud T.V.N. Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona, España. Elsevier España, S.L. 2008. 286 p.
4. Páramo J.A., Panizo E., Pegenaute C., Lecumberri R. Coagulación 2019: una visión moderna de la hemostasia. Rev. Med. Navarra [Internet]. 2009 [Consultado 18 febrero 2020]; Vol. 53. Nº 1. 19-23. Disponible en: [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/36756227/coagulacion-2009-una-vision-moderna-de-la-hemostasia.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DCoagulacion\\_2009\\_una\\_vision\\_moderna\\_de\\_l.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A%2F20200219%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4\\_request&X-Amz-Date=20200219T033312Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=adae4a8ffd5957b7057be4b317432f59bc4fcc490dd077c3d5b5510094d40c45](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/36756227/coagulacion-2009-una-vision-moderna-de-la-hemostasia.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DCoagulacion_2009_una_vision_moderna_de_l.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A%2F20200219%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200219T033312Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=adae4a8ffd5957b7057be4b317432f59bc4fcc490dd077c3d5b5510094d40c45)
5. Barret Kim E., Barman Susan M., Boitano Scott. Fisiología médica. 25ª ed. México, D.F. McGraw-Hill/Interamericana Editores S.A. de C.V. 2016. 564p.

6. Logoss formación. Hemostasia. Rodríguez Rodríguez [Internet]. [Consultado 20 enero 2020]. Disponible en: <https://www.logoss.net/file/681/download?token=54pKTr2F>
7. Grimaldo-Gómez Flavio Adrián. Fisiología de la hemostasia. Rev. Mex. de Anestesiología [Internet]. 2017 [Consultado 20 enero 2020]; Vol. 40. pp.S398-S400. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172b.pdf>
8. Campuzano Maya Germán. Utilidad del extendido de sangre periférica: las plaquetas. Med & Lab [Internet]. 2008 [Consultado 25 febrero 2020]; Vol.14. Núm.11-12. pp.511-531. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl0811-12b.pdf>
9. Martinuzzo Marta. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. Hematología [Internet]. 2017 [Consultado 25 febrero 2020]; Vol. 21. Núm. Extraordinario. pp.56-68. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/11-Vol%2021-extra.pdf>
10. Zamora-González Yaneth. Pruebas de coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. Rev. Cub. Hema, Inmuno y Hemo [Internet]. 2012 [Consultado 25 de febrero 2020]; Vol.2. Núm.28. pp.141-150. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n2/hih05212.pdf>
11. López Santiago Norma. Pruebas de coagulación. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2016 [Consultado 25 febrero 2020]; Vol.37. Núm.4. pp.241-245. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n4/2395-8235-apm-37-04-00241.pdf>

12. Mulet Bastida, Ramírez Pérez, Abreu Sera, Pérez Mir, Pérez González. Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. Rev. Elec. Cien. Med. Cien [Internet]. 2012 [Consultado 25 febrero 2020]; pp.184-187. Disponible: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v10n3/ms02310.pdf>
13. Quintero Parada, Sabater Recolons, Chimenos Küstner, López López. Hemostasia y tratamiento odontológico. Avanc. en Odonto [Internet]. 2004 [Consultado 25 febrero 2020]; Vol. 20. Núm.5. pp.247-261. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v20n5/original4.pdf>
14. Rubio-Alonso LJ, Martínez-Rodríguez N, Cáceres-Madroño E, Fernández-Cáliz F, Martínez-González JM. Protocolos de actuación con la exodoncia en pacientes geriátricos antiagregados y anticoagulados. Avances en Odontoestomatología [Internet]. 2015 [Consultado 20 enero 2020]; Vol. 31. Núm. 3. pp. 203-214. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v31n3/original10.pdf>
15. Cedeño M. José, Rivas R. Neyla, Tuliano C. Rodolfo. Manejo odontológico en pacientes con terapia antiagregante plaquetaria. Rev. Odonto. Méx [Internet]. 2013 [Consultado 20 enero 2020]; Vol. 17. Núm. 4. pp.256-260. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-odontologica-mexicana-90-pdf-S1870199X13720457>
16. Golan David E., Tashjian Armen H., Armstrong Ehrin J., Armstrong April W. Principios de farmacología, bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 3ª ed. Barcelona, España. Wolters Kluwer Health España S.A., Lippincott Williams & Wilkins. 2012. 382p.
17. Palomo G. Iván, Torres U. Constanza, Moore-Carrasco Rodrigo, Alarcón L. Marcelo, Maragaño L. Patricio. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. Vitae, Rev. de la Fac. de Qui. Farm.

[Internet]. 2008 [Consultado 03 marzo 2020]; Vol.16. Núm.1. pp.133-143. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v16n1/v16n1a16.pdf>

18. Zaidel Ezequiel. ¿Cómo funcionan los antiagregantes plaquetarios?. Sociedad Interamericana de Cardiología [Internet]; 2018. [Consultado 12 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.siacardio.com/educacion/farmacologia/como-funcionan-los-antiagregantes-plaquetarios/>

19. Badimon Lina, Vilahur Gemma. Mecanismos de acción de los diferentes agentes plaquetarios. Rev. Esp. Cardiol. Supl. [Internet]. 2013 [Consultado 03 marzo 2020]; Vol.13. pp.8-15. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S1131358713700748>

20. Vadecum, Ácido acetilsalicílico [Internet]; 2013. [Consultado 12 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a015.htm>

21. PLM. Aspirina Protect [Internet]; [Consultado 12 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/aspirina\\_protect\\_tabletas/22/101/6401/210](https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/aspirina_protect_tabletas/22/101/6401/210)

22. Vadecum, Clopidogrel [Internet]; 2009. [Consultado 12 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c083.htm>

23. PLM. Clopidogrel [Internet]; [Consultado 12 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/clopidogrel\\_tabletas\\_apotex/2655/101/52569/21](https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/clopidogrel_tabletas_apotex/2655/101/52569/21)

24. Bichara de Morales Zuleima, Martínez de Barahona Bessie, Arias Nelly. Manejo odontológico de pacientes anticoagulados y con antiagregantes plaquetarios [Internet]. 2018 [Consultado 20 enero 2020]. Disponible:

<http://aps.issv.gov.sv/profesional/publicaciones/Manejo%20odontol%C3%B3gico%20de%20pacientes%20anticoagulados%20y%20con%20antiagregantes%20plaquetarios>

25. Brandan Nora, Aguirre María, Giménez Cynthia. Hemoglobina. Cát. de Bioq.- Fac. de Med. UNNE [Internet]. 2008 [Consultado 02 abril 2020]. Disponible en: [https://docs.moodle.org/all/es/images\\_es/5/5b/Hemoglobina.pdf](https://docs.moodle.org/all/es/images_es/5/5b/Hemoglobina.pdf)

26. Peñuela Oscar. Hemoglobina: una molécula modelo para investigador. Colomb Med [Internet]. 2005 [Consultado 02 abril 2020]; Vol. 36. Núm. 3. pp.215-225. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?rc05044>

26. WikiRepasos. Embriología de los derivados de las capas germinativas [Internet]. 2017 [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en: <https://1130513.wixsite.com/wikirepasos/single-post/2017/09/19/11-Embriolog%C3%ADa-DERIVADOS-DE-LAS-CAPAS-GERMINATIVAS>

27. Infomed Especialidades. Histología, frotis de sangre humana [Internet]. [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en: [http://www.sld.cu/sitios/histologia/galeria.php?id\\_esp=169&actual=1&action=2](http://www.sld.cu/sitios/histologia/galeria.php?id_esp=169&actual=1&action=2)

28. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Tipos celulares. Eritrocito [Internet]. 2015 [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/20775556-Atlas-de-histologia-vegetal-y-animal-tipos-celulares-manuel-megias-pilar-molist-manuel-a-pombal.html>

29. Medline Plus. Conteo de glóbulos blancos-Serie-Resultados [Internet]. 2019 [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_presentations/100151\\_3.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_presentations/100151_3.htm)

30. Composition of Human Blood. Cellular Components [Internet]. [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en:  
<http://content.myhometuition.com/2016/01/06/composition-of-human-blood/>
31. Laphysis. Tema 5 Hemostasia fisiológica [Internet]. 2011 [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en: <http://laphysis.blogspot.com/2011/11/tema-5-hemostasia-fisiologica.html>
32. Uribe Olivares Raul. Fisiopatología la ciencia del porqué y el cómo. 1ª ed. Barcelona, España. Elsevier España, S.L.U. 2018. 667p.
33. Slideshare. Hemostasia, cascada de la coagulación [Internet]. 2017 [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en:  
<https://www.slideshare.net/JuanLeoRM/cascada-de-coagulacin-75032884>
34. Doc player. Universidad Abierta Interamericana. Trombolisis [Internet]. 2017 [Citado el 02 abril 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/51880081-Universidad-abierta-interamericana.html>
35. Ferreira Silva, Gomide Loures, Sant'Ana Dusse, Mello Vieira, Gonçalves Assini, Nicácio Silveira, das Graças Carvalho. Aterotrombose e antiagregantes plaquetários. Int. Jou. of Card. Sci. [Internet]. 2013 [Citado el 02 de abril 2020]; Ed. 26.3 Disponible en: <http://www.onlineijcs.org/sumario/26/26-3/artigo9.asp>
36. iDoctus. Aspirina. [Internet] [Citado el 12 de marzo 2020]. Disponible en: <https://mx.idoctus.com/consulta/medicamento/medicamento/1001267/6>
37. iDoctus. Clopidogrel. [Internet] [Citado el 12 de marzo 2020]. Disponible en: <https://mx.idoctus.com/consulta/medicamento/idpa/4860/6>