



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO DEL PACIENTE CON TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL EN
CIRUGÍA BUCAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

JULIÁN AXEL PERALTA VIGUERAS

TUTOR: Mtro. Oscar Miranda Herrera

MÉXICO, Cd. Mx.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS:

A la vida por tan hermosa oportunidad, por todas las experiencias vividas durante este proceso, por las personas y lugares que conocí.

A mi madre por el infinito amor, el impulso para lograr todo lo que me proponga, mejorar día con día, ayudarme a ser mejor ser humano y haberme brindado todo lo que estuvo en sus manos para cumplir mis metas.

A mi padre por el amor, la comprensión y el apoyo incondicional para cumplir cada meta propuesta.

A mis hermanas Perla y Alejandra por todo su amor y apoyo incondicional, por ser mi mayor fuente de inspiración para lograr grandes cosas como ustedes, por ser el claro ejemplo de cómo quiero vivir la vida.

A mi abuelita Apolonia por tu amor incondicional, por confiar en mí. Saberte orgullosa de mí fue una gran motivación para seguir adelante.

A mis sobrinas Renata y Regina por ser las mejores pacientes que alguien puede tener, por confiar en mí, por todo su amor, sus ocurrencias sin las que mi camino no hubiera sido el mismo.

A mi persona por tu amor y apoyo incondicionales, por tus palabras de aliento, por ser el ser humano tan maravilloso que eres conmigo.

A mi Alma Mater por los conocimientos, habilidades, herramientas y experiencias que me permitirán desarrollar mi vida profesional, mi eterno agradecimiento a la máxima casa de estudios por esta gran oportunidad.

Introducción:	1
Capítulo I: HEMOSTASIA	2
1.1 Definición:	2
1.2 Fase Vascul ar:	2
1.2.2 Endotelio Vascul ar	3
1.3 Hemostasia Primaria/ Formación de Trombo	4
1.3.2 Células Plaquetarias	6
1.3.3 Adhesión plaquetaria	6
1.3.4 Activación y secreción	7
1.3.5 Agregación plaquetaria	8
1.4 Hemostasia secundaria.	9
1.5 Factores de la coagulación.	9
1.6 Vía Intrínseca.	12
1.8 Vía Común.	15
1.9 Teoría actual (celular).	16
1.9.2 Iniciación	17
1.9.3 Amplificación	17
1.9.4 Propagación	18
1.9.5 Malla de Fibrina	19
1.10 Fibrinólisis.	20
Capítulo II: Condiciones médicas que precisan el uso de anticoagulantes.	20
2.1. Condiciones médicas que precisan el uso de anticoagulantes	20
2.2 Trombosis	20
2.3 Trastornos hereditarios	23
2.3.2 Déficit proteínico C	23
2.3.3 Déficit proteínico S	23
2.3.4 Déficit de antitrombina III	24
2.3.5 Factor V de Leiden y resistencia a la proteína C activada	24
2.4 Trastornos adquiridos	24
2.4.2 Hiperhomocisteinemia	24
2.4.3 Síndrome antifosfolípídico	25
2.5 Coagulación intravascular diseminada	25
2.6 Trombosis venosa y embolia pulmonar.	26
2.6.2 Síndrome post-trombótico	27
2.7 Trombosis arterial	27
2.7.2 Infarto Agudo al miocardio	28
2.7.3 Angina de pecho.	29
2.8 Reemplazo valvular cardíaco	30
2.9 Fibrilación auricular.	31
Capítulo III: Anticoagulantes Orales	31
3.1 Indicaciones terapéuticas.	31
3.2 Clasificación.	33

3.3 Antagonistas de vitamina K	33
3.3.2 Warfarina	34
3.3.3 Acenocumarol	37
3.3.4 Fenprocumon	37
3.3.5 Rodenticidas	37
3.4 Inhibidores directos de trombina.	38
3.4.2 Etxilato de dabigatrán	38
3.5 Inhibidores del factor Xa.	39
3.5.2 Apixaban	40
3.5.3 Betrixaban	40
3.5.4 Edoxaban	40
3.5.5 Rivaroxaban	41
Capítulo IV: Manejo de pacientes con Terapia anticoagulante en Cirugía Bucal	42
4.1 Valoración preoperatoria.	42
4.2 Historia clínica.	43
4.3 Exploración física	43
4.4 Pruebas de laboratorio.	44
4.4.2 Tiempo de protrombina.	44
4.4.3 Tiempo parcial de tromboplastina activada	45
4.4.4 INR.	45
4.4.5 Interferencia de los anticoagulantes orales directos en pruebas de laboratorio.	46
4.4.6 Pruebas específicas para monitoreo de anticoagulantes orales directo	47
4.4.7 Tiempo de Trombina “diluido” (TTd)	47
4.4.8 Anti Xa específico	48
4.5 Riesgo de complicaciones tromboembólicas.	48
4.6 Riesgo hemorrágico.	49
4.7 Clasificación de riesgo de procedimientos quirúrgicos	51
4.8 Interconsulta con médico tratante.	52
4.8.2 No modificar la terapia anticoagulante	53
4.8.3 Modificaciones a la terapia anticoagulante	53
4.8.4 Suspensión de la terapia anticoagulante	55
4.9 Realización del procedimiento Quirúrgico	56
4.9.2 Recomendaciones	56
4.10 Control de Hemorragias	57
4.10.2 Métodos hemostáticos locales	58
4.10.3 Fármacos Antifibrinolíticos	58
4.11 Consideraciones Farmacológicas:	58
4.12 Indicaciones postoperatorias	59
4.13 Retomar fármaco anticoagulante	60
4.14 Seguimiento postoperatorio	60
Capítulo V: Métodos de hemostáticos locales	61
5.1 Métodos Físicos:	61

5.1.1 Compresión mecánica	61
5.1.2 Sutura	61
5.1.3 Electrocauterización	62
5.1.4 Laser	62
5.2 Métodos Químicos	63
5.2 Adhesivos tisulares	63
5.2.1 Cianoacrilato de uso quirúrgico	63
5.2.2 Adhesivo de fibrina	64
5.3 Productos de colágeno	65
5.3.2 Colágeno Microfibrilar	65
5.3.3 Esponja	66
5.3.4 Apósitos	66
5.4 Astringentes	66
5.4.2 Sulfato férrico	66
5.4.3 Cloruro de aluminio	67
5.5 Agentes oclusivos	67
5.5.3 Copolímero de óxido de alquileno	67
5.5.4 Sulfato cálcico	68
5.6 Esponjas a base de gelatina	68
5.7 Productos de celulosa Oxidada	68
5.8 Vasoconstrictor	69
5.8.2 Torundas embebidas en vasoconstrictor	69
5.9 Subgalato y subsalicilato de bismuto	69
5.10 Agentes a base de quitosan	70
5.11 Trombina tópica	70
Capítulo VI: Antifibrinolíticos de uso local	70
6.1 Ácido tranexámico	71
6.2 Ácido Épsilon aminocaproico	71
Capítulo VII: Interacciones farmacológicas entre anticoagulantes y fármacos de uso común en la práctica odontológica.	72
7.1 Interacción de Anticoagulantes orales directos	72
7.1.2 Rivaroxabán:	73
7.1.3 Edoxaban	73
7.1.4 Dabigatrán	73
7.2 Interacción de Anticoagulantes dependientes de vitamina k	74
7.2.2 Interacción con antibióticos	74
7.2.2.2 Aminoglicósidos	74
7.2.2.3 Penicilinas	74
7.2.2.4 Cefalosporinas	75
7.2.2.5 Monobactámicos: aztreonam	75
7.2.2.6 Anfenicoles: cloranfenicol	75
7.2.2.7 Glucopéptidos: Vancomicina	76
7.2.2.8 Lincosamidas: Clindamicina	76

7.2.2.9 Macrólidos: Azitromicina	76
7.2.2.10 Quinolonas	76
7.2.2.11 Tetraciclinas	77
7.2.2.12 Sulfonamidas	77
7.2.3 Analgésicos	77
7.2.3.2AINES	77
7.2.3.3 Opiodes	77
Conclusiones.	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	81

Introducción:

En nuestro País así como en la mayoría de los países en vías de desarrollo el uso de fármacos anticoagulantes ha ido a la alza dado el aumento en la esperanza de vida y el creciente número de personas diagnosticadas con enfermedades de naturaleza trombótica. Estos pacientes pueden presentar alta prevalencia de caries y/o enfermedad periodontal, Por tal motivo es vital que los cirujanos dentistas identifiquen a estos pacientes y adquieran el criterio clínico que contribuya a garantizar la atención odontológica de esta población de manera segura y eficaz.

La principal alteración ocasionada por estos medicamentos de importancia para los odontólogos es el hecho de que el paciente presente un mayor sangrado por lo que deben ser correctamente planificados procedimientos de índole invasiva, contar con las medidas hemostáticas locales y el correcto seguimiento postoperatorio.

La literatura donde describe cómo deben ser tratados estos pacientes, las pautas para su tratamiento antes, durante y después del procedimiento; en tres variables:

Suspensión del uso de fármacos anticoagulante días previos a la realización del procedimiento quirúrgico.

Reemplazo la terapia anticoagulante por heparina de bajo peso molecular previo a la realización del procedimiento quirúrgico.

Continuar con la terapia anticoagulante establecida por el médico tratante y realizar procedimientos hemostáticos locales.

La dosificación de la terapia antitrombótica es específica para cada padecimiento, conocer los fármacos más comunes y su tipo de acción facilitan el entendimiento y selección de pautas terapéuticas por parte de los cirujanos dentistas tratantes.

Otros factores a considerar además del riesgo hemorrágico por el procedimiento, será la formación de un fenómeno trombótico por la suspensión del medicamento y que la terapéutica farmacológica empleada comúnmente en odontología puede interactuar con el tratamiento adyacente y provocar complicaciones severas.

Dentro de la práctica odontológica se prescriben de manera habitual fármacos para el manejo de infecciones y control del dolor, es indispensable que se esté familiarizado con las posibles interacciones que estos tienen con los anticoagulantes orales directos y los dependientes de la vitamina k con el fin de prescribir el más eficaz y seguro para cada paciente específico.

La hemostasia es un mecanismo de defensa que junto con la respuesta inflamatoria y de reparación contribuye a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular, esta se puede ver modificada por muchos factores por lo que es indispensable conocer este proceso con el fin de entender las diferencias que

presentan los pacientes anticoagulados en este mecanismo, logrando así ofrecer atención de calidad y segura.

El manejo de estos pacientes deberá ser basado factores tales como:

- Anamnesis completa.
- Tipo de fármaco utilizado (antiagregante, anticoagulante o antifibrinolítico).
- Tiempo de tratamiento anticoagulante (cuanto tiempo lo va a tomar).
- Priorización de procedimientos quirúrgicos (tratamientos urgentes primero).
- Estudios de laboratorio (INR, Biometría hemática, Tiempo de tromboplastina, tiempo de sangrado, etc.).
- Compromiso del paciente con su tratamiento.
- Interconsulta con el médico tratante (Cardiólogo, internista, médico general).
- Habilidad del operador al realizar los procedimientos quirúrgicos.

Capítulo I: HEMOSTASIA

1.1 Definición:

La hemostasia se define como un conjunto de procesos fisiológicos encaminados a evitar la extravasación de la sangre cuando se presenta una pérdida de la continuidad en los vasos sanguíneos, mediante la interacción de las células sanguíneas y proteínas plasmáticas denominadas factores de coagulación. También mantiene la sangre en estado líquido gracias a los inhibidores naturales de la coagulación: sistema antitrombina, sistema proteína C, sistema inhibidor de la vía extrínseca (TFPI), inhibidor de proteasas dependiente de proteína Z y fibrinólisis. (1,2,3)

El fenómeno de evitar la pérdida de sangre puede ser estudiado en 4 fases:

1. Fase Vascular
2. Hemostasia Primaria
3. Hemostasia Secundaria
4. Fibrinólisis

1.2 Fase Vascular:

La función de los vasos sanguíneos no se limita al transporte de la sangre desde el corazón hacia todos los órganos y tejidos y desde estos en dirección opuesta, debido a que dentro de su constitución histológica presenta células Endoteliales encargadas de secretar proteínas y mediadores químicos pro coagulantes cuando se presenta daño a los vasos sanguíneos; mientras tanto en ausencia de lesiones o trastornos secreta sustancias de acción anticoagulante. (3)

De forma inmediata a la ruptura del vaso sanguíneo se produce una contracción de las fibras musculares, propias de la constitución histológica de este (túnica media) resultado de la liberación de endotelina 1,2 y 3; la estimulación del sistema nervioso Autónomo y sustancias liberadas por las plaquetas como el tromboxano A2 y Serotonina, Esta estimulación disminuye el calibre del vaso, reduciendo la pérdida de sangre, en vasos de pequeño calibre la luz de este se puede ver totalmente ocluida.(4)

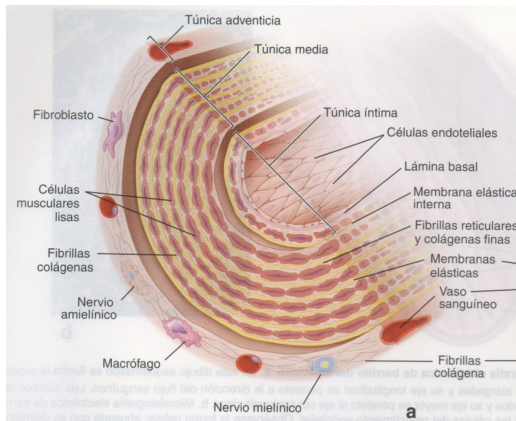


Figura 1: Histología de vena y arteria

1.2.2 Endotelio Vascular

Dentro de la túnica interna (capa del vaso sanguíneo en contacto directo con la sangre) se distingue el Endotelio: conformado por una monocapa de células y el subendotelio compuesto por tejido conectivo.(5)

El endotelio ha sido denominado “trombo resistente” ya que las células que lo conforman (Endoteliales) secretan sustancias como: Óxido Nítrico, Prostaglandinas I y II encargadas de inhibir la adhesión plaquetaria, trombomodulina una proteína unida a la membrana endotelial, que al unirse con trombina retrasa el proceso de coagulación, además el complejo trombomodulina-trombina activa en conjunto con la proteína C, una proteína plasmática: *inactivan* los factores V y VIII activados. (1,5)

Las células endoteliales contribuyen a la regulación en general de la hemostasia y la trombosis. sintetizan **prostaciclina** (PGI₂), inhibidor de la agregación plaquetaria, que se opone a la acción del tromboxano A₂. La prostaciclina estimula la actividad de la adenilil ciclasa en la membrana superficial plaquetaria. El aumento resultante del cAMP intraplaquetario se opone al incremento de la concentración de Ca²⁺ intracelular producido por el IP₃ y, así, inhibe la activación de plaquetas. (1,5)

Las células endoteliales tienen otras funciones en la regulación de la trombosis; como: poseer una enzima ADPasa, encargada de hidrolizar ADP, así se opone al

efecto agregante de las plaquetas. Además, estas células sintetizan heparán sulfato, un anticoagulante, y sintetizan activadores del plasminógeno, que pueden ayudar a disolver trombos. (1,5)

Debido a la superficie celular endotelial lisa, evita la activación por contacto del sistema de coagulación intrínseco, además posee una capa de *glucocáliz* en el endotelio, que repele los factores de coagulación y a las plaquetas impidiendo la activación de la coagulación. Cuando se ha dañado la pared endotelial, pierden su lisura y su capa de glucocáliz-trombomodulina, ocurre la activación del factor XII e inicia la vía intrínseca. (1,5)

El subendotelio por el lado contrario es considerado “pro trombogénico” al ser el encargado de presentar moléculas adhesivas: factor de Von Willebrand y colágeno capaz de activa al factor XII y a las plaquetas, activando así la vía intrínseca de la coagulación. (5)

Molécula	Acción
ADPasa (CD39, una ectoenzima)	Degrada ADP (un agente agregante de plaquetas) hacia AMP + P _i
Óxido nítrico (NO)	Inhibe la adherencia y agregación plaquetarias al aumentar las concentraciones de cGMP
Prostaciclina (PGI ₂ , una prostaglandina)	Inhibe la agregación plaquetaria al aumentar las concentraciones de cAMP
Trombomodulina (una glucoproteína)	Se une a la proteína C, que después es dividida por la trombina para dar proteína C activada; esto, en combinación con la proteína S, degrada los factores Va y VIIIa, lo que limita sus acciones
Receptor de proteína C endotelial (EPCR, una glucoproteína)	Facilita la activación de proteína C mediante el complejo de trombina-trombomodulina
Activador del plasminógeno hístico (t-PA, una proteasa)	Activa el plasminógeno hacia plasmina, que digiere fibrina; el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) se opone a la acción del t-PA

Fuente: Adaptado de Wu KK: Endothelial cells in hemostasis, thrombosis and inflammation. Hosp Pract (Off Ed) 1992 Apr; 27:145.

Cuadro 1: Moléculas sintetizadas por las células endoteliales que participan en la regulación de la coagulación y fibrinólisis. (15)

1.3 Hemostasia Primaria/ Formación de Trombo

La hemostasia primaria es la fase donde gracias a la interacción de las plaquetas y mecanismos producidos por la lesión vascular se da la formación del tapón plaquetario, cuya función será ocluir el sitio lesionado con el fin de reducir la pérdida de sangre, entre los 3-6 min siguientes a la ruptura de un vaso, dependiendo del

tamaño de la lesión este es llenado con un coágulo, a los 20 min y 1 h después, el coágulo ocluye el vaso todavía más. (6)

En condiciones normales y ausencia de trastornos, las plaquetas no se unen al vaso sanguíneo por acción de las células endoteliales y su producción de antitrombóticos, pero cuando se ha producido una lesión en el vaso sanguíneo se activan mecanismos plaquetarios cuyo objetivo es la formación de un trombo plaquetario. (6)

Estos mecanismos son:

- 1) adhesión.
- 2) Activación y secreción.
- 3) Agregación.

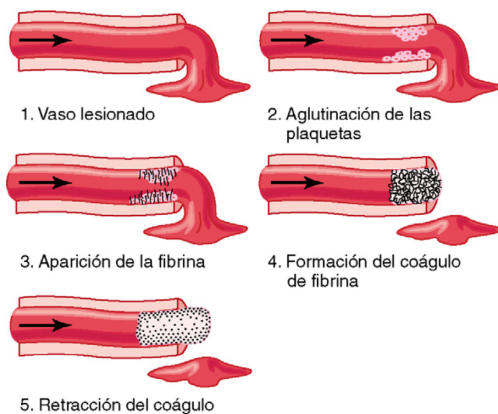


Figura 2: Proceso de coagulación en un vaso sanguíneo traumatizado. GUYTON Y HALL (1)

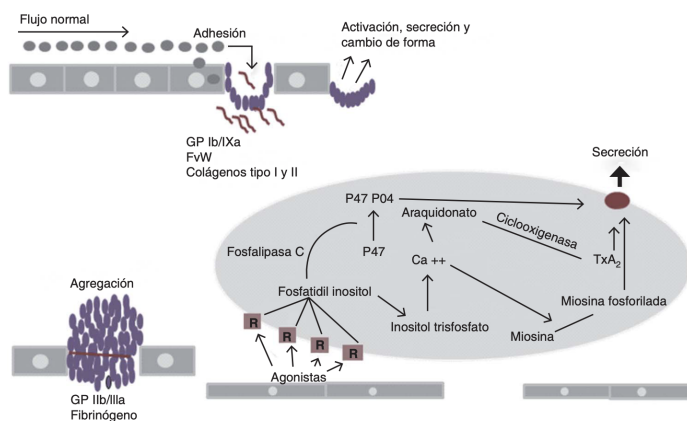


Figura 3: Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular. La adhesión plaquetaria al subendotelio depende del colágeno, factor de von Willebrand (FvW) y GPIb/IXa. La agregación depende de la GPIIb/IIIa y el fibrinógeno es el puente. La enzima ciclooxygenasa convierte al araquidonato en tromboxano A2 (TxA_2) un agente agonista y vasoconstrictor.(6)

1.3.2 Células Plaquetarias

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleadas de 1.5-3 μm de diámetro, resultado de la división del megacariocito, viajan en el torrente sanguíneo de forma inactiva (forma bicondilar), tienen una vida media de 7-10 días, en promedio se encuentran de 150,000 a 450,000/mm³, un adulto sano produce al día un promedio de 1×10^{11} . (7)

La membrana plasmática de las plaquetas resulta de suma importancia fisiológica para la hemostasia pues posee: receptores celulares específicos que activan la función plaquetaria, durante la agregación y modificación de la plaqueta (expresión de pseudópodos) presenta la superficie elemental para la coagulación sanguínea gracias a sus fosfolípidos membranales. Además facilita la secreción de los gránulos intracelulares al fusionarse con la membrana de estos y expulsar su contenido. (8)

Los fosfolípidos de membrana actúan en la activación plaquetaria y en la transmisión de señales mediante las cuales más plaquetas se agregan (agregación plaquetaria).(8)

Las actividad de las glicoproteínas presentes en la membrana radica en la adhesión de estas a los sitios receptores del subendotelio como el factor de Von willebrand y favorecen la formación de puentes fibrinógeno responsables de la unión al endotelio dañado. (8)

Posee además un citoesqueleto que le proporciona la forma inactivada (discoide) y favorece su transformación con presencia de pseudópodos en el modo activado.(5)

Otros factores destacables presentes en las plaquetas son tres tipos de gránulos: Cuerpos densos, los gránulos α y gránulos β , los gránulos densos son ricos en calcio, (ATP), (ADP), pirofosfatos, serotonina e histamina, los gránulos α presentan factores de coagulación y de crecimiento y finalmente los granulos β ricos en enzimas proteolíticas..(8,9)

El calcio liberado favorece la formación de fibrina, y los polifosfatos actúan regulando la coagulación y en el sistema fibrinolítico. Por último la serotonina tiene efecto vasoconstrictor, e interviene en la activación de las mismas plaquetas. (5,8)

1.3.3 Adhesión plaquetaria

Una vez que se ha producido un daño en el endotelio y el subendotelio es expuesto al flujo sanguíneo actúan distintos mecanismos para que la plaqueta se una al colágeno expuesto tipo I,III y VI principalmente:

- 1) Frenado plaquetario: La GPIIb α presente la superficie plaquetaria externa, frena el flujo de las plaquetas atrayendo las hacía la pared vascular. esta glucoproteina es la encargada de iniciar el proceso de adhesión uniéndose al

La activación de las plaquetas está mediada por la acción de receptores GPIb-IX-V y GPVI que permite una fuerte adhesión de las plaquetas, por medio de cascadas de señalización intracelular, activan a la fosfolipasa C y otras sustancias procoagulantes y proinflamatorias contenidas en los granulos. Posteriormente se da la expresión de fosfatidilserina en la membrana plaquetaria, responsable de la actividad de la protrombinasa, que aumenta la formación de trombina. Las plaquetas adheridas permanecerán activas durante horas o días en el sitio de la lesión y liberarán moléculas proinflamatorias y protrombóticas. (5,10)

La activación plaquetaria se caracteriza por la modificación de la forma plaquetaria, indispensable para la secreción y agregación de más plaquetas. La plaqueta toma una forma esférica, con prolongaciones (seudópodos) este cambio también prepara los granulos intracelulares para permitir la rápida liberación del contenido granular. (5,10)

Las plaquetas adheridas a la lesión vascular una vez activadas, liberan ADP y tromboxano A2 (TXA2), encargados de aumentar la adhesión y la activación de otras plaquetas cerca de ellas, principalmente por acción de receptores acoplados a proteínas G (RAPG). (5)

1.3.5 Agregación plaquetaria

Después de que se ha llevado a cabo la activación plaquetaria, diferentes mecanismos actúan para que esta activación se transmita a una cantidad mayor de plaquetas, es entonces que se produce lo que se conoce como agregación. (9)

Uno de estos factores principales es el Tromboxano A2 (TxA2), sintetizado en la plaqueta como resultado de la liberación de ácido araquidónico por la función de la fosfolipasa A217. (8)

El ácido araquidónico es el sustrato de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), esta es la encargada de producir las prostaglandinas: PGG2 y PGH2 como productos iniciales que más tarde se transformarán en TxA2 por la actividad de la enzima TxA2 sintasa. I

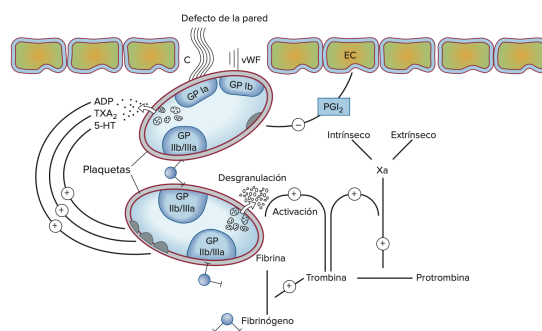


Figura 5: Formación de trombos en el sitio de la pared vascular dañada(36)

El TxA₂, además de favorecer la agregación de las plaquetas cercanas al sitio de liberación, contraerá las células del músculo liso del vaso sanguíneo.(8,9)

Es conocido que la inhibición de la COX-1 plaquetaria es el mecanismo de los fármacos antiagregantes plaquetarios, esto explica además la función antiagregante de los AINES.

1.4 Hemostasia secundaria.

La hemostasia secundaria o coagulación se define como el proceso fisiológico mediante el cual se obtiene fibrina gracias a la interacción entre las proteínas plasmáticas denominadas: factores de la coagulación, que en conjunto con el tapón plaquetario conforman: el coágulo Sanguíneo, que además de contener la pérdida de sangre, inicia el proceso de cicatrización y regeneración del vaso sanguíneo dañado. (12)

Para facilitar el entendimiento de este proceso fisiológico entre las décadas de 1960 y 1970 se propuso el modelo clásico de la Cascada de la Coagulación, que busca explicar este mecanismo de manera secuencial a través de dos procesos de iniciación conocidos como vía: intrínseca y extrínseca, además de un tercer proceso o vía común iniciada a través de la confluencia de ambas vías. (12)

Investigaciones contemporáneas demuestran que estas vías no operan de forma independiente; que el complejo formado por el Factor Tisular y Factor VII no sólo induce a el Factor X sino también a el Factor IX. igualmente se entiende que la hemostasia no sería posible sin plaquetas no solo por el hecho de la formación del trombo plaquetario, si no por la expresión del Factor Tisular de estas y de otras células que también lo expresan; la participación de sustancias procoagulantes y anticoagulantes, dejando clara la importancia de la participación del componente celular en el proceso de coagulación, por tal motivo la teoría de la coagulación actual es denominada "teoría celular". (14)

1.5 Factores de la coagulación.

En el mecanismo de la coagulación están involucradas proteínas circulantes en el plasma sanguíneo conocidas como factores de coagulación, las cuales fueron designadas con un número romano respecto al orden en que fueron descritas, sin tomar en cuenta su función en la secuencia de coagulación, otros factores como: la precalicreína (PK), los cininógenos de alto peso molecular (QAPM) y los fosfolípidos plaquetarios, no fueron contemplados en esta nomenclatura.(13)

La mayoría de los factores de la coagulación, se encuentran circulando en la sangre en forma inactiva (zimógenos) excepto el factor III (factor tisular, FT) que se expresa

sobre la superficie celular de monocitos, células endoteliales y fibroblastos. (8,13)
Cuando los factores de la coagulación son convertidos en enzimas activas por medio de la ruptura de sus uniones peptídicas (activación) es entonces que se agrega la letra “a”, después del número romano, indicando la forma activa. (4,13)

Los factores de la coagulación, son clasificados según sus características bioquímicas y su función dentro de la cascada de coagulación. (12,13)

1) Factores de Contacto:

Comprende los factores: XI, XII, PK y cininógenos de alto peso molecular QAPM. relacionados con la activación del FXII o Factor Hageman, por contacto con superficies de carga negativa, como el colágeno del subendotelio expuesto en una lesión vascular. (13)

La deficiencia de estos factores se puede diagnosticar por un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), su deficiencia se corelaciona el incremento de riesgo de trombosis, por su participación en el proceso fibrinólisis, al activar al plasminógeno (14,15)

2) Dependientes Vitamina K:

Los factores dependientes de vitamina k son: el factor II (protrombina), los factores VII, IX (Factor Christmas), X (factor de Stuart-Power) y las proteínas C, S y Z, estos comparten características bioquímicas y estructurales. (12)

La principal característica es que necesitan la carboxilación de ácido glutámico en el extremo amino terminal a través de la enzima glutamato-carboxilasa, dependiente de la vitamina K. (12) Además estas proteínas poseen en la región amino terminal un dominio conocido como “Dominio Gla” como resultado de la carboxilación , estos favorecen la formación de complejos enzimáticos por su unión a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria mediante iones calcio, para transformarse en proteínas con capacidad funcional o factores activados.(12,13)

Otra característica especial de estas proteínas es que son sintetizadas en el hígado y que todos sufren cambios post transcripcionales como la eliminación del propéptido señal y el proceso de carboxilación luego de su activación.(12)

Estos factores se encuentran alterados por deficiencia de vitamina K o de tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, estos factores son sintetizados, pero carecen de ácido γ -carboxiglutámico, por lo que no pueden actuar eficientemente en el proceso de coagulación.(8,12)

3) *Cofactores:*

Estos son: los QAPM, FV, FVIII, la trombomodulina y el Factor Tisular. Son parte de los complejos enzimáticos que no cuentan con actividad catalítica, pero actúan acelerando la velocidad de reacción de la enzima presente en el complejo, asegurando una eficiencia adecuada. (12)

4) *Cimógenos o Sustratos:*

Son proteínas que son sintetizadas como pro-enzimas, hasta ser activadas se convierten en proteasas (Rompen los enlaces peptídicos de las proteínas (11)). El FXIII y el fibrinógeno son dos excepciones, ya que el FXIII al ser activado se convierte en una transglutaminasa (enzimas capaces de unir proteínas) plasmática, el FXIIIa, que cataliza la reacción de entrecruzamiento de la fibrina; y el fibrinógeno que por acción de la trombina es transformado en fibrina, una proteína sin función catalítica (12).

5) *Inhibidores:*

Los factores dentro de esta clasificación se asocian a una familia de proteínas denominadas: inhibidores de proteasas de serina, que participan además en la regulación de otros procesos como: la angiogénesis, fibrinólisis e inflamación, entre otros. (12)

Uno de los más representativos es la antitrombina III (ATIII), que junto con el heparán sulfato inhiben a la trombina, a la calcicreína y a los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, XII. Igualmente el cofactor II de la heparina es otra proteasa, que inhibe a la trombina en presencia de heparán sulfato. (12)

La proteasa inhibidor del componente C1 del complemento también conocido como inhibidor de la proteína C, es una serpina o proteasa que inhibe a la trombina, la proteína Ca, la calcicreína, los factores XIa y XIIa, y al componente C1 del complemento, de donde proviene su nombre. (12)

Finalmente, el inhibidor de proteasas dependiente de la proteína Z (ZPI), inhibe al FXa en presencia de la proteína Z, fosfolípidos y calcio. El ZPI también inhibe al FXIa en ausencia de cofactores. (12)

También existen otros importantes inhibidores de la coagulación que no pertenecen al grupo de las serpinas, como el inhibidor tipo "KUNITZ" denominado Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), por las siglas de su nombre en inglés *Tisular Factor Pathway Inhibitor*, que inhibe al FXa en presencia de la Proteína S y al complejo FXa/FT/FVIIa. Así como el sistema formado por la Proteína C/Trombomodulina/Trombina, que inhibe por proteólisis a los factores Va y VIIIa. (12)

Nombre	PM (kDa)	Concentración Plasmática (mg/dL)	Tiempo de vida media (horas)	Función
Factores de contacto				
Factor XI	160	0,4-0,6	45-80	En su forma activada es el activador intrínseco del FXI
Factor XII	80	1,5-4,5	50-70	Iniciador de la vía intrínseca
Precalicerina	85	1,5-4,5	36	Precursor de la Calicerina
Quinínogenos de alto peso molecular (QAPM)	120	8 - 9	144-156	Cofactores en la activación de Precalicerina, FXI y FXII
Factores dependientes de vitamina K				
Factor II	72	10-12	60-72	Precursor inactivo de la trombina
Factor VII	48-50	0,05-0,06	4-6	Junto al Factor Tisular inicia la vía extrínseca
Factor IX	55-57	0,4-0,5	18-25	En su forma activa es la enzima del complejo tenasa intrínseco
Factor X	58,9	0,7-1,2	24-40	En su forma activa es la enzima del complejo protrombinasa.
	(kDa)	(mg/dL)	(horas)	
Proteína C	62	0,39-0,59	8-14	En su forma activa inactiva al FVa y FVIIIa
Proteína S	69	2,5	40-60	Cofactor de la PCa
Proteína Z	62	0,22	60	Incrementa la inhibición del FXa por el Inhibidor de la Proteína Z
Cofactores				
Factor V	330	0,4-1,4	12-36	Cofactor del complejo protrombinasa
Factor VIII	330	0,5-1	8 - 12	Cofactor del complejo tenasa intrínseco
Trombomodulina	74	0		Cofactor de la trombina
Factor Tisular	35-46	0		Inicia la vía extrínseca al unirse al FVIIa
Cimógenos o Sustratos				
Fibrinógeno	340	200-400	90	Precursor de la fibrina
Factor XIII	320	1-2	168-288	Transaminasa que entrecruza la fibrina
Inhibidores				
Antitrombina III	58	15-20	68	Serpina que inhibe a la trombina y a los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa y calicerina.
Cofactor II de la heparina	66,5	6,1-8,2	60	Serpina que inhibe a trombina
Inhibidor de la Proteína C	57	0,5	23,4	Serpina que inhibe PCa, trombina, calicerina, FXIa, FXIIa y al componente C1
Inhibidor de la proteína Z	72	0,1-0,16		Serpina que inhibe FXa y FXIa

Cuadro 2: Principales características bioquímicas de los factores de coagulación. (12)

1.6 Vía Intrínseca.

La vía intrínseca empieza inmediatamente después al traumatismo del vaso sanguíneo, con la exposición de la sangre al colágeno subendotelial de la pared vascular dañada generando la activación del factor XII y la liberación de los fosfolípidos de membrana de las plaquetas. (1)

Activación del factor XII: Se da por el contacto con el colágeno expuesto, este cambia su una configuración molecular para convertirse en una enzima proteolítica (factor XII activado). Simultáneamente, la adherencia de las plaquetas genera la liberación de fosfolípidos plaquetarios que contienen factor plaquetario 3, una lipoproteína llamada que participa en la activación del factor X de coagulación. (1)

Activación del factor XI: El factor XII activado actúa sobre el factor XI activándolo, lo que constituye el segundo paso de la vía intrínseca. Esta reacción precisa la presencia de cininógeno de APM (alto peso molecular) y se acelera con presencia pre-caliceína.(1)

Activación del factor IX mediante el factor XI activado. El factor XI activado actúa después sobre el factor IX para activarlo.(1)

Activación del factor X: función del factor VIII. El factor IX activado actuando junto al factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 de las plaquetas traumatizadas activa al factor X. (1)

Acción del factor X activado: Para formar el activador de la protrombina: función del factor V. Este paso en la vía intrínseca es el mismo que el último paso en la vía extrínseca. Es decir, el factor X activado se combina con el factor V y la plaqueta o los fosfolípidos del tejido para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina inicia a su vez en algunos segundos la división de la protrombina para formar la trombina, poniendo de ese modo en funcionamiento el proceso final de la coagulación.(1)

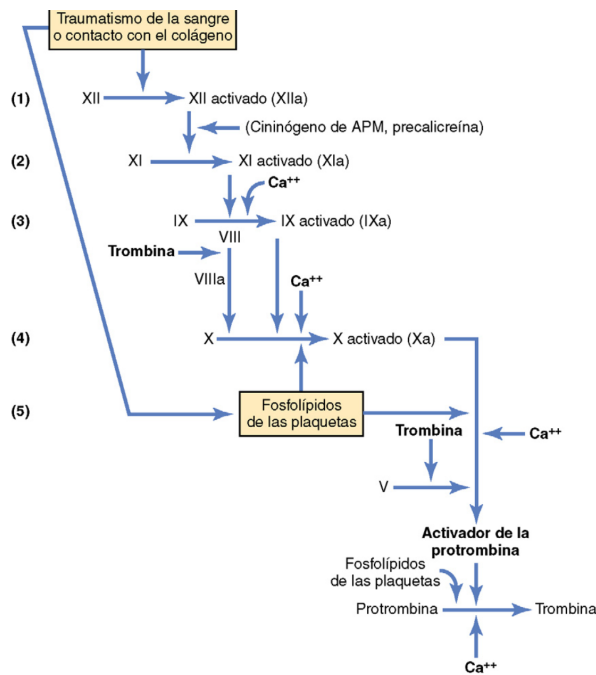


Figura 6: Vía intrínseca de la coagulación GUYTON Y HALL (1)

1.7 Vía Extrínseca.

La vía extrínseca empieza inmediatamente al traumatismo en la pared vascular o de los tejidos extravasculares que entran en contacto con la sangre y la participación de la capa subendotelial del vaso. (1)

Liberación del factor tisular.

El tejido traumatizado libera un complejo de varios factores conocido como *factor tisular* o *tromboplastina tisular*. Este factor está compuesto por *fosfolípidos* de las membranas del tejido más un *complejo lipoproteico* que funciona principalmente como una *enzima proteolítica*. (1)

Activación del factor X:

Con la participación del factor VII y del factor tisular. El complejo lipoproteico del factor tisular forma complejos con el factor VII y, que en presencia de iones calcio, ejerce una acción enzimática sobre el factor X para formar el *factor X activado* (Xa). (1)

Efecto de FXa sobre la formación del activador de la protrombina:

El factor X activado se combina rápidamente con los fosfolípidos tisulares que son parte de los factores tisulares o con fosfolípidos adicionales liberados por las plaquetas y también con el factor V para formar el complejo llamado *activador de la protrombina*. En unos pocos segundos, en presencia de iones calcio (Ca⁺⁺), esto divide la protrombina para formar la trombina, y tiene lugar el proceso de coagulación. (1)

Al principio, el factor V presente en el complejo activador de la protrombina está inactivo, pero una vez que empieza la coagulación y empieza a formarse la trombina, la acción proteolítica de la trombina activa al factor V. Este se vuelve entonces un acelerador fuerte adicional de la activación de la protrombina. Así, en el complejo activador de la protrombina final, el factor X activado es la proteasa real que escinde la protrombina para formar la trombina; el factor V activado acelera mucho esta actividad de proteasa, y los fosfolípidos de la plaqueta actúan como un vehículo que acelera más el proceso. Hay que destacar especialmente el efecto de *retroalimentación positiva* de la trombina, que actúa mediante el factor V para acelerar todo el proceso una vez que empieza. (1)

Una diferencia importante entre las vías extrínseca e intrínseca es que *la vía extrínseca* puede ser de naturaleza explosiva; una vez iniciada, su velocidad hasta la formación del coágulo está limitada sólo por la cantidad de factor tisular liberado por los tejidos traumatizados y por la cantidad de factores X, VII y V presentes en la sangre. En un traumatismo tisular grave, la coagulación puede tener lugar en un mínimo de 15s. La vía intrínseca es mucho más lenta en su proceder, y necesita

generalmente de 1 a 6min para llevar a cabo la coagulación.

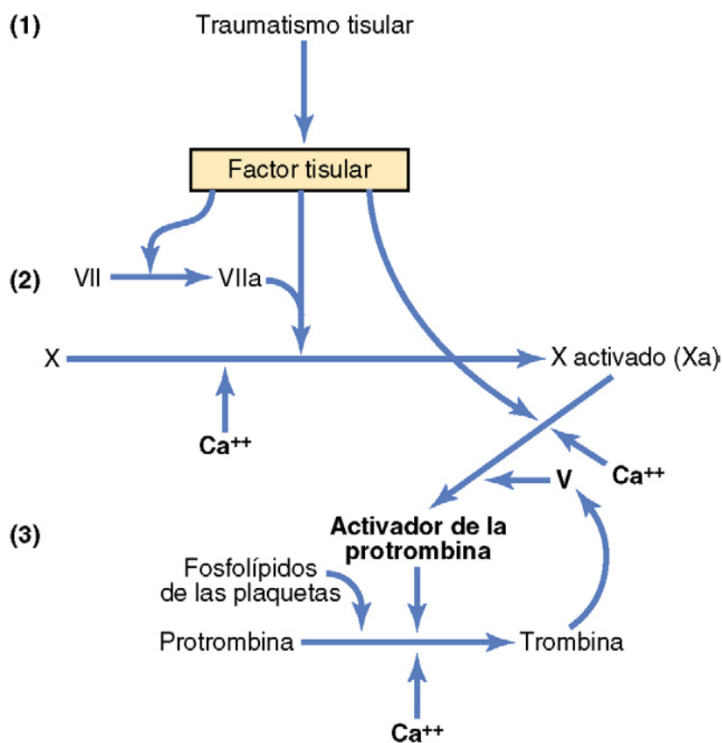


Figura 7: Vía extrínseca de la coagulación GUYTON Y HALL (1)

1.8Vía Común.

La vía común inicia en la convergencia de ambas vías, en el momento de la activación del el factor X, termina con la conversión de fibrinógeno en fibrina, y la estabilización del coágulo. (1,15)

El factor Xa activa a la **protrombina** (factor II) hacia **trombina** (factor IIa) que convierte el fibrinógeno en fibrina este proceso ocurre en una superficie de membrana y requiere de un **complejo de protrombinasa**, que consta de iones Ca^{2+} , factor Va, factor Xa y protrombina. (1,15)

La unión del complejo de protrombinasa y tenasa ocurren sobre la superficie de membrana de las plaquetas activadas para exponer **fosfatidil- serina**, que en circunstancias normales está dentro de la membrana plasmática de plaquetas en reposo. (1,15)

En el momento de unión al complejo de factores Va y Xa sobre la membrana plaquetaria, el factor Xa divide la protrombina en dos sitios para generar la molécula de trombina de dos cadenas, activa, que se libera desde la superficie plaquetaria. (1,15)

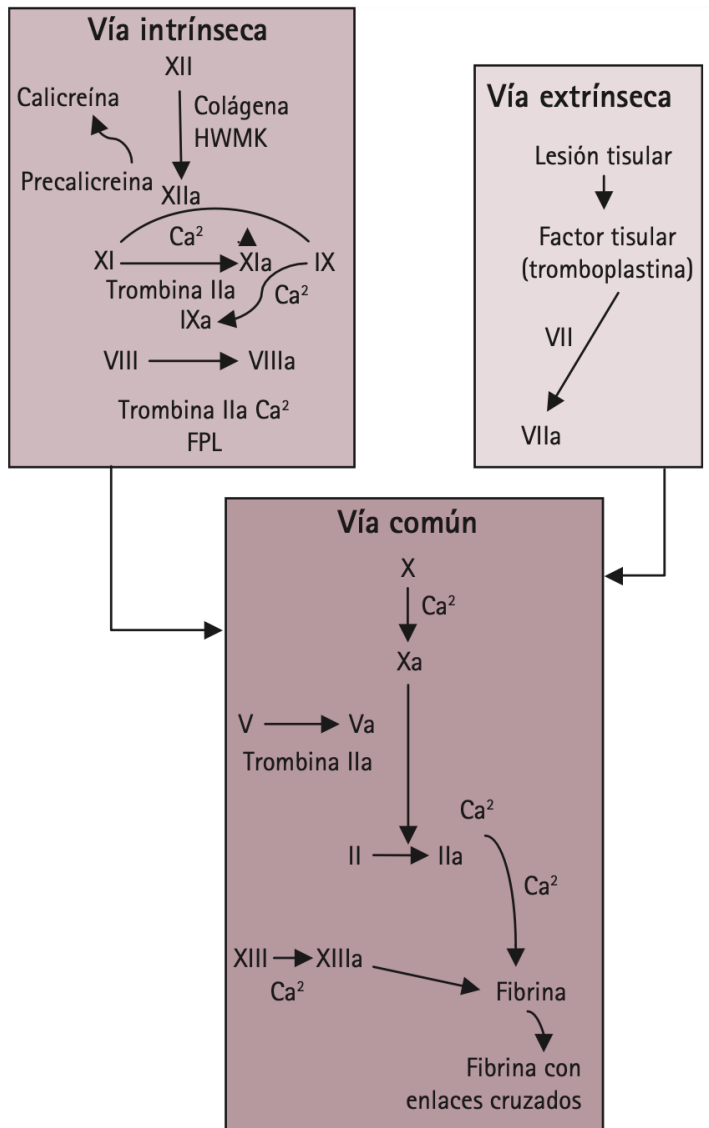


Figura 8: Convergencia de ambas vías en la vía común (27)

1.9 Teoría actual (celular).

La teoría clásica de la coagulación, fue propuesto hace más de 40 años, se basa en la separación de las fases celular y humoral de la coagulación. precisa que la coagulación es el resultado de la activación secuencial de los factores de coagulación en dos vías independientes: intrínseca y extrínseca. (14,16)

Las investigaciones posteriores proponen una nueva teoría celular de la coagulación, reemplazando la propuesta tradicional de la activación secuencial, enfatizando en la interacción de las células como directrices del proceso hemostático, divididas en en tres fases simultáneas: (14,16)

1. Iniciación
2. Amplificación
3. Propagación

Este modelo celular identifica a la membrana celular de fibroblastos, monocitos, neutrófilos y principalmente de las plaquetas como la parte encargada de expresar FT, enfatizando además la interacción entre los factores de la coagulación con los receptores celulares, considerando un proceso simultaneo de sus fases. (14,16)

1.9.2 Iniciación

Esta fase inicia cuando la vasculatura es dañada y por consiguiente hay contacto de las células endoteliales, las células musculares lisas, los fibroblastos, monocitos, células mononucleares que se encuentra fuera del sistema vascular con el flujo sanguíneo, lo que provoca la liberación de factor tisular (FT). El FT se une con el factor VII que circula en la sangre mayormente como molécula inactiva y sus funciones a concentraciones fisiológicas, son practicamente nulas en ausencia de su cofactor, formando así el complejo FT/FVIIa cuya función es activar directamente al factor X e indirectamente al FIX, lo que permite que el FXa se una al FVa para formar un complejo protrombinasa en las superficies fosfolipídicas de células productoras de FT que convierte la protrombina (FII) en trombina en cantidades no suficientes para la formación de fibrina, pero suficiente para atraer mas plaquetas y activar a los factores V, VIII y XI. (14,16)

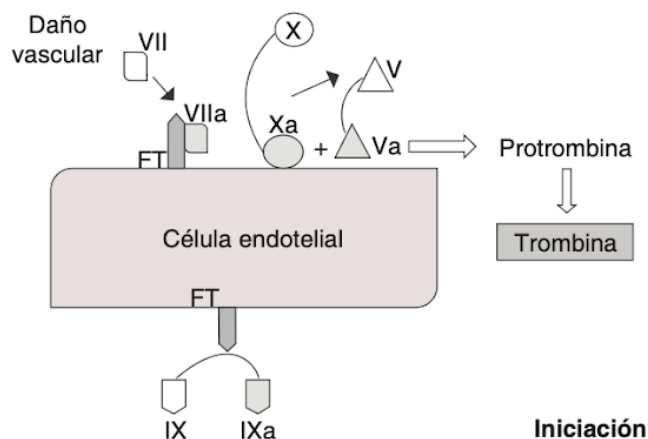


Figura 9: Iniciación de la coagulación teoría celular. (14)

1.9.3 Amplificación

Aunque la cantidad de trombina es insuficiente para la formación de un coágulo, esta pequeña cantidad producida por la vía VIIa/FT, durante la fase de iniciación, es esencial para amplificar el proceso. ya que activa las plaquetas adheridas al colágeno subendotelial por un receptor específico (GP Ia /IIa) y el factor de Von Willebrand, formando uniones entre las fibras de colágeno y las plaquetas que liberan su contenido granular formando un tapón en el vaso dañado; la activación de las plaquetas conlleva al cambio de polaridad de los fosfolípidos para permitir su interacción con los factores de la coagulación. (14,16)

La trombina activa el FV, amplificando la actividad protrombinasa y activando FVIII, el cual actúa como cofactor del FIXa para mantener la generación del FXa, de igual forma la trombina activa al FXI. La plaqueta presenta en estos momentos factores activados además del factor de Von Willebrand en su superficie. En esta fase se lleva a cabo la activación de los anticoagulantes naturales: TFPI (inhibidor del complejo TF/FVIIa), antitrombina y proteína C, importantes en la regulación procoagulante. (14,16)

Finalmente el complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de factor X; parte de este complejo se une a la célula portadora de FT y hacerla resistente a los efectos de anticoagulantes naturales. (14,16)

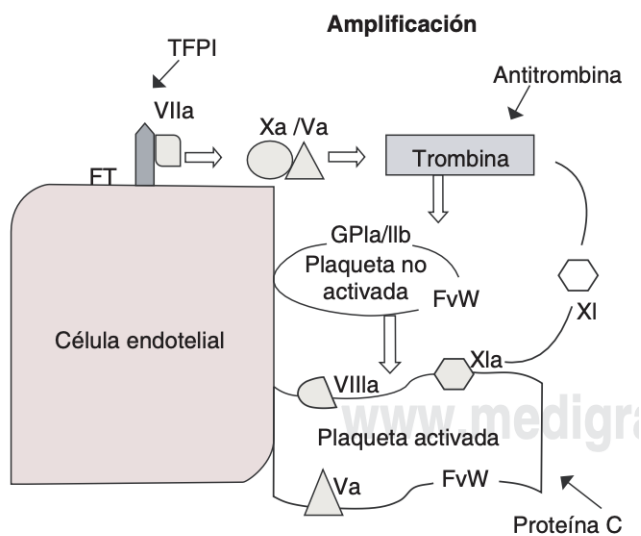


Figura 10: Amplificación de la coagulación, teoría celular. (14)

1.9.4 Propagación

La fase de propagación genera que se modifique la localización de los procesos de generación de trombina, de la células portadora de factor tisular a la plaqueta activada. La presencia de fosfolípidos en la membrana plaquetaria activada favorece el anclaje del complejo IXa/VIIIa y potencia sus acciones en 1×10^8 . Es entonces que grandes cantidades de trombina son producidas durante esta fase, resultando en la ruptura proteolítica del fibrinógeno y la formación de monómeros de fibrina que se polimerizan para consolidar el coágulo. La trombina a su vez activa al factor XIII y al IFAT con efectos positivos adicionales en la estabilidad del coágulo y en la resistencia a los efectos de la plasmina. (13,14,16).

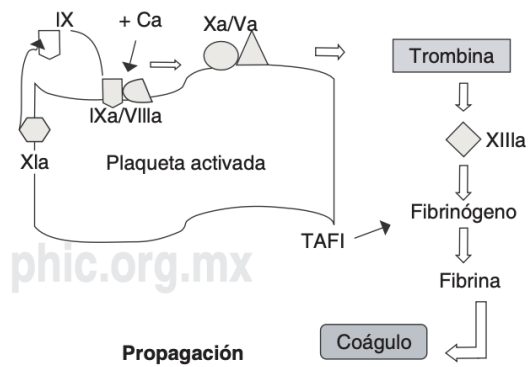


Figura 11: Propagación de la coagulación, teoría celular. (14)

1.9.5 Malla de Fibrina

La malla de fibrina es esencial para la estabilidad del coágulo sanguíneo o tapón plaquetario. La formación de fibrina depende de la de la trombina para liberar los fibrinopéptidos A y B de la molécula del fibrinógeno e inducir la formación del polímero de fibrina, el cual se estabiliza por el FXIII activado por la trombina.

El FXIII es activado por la trombina en presencia del fibrinógeno, que sirve de cofactor, y de iones de calcio. El FXIIIa actúa como una transglutaminasa al inducir la formación de enlaces covalentes entre: las cadenas α de moléculas de fibrina adyacentes formando los polímeros α ; entre las cadenas γ formando los dímeros γ ; y entre las cadenas α y γ formando los heteropolímeros α/γ , lo que origina una estructura de fibrina estable y resistente a la lisis prematura por la plasmina.(1,12,14,15)

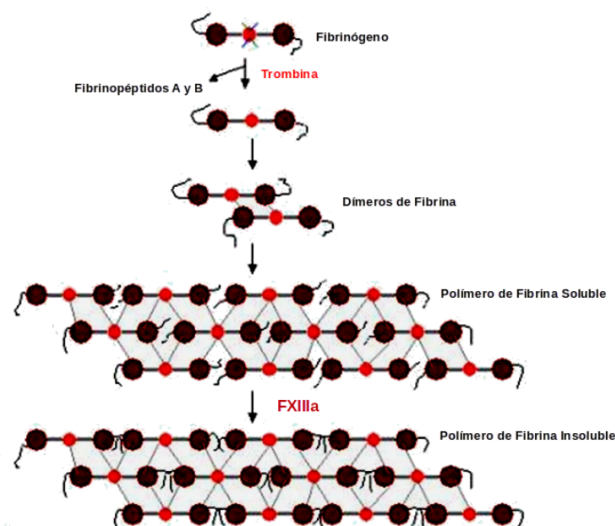


Figura 12: formación de la malla de fibrina. (12)

1.10 Fibrinólisis.

La fibrinólisis es el proceso que ocurre posteriormente a la formación de un coágulo, durante la coagulación se atrapa una gran cantidad de plasminógeno en todo el coágulo junto a otras proteínas del plasma. Este no es capaz de convertirse en plasmina ni a lisar el coágulo si no es activada. El endotelio vascular libera: *activador del plasminógeno tisular (t-PA)* y la urokinasa activadora del plasminógeno (uPA) que con el paso de algunos días, después de que el coágulo haya cumplido su función (detener la hemorragia), transforma el plasminógeno en plasmina, que eliminara el coágulo de sangre. este mecanismo también actúa en vasos sanguíneos de poco calibre que se han ocluido totalmente por coágulo, desocluyendo su luz.

La regulación de la coagulación también está medida por sustancias anticoagulantes naturales, como la antitrombina III que inhibe la actividad de la trombina y otras enzimas de tipo proteasas como las proteínas C y S (dependientes de vitamina K), las cuales inactivan a los factores Va y VIIIa así como los productos de degradación de la fibrina.

La actividad del sistema fibrinolítico también puede verse alterada aumenta en áreas de inflamación crónica como la ocasionada en la enfermedad periodontal, y por sustancias producidas por estreptococos.

Por tanto es necesario que exista un equilibrio entre el sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico, que prevenga eventos hemorrágicos y tromboticos.(1,14,16)

Capítulo II: Condiciones médicas que precisan el uso de anticoagulantes.

2.1. Condiciones médicas que precisan el uso de anticoagulantes

Las indicaciones de la terapia anticoagulante corresponden a diferentes tipos de trastornos de la hemostasia, los cuales pueden estar asociados a enfermedades sistémicas o a la presencia de anticuerpos inhibitorios de los factores de coagulación, predisponiendo a una alta probabilidad de la aparición de trombos sin la presencia de un daño tisular externo. (8,17)

La *trombosis* es la activación de la coagulación de la sangre en vasos sin daño o la oclusión trombotica de un vaso después de una lesión relativamente leve.

2.2 Trombosis

La trombosis es la obstrucción del flujo sanguíneo en alguna arteria o vena por la formación anormal de un trombo (ausencia de daño vascular), Si se trata de una arteria, la obstrucción genera isquemia en el tejido irrigado que puede convertirse en necrosis (infarto) y si es de tipo venosa provoca la obstrucción en el flujo de retorno capaz de provocar la muerte por interferir con la función pulmonar.(17)

Las trombosis venosas son tratadas y prevenidas con agentes que inhiben la iniciación o amplificación de la coagulación, mientras que los eventos tromboticos de tipo arterial son tratadas o prevenidas con fármacos que inhiben la agregación plaquetaria. (18)

Los tres factores asociados a la formación de un trombo han sido descritos en la Tríada de Virchow desde 1856:

1. La lesión endotelial

Es el factor más común y puede causar de forma independiente trombosis (endocarditis o placa aterosclerótica ulcerada). La lesión puede generarse por estrés hemodinámico (hipertensión o flujo turbulento), endotoxinas, radiación ó elementos nocivos (homocistinuria, hipercolesterolemia o consumo de tabaco). La trombosis se debe a la exposición de la matriz extra celular subendotelial, al aumento de la adhesión plaquetaria o a la producción elevada de procoagulantes (factor tisular, inhibidor del activador del plasminógeno PAI), ó a una reducción de la actividad anticoagulante (PGI₂, trombomodulina, t-PA).

2. Alteraciones del flujo sanguíneo normal . El flujo normal de sangre se da de tal forma que los elementos celulares fluyen por el centro en la luz vascular, separados del endotelio por una zona de plasma. las alteraciones como La estasis (descenso en la velocidad del flujo o estancamiento de la sangre y la turbulencia (formación de corrientes en forma de remolinos con "bolsas locales de estasis"):

- Impiden la dilución de los factores de la coagulación activados por la sangre fluyendo.
- Rompen el flujo laminar y ponen las plaquetas en contacto con el endotelio.
- Retrasan la entrada de inhibidores de la coagulación.

La estasis causa trombosis en la circulación venosa y las cámaras cardíacas; aneurismas arteriales mientras que la turbulencia es causa de trombosis en la circulación arterial por lesión endotelial. (17)

3. La hipercoagulabilidad

Se define como: cualquier alteración en las vías de la coagulación que predispone a la trombosis. Contribuye con menor frecuencia a la trombosis, pero es fundamental en ciertos trastornos. (17)

Estados de hipercoagulabilidad hereditarios:

- Las mutaciones del gen del factor V son las más frecuentes; del 2 al 15% de los sujetos de raza blanca (y el 60% de aquellos con trombosis venosa profunda recurrente) son portadores de la también conocida como

mutación de Leiden, lo que hace al factor V resistente a la inactivación por la proteína C.

- Un cambio aislado en un nucleótido (G20210A) en la región 3' no traducida del gen de la protrombinaprotrombina (presente en el 1-2% de la población) induce concentraciones de protrombina altas y triplica el riesgo de trombosis venosa.
- Los déficits de antitrombina III o de proteínas C o S también suelen presentarse con trombosis venosa y tromboembolia recurrente. (17)

Estados de hipercoagulabilidad adquiridos:

- Los anticonceptivos orales o el estado hiperestrogénico del embarazo pueden causar hipercoagulabilidad por un aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y una menor síntesis de antitrombina III.
- Ciertas neoplasias malignas pueden liberar sustancias procoagulantes.
- El *síndrome de trombocitopenia inducida por heparina*: se produce cuando los productos con heparina inducen anticuerpos circulantes que activan las plaquetas y dañan las Células Endoteliales.
- El *síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos*: ocurre en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos aniónicos; estos activan plaquetas e interfieren en la actividad de la proteína C. (17)

TABLA 4-2 Estados de hipercoagulabilidad
Primarios (genéticos)
Frecuentes
Mutación del factor V (sustitución de Arg por Glu en el residuo de aminoácido 506 que provoca resistencia a la proteína C activada; factor V de Leiden)
Mutación de la protrombina (variante de secuencia no codificante G20210A que causa un aumento de la concentración de protrombina)
Aumento de las concentraciones de factores VIII, IX, XI o fibrinógeno (herencia desconocida)
Infrecuentes
Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Excepcionales
Defectos de la fibrinólisis
Homocistinuria homocigótica (deficiencia de cistationina β-sintetasa)
Secundarios (adquiridos)
Alto riesgo de trombosis
Reposo en cama o inmovilización prolongados
Infarto de miocardio
Fibrilación auricular
Lesiones tisulares (cirugía, fracturas, quemaduras)
Cáncer
Válvulas cardíacas protésicas
Coagulación intravascular diseminada
Trombocitopenia inducida por heparina
Síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos
Menor riesgo de trombosis
Miocardopatía
Síndrome nefrótico
Estados hiperestrogénicos (gestación y posparto)
Uso de anticonceptivos orales
Drepanocitosis
Tabaquismo

Tabla IV. Factores de riesgo de trombosis
Factores hereditarios
Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Mutación del factor V de Leiden
Mutación del gen de la protrombina
Factores adquiridos
Aterosclerosis
Neoplasias
Embarazo y posparto
Poscirugía
Síndrome nefrótico
Síndrome antifosfolípido
Enfermedades mieloproliferativas
Inmovilización
Obesidad
Hiperlipemia
Diabetes mellitus
Edad avanzada
Prótesis mecánicas valvulares y vasculares artificiales
Fibrilación auricular
IAM extenso
Síndromes de hiperviscosidad: policitemia, leucemia, gammapatía monoclonal
Púrpura trombótica trombocitopénica
Estrógenos, anticonceptivos orales
Trombocitopenia grave inducida por heparina

Cuadro 3: Estados de Hipercoagulabilidad. (17) Cuadro 4: Factores de Riesgo de trombosis. (26)

2.3 Trastornos hereditarios

Las principales alteraciones de la hemostasia causantes del aumento en el riesgo trombótico son las trombofilias congénitas por déficit de anticoagulantes fisiológicos: Proteína C (PC) y Proteína S (PS) o Antitrombina III (AT), Factor V de Leiden y resistencia a la proteína C activada. (19)

La característica principal de estos déficits hereditarios es que ocasionan eventos tromboticos venosos y en menor medida arteriales en sitios anatómicos poco usuales como: miembros superiores, en personas jóvenes (antes de 45 años) sin factores de riesgo asociados que pueden generar este padecimiento. (19).

El tratamiento se basa en anticoagulación, en un lapso de tiempo desde: 3 a 6 meses, con anticoagulantes antagonistas de vitamina K (AVK). (18,19)

2.3.2 Déficit proteínico C

La deficiencia de proteína C, cuya función es inhibir los cofactores de la coagulación: factores VIII y V es una alteración de tipo autosómica dominante, tiene su manifestación en la edad adulta.

El déficit de proteína C ocasiona aproximadamente el 5% de los eventos de hipercoagulabilidad y trombosis venosa, también se asocia con un 50% mayor de posibilidad de tener una trombosis antes de la tercera y cuarta década de la vida. (18, 19)

En la población Mexicana tiene un prevalencia de 0.14 a 0.5%, incrementa el riesgo de trombosis venosa 7.5 veces más para un evento primario y 2.9 veces para trombosis recurrente. (19)

2.3.3 Déficit proteínico S

El déficit de proteína S puede ser hereditario o adquirido. El hereditario se presenta en muy pocos individuos, y es la causa entre 1,5-7% de trombosis venosa profunda. su manifestación se da a partir de los 50 años de edad, se calcula que los individuos mayores de 71 años que presentan esta condición habrán sufrido trombosis alguna vez y es más frecuente la alteración adquirida que la congénita, El déficit adquirido puede ser ocasionado de enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, anemia falciforme, déficit de vitamina K, embarazo, consumo de anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, Lupus Eritematoso Sistémico y administración de L-asparaginasa.(18,19)

Esta alteración se clasifica en:

- Tipo 1: producción de una cantidad insuficiente (cuantitativa)

- Tipo 2: Producción de proteína S incapaz de realizar su función adecuadamente (déficit funcional).
- Tipo 3: deficiencia en la fracción libre de proteína S. (19)

2.3.4 Déficit de antitrombina III

Ocasionado por la falta de antitrombina III anticoagulante endógeno, sintetizado en el hígado, Es una enfermedad de tipo autosómica dominante. Todas las trombosis relacionadas con esta enfermedad descritas en la literatura son de tipo venoso. No existen reportes de casos de trombosis arterial asociada a esta deficiencia. (19)

Esta alteración es clasificada en dos tipos:

- Tipo 1: Deficiencia en la cantidad cantidad de antitrombina producida
- Tipo 2: Deficiencia en el funcionamiento de la antitrombina, por mutación en centro reactivo (sitio activo de la trombina), en el sitio donde se une a la heparina. (19)

Los pacientes afectados desarrollan eventos tromboticos antes de los 25 años. Es la alteración con la probabilidad más elevada de desarrollar trombosis en individuos afectados. se han reportado cifras inferiores al 1% de fenómenos trombóticos ocasionados por este déficit. (18,19)

2.3.5Factor V de Leiden y resistencia a la proteína C activada

El factor V de Leiden es producto de la mutación que sustituye a la arginina por glutámina en el punto de ruptura proteolítica del FV activo por la proteína C activada. esto conlleva a generar un FVa más resistente a la inactivación por acción de la proteína C activada, el tiempo de tromboplastina parcial activado de un portador de la mutación no se prolonga con la adición de proteína C activada, lo que se denomina resistencia a la proteína C12. (19)

Se considera una trombofilia con bajo riesgo de generar un evento trombótico, 90% de los individuos que la presentan nunca se verán afectados por trombosis, en México es poco frecuente, solo el 1% de la población general lo presentea y padecerlo solo incrementa el riesgo de eventos tromboticos entre dos y tres por ciento. (19)

2.4 Transtornos adquiridos

Estos padecimientos se desarrollan gracias a la presencia de hábitos nocivos de alimentación, falta de actividad física, consumo de tabaco, diabetes, hipertensión entre otros.

2.4.2 Hiperhomocisteinemia

La homocisteína (Hci) es un aminoácido el cual a través de reacciones enzimáticas se involucra en la proliferación celular, síntesis proteica, síntesis de RNA y otras sustancias a nivel celular. el incremento de los niveles plasmáticos de homocisteína, por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$ se denomina: hiperhomocisteinemia, tiene influencia en la formación de trombos, anomalías en la proliferación celular, el incremento del estrés oxidativo y en la apoptosis celular. (20)

Aunque su papel como factor de riesgo en eventos trombóticos es objeto de discusión y controversia, la hiperhomocisteinemia provoca disfunción del endotelio vascular, generando interacciones con activadores e inhibidores de los sistemas de coagulación, sistema fibrinolítico, proteínas de la matriz celular vascular y con factores de crecimiento del endotelio. Puede ser resultado de factores adquiridos o genéticos, en su mayoría los individuos que presentan un aumento de esta no presentan ninguna variación genética, pero si presentan un deterioro del metabolismo asociado a una insuficiente ingesta de ácido fólico y vitaminas B6 o B12. (20)

2.4.3 Síndrome antifosfolípídico

Dentro de las trombofilias adquiridas, el síndrome antifosfolípido (SAF) es el más frecuente con el 28% de los casos. antiguamente era conocido como síndrome de Hughes. Se caracteriza por manifestaciones trombóticas, aumento de la morbilidad en el embarazo, pérdidas fetales recurrentes y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL). (21)

Generalmente se asocia a otras patologías como: lupus eritematoso sistémico, otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, vasculitis, enfermedad de Crohn), infecciosas (sífilis, Lyme, VIH, VHC, CMV, parvovirus B19, adenovirus, etcétera), neoplasias [sólidas (pulmón, colon, cérvix) o hematológicas (leucemias linfoides y mieloides, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, etcétera)] y uso de drogas (hidralazina, procainamida, quinina, fenitoína, interferón). (21)

Si se presenta de forma aislada se denomina síndrome antifosfolípido primario. Cuando está asociado a la presencia de otra enfermedad es denominado secundario.

Afecta el flujo sanguíneo arterial y venoso, los sitios anatómicos más afectados son las venas profundas de los miembros pélvicos (trombosis venosa profunda, 38.9%, tromboflebitis superficial, 11.7%), la circulación arterial cerebral (enfermedad vascular cerebral, 19.8%) y vasos pulmonares (embolia pulmonar, 14.1%), aunque cualquier órgano puede ser vulnerable. (21)

2.5 Coagulación intravascular diseminada

Este trastorno adquirido, es etiología múltiple, con manifestaciones clínicas y consecuencias potencialmente mortales. Es un proceso patológico resultado de enfermedades subyacentes, caracterizado por la activación generalizada del

proceso coagulación, como consecuencia clínica la formación de trombos de fibrina en la microcirculación, ocluyendo los vasos pequeños, lo que conlleva a trastornos hemodinámicos, isquemia, necrosis tisular, e incluso falla orgánica múltiple. (22)

Este padecimiento es resultado de activación masiva de la coagulación que sobrepasa a los mecanismos fisiológicos de regulación, produciendo coágulos de fibrina, en la circulación cerebral, renal, pulmonar, intestinal, hepática y cutánea, que interfieren con el flujo sanguíneo, provocan isquemia periférica, daño orgánico múltiple y eventualmente la muerte. (23)

La causa más frecuente de activación del mecanismo de la coagulación es la infección, es un proceso que se observa independientemente del microorganismo infectante, Gram negativo o Gram positivo, otras de las causas son: traumatismos, malformaciones vasculares, neoplasias, leucemia, falla hepática y embarazo principalmente. (22,23)

2.6 Trombosis venosa y embolia pulmonar.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se ocasiona por la formación de trombos en las venas de gran y mediano calibre, el 50% de los casos tiene origen en los miembros inferiores. El trombo puede desprenderse (émbolo) y desplazarse por el sistema venoso hasta llegar a la vena cava inferior, posteriormente a las cavidades cardíacas derechas, a la arteria pulmonar y pasar por los segmentos pulmonares dando como resultado una tromboembolia pulmonar (TEP), que puede ser mortal, es entonces que el tromboembolismo pulmonar es una complicación de la trombosis venosa profunda. La TEP es un padecimiento que frecuentemente se da de manera silenciosa (no presenta síntomas), por ello el 50% o más de los casos no se diagnostica, tiene una elevada mortalidad que oscila entre 20 y 50% de los casos, aunque cuenta con un diagnóstico certero puede ser menor al 10%.

Aproximadamente en el 80% de los pacientes con embolismo pulmonar, presentan evidencia de trombosis venosa en los miembros inferiores. El embolismo pulmonar ocurre en más del 50% de los pacientes con trombosis venosa profunda. (24,25)

Los factores predisponentes son: (17,24)

- Edad avanzada
- reposo en cama o inmovilización,
- Los traumatismos
- Intervenciones quirúrgicas (reducción de la actividad física)
- Quemaduras (dañan los vasos, liberación de sustancias procoagulantes de los tejidos afectados).
- Liberación de procoagulantes asociada a tumores (*tromboflebitis migratoria* o *síndrome de Trousseau*).

La terapéutica va dirigida hacia evitar que el trombo progrese, aumente el riesgo de ruptura y con ello la formación de un émbolo que pueda generar tromboembolia pulmonar, disminuir la recurrencia. (24)

2.6.2 Síndrome post-trombótico

Se trata de la aparición de un evento trombótico venoso profundo a raíz de los daños ocasionados por el evento primario en el tejido vascular en combinación con factores predisponentes. Se calcula que hasta el 75 % de los pacientes con Trombosis Venosa Profunda va a desarrollar Síndrome Post Trombotico, entre el 5 y el 10 % presentará complicaciones úlcerales de difícil tratamiento y efecto negativo en la calidad de vida del paciente. Este síndrome puede aparecer semanas o meses después del evento trombotico primario. La previa oclusión de la vena y el consecuente daño en el tejido vascular generan dificultad en el retorno venoso, ocasionando síntomas característicos del padecimiento tales como: aumento de volumen en el miembro afectado, endurecimiento, eritema, dolor y en algunos casos, la formación de una úlcera dolorosa de difícil cicatrización característica denominada: dermatitis ocre. (24)

Tiene predisposición de aparecer en adultos mayores y pacientes obesos. actualmente es complicado diferenciar si es un evento secundario SPT o se trata de un evento primario nuevo. (24)

La profilaxis en la enfermedad primaria o secundaria de la Trombosis venosa profunda disminuye la incidencia del eventos embólicos, el uso diario de medias compresivas por lo menos dos años luego de presentar trombosis, la realización de ejercicio, y evitar mantener los miembros pélvicos en descenso.(24)

2.7 Trombosis arterial

La trombosis arterial es la obstrucción del flujo sanguíneo arterial por la formación de trombos y desprendimiento de estos (émbolos), ocasionando isquemia y necrosis del tejido irrigado, el principal responsable de este evento es el trombo plaquetario. Aunque también pueden originarse por infecciones (trombos sépticos), la circulación de células cancerosas (trombos tumorales) e incluso por adipocitos (émbolos grasos).

Con la aparición y crecimiento del trombo las paredes arteriales estas se ven ocluidas reduciendo el flujo de sangre y consecuentemente disminuyendo el aporte sanguíneo que llega al órgano irrigado, produciendo isquemia. Si esto continúa el trombo crecerá hasta obstruir totalmente el flujo sanguíneo e incluso fraccionando se. (8,25)

En el caso de producir isquemia en la circulación coronaria, se trata de un evento denominado angina; si ocurre a escala cerebral, se establece un accidente

isquémico transitorio (AIT), y si es en las extremidades inferiores, este evento trombotico se conoce como claudicación intermitente. (25,26)

En el caso de infarto en el sector coronario, se trata de un infarto agudo de miocardio; si se presenta en el cerebro, habla de ictus, accidente cerebrovascular, infarto cerebral o apoplejía, puede suceder tambien en otras porciones arteriales y se denominara dependiendo del tejido afectado por ejemplo: infarto renal, retiniano o mesentérico. (25)

El tratamiento farmacológico de estos eventos tromboticos arteriales se basa en el empleo de un agente antiplaquetario, anticoagulantes y farmacos trombolíticos, que destruyen los coágulos ya formados. Además de la farmacoterapia, están indicadas técnicas quirúrgicas, mediante el uso de catéteres especiales para eliminar o comprimir estos coágulos arteriales.(25,26)

2.7.2 Infarto Agudo al miocardio

Se define como el área necrotica irreversible localizada en el miocardio, producto de isquemia prolongada (más de 20 minutos) cuya etiología es la obstrucción del flujo sanguíneo en alguna arteria coronaria. (27)

La etiopatogenia implica la existencia de una placa ateromatosa oclusiva y en el 97% de los casos, se acompaña de un trombo formado sobre un sitio erosionado por la lesión ateromatosa o su principal complicación (desprendimiento), las plaquetas que forman el trombo contribuyen liberando mediadores químicos como: tromboxano A2 de efecto vasoconstrictor.

Esta enfermedad cardiovascular se observa en mayor medida en varones a partir de los 40 años, aunque cada vez se da más frecuentemente en sujetos jóvenes. En concesos previos, existía una relación hombres y mujeres de 3:1, la presencia en mujeres en menor medida estaba asociada al efecto de hormonas femeninas sobre el corazón ya que esta relación se iguala a partir de los 70 años. (27)

Los factores de riesgo son:

- hipertensión arterial no controlada.
- Diabetes mellitus no controlada.
- Tabaquismo.
- Hiperlipidemia.
- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Dieta rica en colesterol.
- Estrés.

Se manifiesta con dolor torácico paroxístico, subesternal, de duración mayor a 20 minutos, es de tipo opresivo y fue descrito que se irradia al hombro y brazo

izquierdos, sin ceder con reposo. Algunas veces puede referirse dolor en el ángulo izquierdo de la mandíbula.

Los factores desencadenantes son: el ejercicio extremo, estrés, comidas abundantes y en algunas ocasiones se ha presentado en reposo. suele acompañarse de: la sensación de muerte inminente, palidez y cianosis, sudación fría, náuseas o vómito, elevación de la presión arterial y después presentar hipotensión, pulso débil, a veces arrítmico, disnea y el signo de Levine, que consiste en la adopción de una postura de autoprotección donde característicamente la persona lleva su puño al pecho. (27)

Los fármacos mayormente recetados de manera preventiva, por tiempo indefinido son: Antiagregantes plaquetarios principalmente: ácido acetilsalicílico. Los siguientes 3 a 6 meses posteriores al evento coronario suelen emplearse anticoagulantes orales como la warfarina sódica o la coumadina, por el riesgo de trombosis en la zona infartada, β -bloqueadores adrenérgicos por su efecto vasodilatador coronario prolongado para el control de la presión arterial, y antiarrítmicos y como la digoxina, para compensar la insuficiencia cardíaca secundaria.(27)

2.7.3 Angina de pecho.

Resultado de la disminución del flujo sanguíneo que se produce cuando la demanda cardíaca supera el aporte vascular, se presenta dolor subesternal paroxístico (espontánea aparición y desaparición) opresivo y descrito como abrumador, irradiado hacia el hombro y brazo izquierdos, en ocasiones llega hasta el cuarto y quinto dedos, también algunas fuentes mencionan que se irradia hacia el cuello, ángulo de la mandíbula y cara del mismo lado. persona que lo padece tiene la sensación de muerte inminente, ansiedad y característicamente adopta la posición de autoprotección llevándose el puño al pecho (Signo de Levine). La duración (menor a 20 minutos) y gravedad de este evento trombotico son insuficientes para provocar infarto en el tejido cardíaco, la isquemia producida genera la liberación de adenosina capaz de reducir el ritmo cardíaco, promover vasodilatación y evitar la formación de trombos, bradicinina reduce la tensión arterial y otras moléculas que estimulan los nervios aferentes simpáticos y vagales.

Se presenta generalmente entre la cuarta y sexta década de la vida, mayormente en hombres cuya profesión suele conllevar mucho estrés. Las mujeres se ven menos afectadas, en una relación hombre-mujer 4:1.

Los factores precipitan el cuadro anginoso son: Actividad física, estrés, comida en exceso, frío, calor. Las situaciones de ansiedad o miedo que generan la liberación de adrenalina endógena que aumenta la presión

arterial, el gasto cardiaco y la demanda de oxígeno por el miocardio y mayor liberación de catecolaminas.

Se han descrito tres patrones de angina:

La angina estable: *Caracterizada por* aparecer con esfuerzo físico y factores emocionales; disminuir en reposo aproximado de 10 minutos o rápidamente (1-5 minutos) con la administración vasodilatadores coronarios (nitroglicerina dinitrato de isosorbide, nitrato de amilo o tetranitrato de pentaeritrito). se considera que el paciente está en esta categoría cuando no ha presentado crisis anginosas en los últimos 60 días. Está asociada con la aterosclerosis que da lugar a estenosis (estrechamiento del calibre vascular) de la arteria coronaria afectada.

La angina de Prinzmetal: *Es poco común, se genera como resultado de un espasmo arterial con o sin placa ateromatosa coronaria preexistente. Se presenta mientras el paciente duerme, está en reposo, los síntomas no se relacionan con esfuerzo físico. Es muy común que ocurra a la misma hora, acompañada de taquicardia, pero la administración de vasodilatadores coronarios es suficiente para detenerla, esta se asocia al consumo de cocaína y otras drogas estimulantes por tiempos prolongados y como síntoma de abstinencia.*

La angina inestable o progresiva. Este cuadro anginoso se define como un patrón doloroso progresivo (*in crescendo*) relacionado a esfuerzo físico en cantidades cada vez inferiores o incluso en reposo; con frecuencia prolongada (mayor a 20 minutos) ocurre por la ruptura de una placa ateroesclerótica y con ello la generación de un trombo, no responde rápidamente a la administración de vasodilatadores coronarios. A diferencia de los otros tipos, esta genera al menos la mitad de los pacientes presentan miocárdica. se considera el paso previo al infarto al miocardio. (27,28)

2.8 Reemplazo valvular cardíaco

Las válvulas cardíacas protésicas (VCP) son elementos protésicos artificiales cuyo objetivo es reemplazar una válvula cardíaca humana, están compuestas de un orificio por el cual fluye la sangre y de un mecanismo de apertura y cierre del orificio.

Se clasifican en 2 tipos:

- Prótesis Valvulares mecánicas (PVM): Elaboradas en materiales biocompatibles no biológicos.
- Válvulas biológicas (PVB) o bioprótesis (BP): tejidos valvulares finos, constituidas por valvas ocluseras flexibles de origen animal (Bovino, o porcino) o humano (cadáver o donadores de órganos).

El reemplazo valvular puede ser necesario en casos de: malformaciones congénitas, daños producto de infecciones bacterianas (fiebre reumática y endocarditis) y efectos degenerativos asociados al envejecimiento, generalmente conllevan a la estenosis (estrechamiento del calibre) y a la incapacidad de ocluir correctamente generando regurgitación de la sangre, las válvulas mitral y aórtica son las mayormente reemplazadas.

Las principales complicaciones que pueden surgir con el uso de estos dispositivos biomédicos son: el fallo de la válvula, hemorragia, trombosis, embolia e infección del dispositivo.

Las prótesis valvulares mecánicas representan mayor durabilidad (diferencia de 10 años) en comparación con las prótesis biológicas, pero también representan mayor incidencia de coagulación no deseada por lo que los pacientes que han sido sometidos a este tipo de reemplazo, deberán ser tratados con anticoagulantes el resto de su vida. (29,30)

2.9 Fibrilación auricular.

Se trata del cambio en el ritmo cardíaco sostenido más común, se presenta en ausencia de enfermedad o daño cardíaco y en presencia de estos. Representa una actividad auricular rápida y caótica con una respuesta ventricular rápida e irregular.

Se clasifica en dos tipos:

- Valvular: (defectos valvulares) asociada a estenosis (estrechamiento del calibre) o regurgitación mitral y enfermedad reumática valvular
- no valvular: Se puede presentar en individuos sin patologías previas o asociadas a cardiopatía hipertensiva, isquemia coronaria, Infarto al miocardio, enfermedades cardíacas congénitas, cardiomiopatía alcohólica, embolia pulmonar, pericarditis, cardiomiopatía posparto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tirotoxicosis, apnea del sueño, disfunción autonómica,

La FA genera estasis sanguínea, puede promover el desarrollo de trombosis, embolias y accidentes cerebrovasculares. En casos leves generalmente en pacientes jóvenes o adultos sin otra patología cardíaca suele emplearse fármacos antiplaquetarios y en pacientes con mayor riesgo es prioritario el empleo de régimen anticoagulante, para reducir el riesgo de tromboembolia. (27,30)

Capítulo III: Anticoagulantes Orales

3.1 Indicaciones terapéuticas.

Las enfermedades descritas precisan el uso de fármacos anticoagulantes por la predisposición a eventos tromboembólicos, por tal motivo el fármaco anticoagulante

ideal debera evitar la trombosis patológica y limitaría la lesión por reperfusión, permitiendo una respuesta normal ante una lesión vascular. Hasta este momento no se ha encontrado una droga que cumpla con las características ideales; todos los anticoagulantes y fármacos fibrinolíticos generan un mayor riesgo de sangrado como principal efecto secundario.

Los anticoagulantes orales directos han demostrado poseer eficacia antitrombótica equivalente y con menor probabilidad de hemorragia en comparación con el tratamiento tradicional con heparina. Estos medicamentos ofrecen: un efecto terapéutico rápido, no precisan de monitorización en la mayoría de los casos y presentan menos interacciones medicamentosas en comparación con las generaciones anteriores, que tiene una ventana terapéutica estrecha (poca utilidad clínica), interacciones desfavorables con la dieta y muchos fármacos, además requiere la monitorización para la optimización de la dosificación, por estos motivos los farmacos anticoagulantes orales tienen las siguientes indicaciones terapeuticas (31) : (TABLA)

Indicaciones de la anticoagulación oral.		
Indicaciones (grado de evidencia)	Rango del INR	Duración
Trombosis venosa profunda	2-3	3-6 meses
Trombosis venosa profunda de repetición	2,5-3,5	6-12 meses o indefinido
Tromboembolismo pulmonar:		
• Esencial	2-3	6 meses
• Secundario a postoperatorio, postraumático	2-3	6 meses
• Recidivas de TEP	2,5-3,5	Indefinido
Valvulopatía mitral (grado 1A, 1D):		
• FA crónica o paroxística	2-3	Indefinido (salvo cambio en la situación clínica)
• Aurícula > 55 mm en ECO		
• Embolia sistémica previa	2-3	
Prolapso de válvula mitral sí (grado 1A):		
• Accidente isquémico transitorio a pesar del ácido acetilsalicílico (AAS)	2-3	Indefinido
• Embolia sistémica		
• FA crónica o paroxística		
• Aurícula > 55 mm en ECO		
Valvulopatía aórtica sí (grado 1C):		
• Embolia sistémica previa	2-3	Indefinido
• FA crónica		
Fibrilación auricular (grado 1A):		
• < 65 años con FR	2-3	Indefinido
• 65-75 años con FR		
• > 75 años con FR		
• FA (para cardioversión)		
FR factores de riesgo): embolia previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, hiper tiroidismo		
Miocardíopatía dilatada:		
• Con fracción de eyección (FE) < 25% o ICC	2-3	Indefinido
Infarto agudo de miocardio anterior extenso sí (grado 1A):		
• Trombo mural por ECO	2-3	3 meses
• FE < 35%		Indefinido
Prótesis mitral mecánica (grado 1A)	2,5-3,5	Indefinido
Otras prótesis mecánicas	2-3	Indefinido
Bioprótesis valvular (grado 1C):		
• FA crónica y aurícula izquierda > 55 mm	2-3	3 meses poscirugía
• Embolia previa	2-3	Indefinido
• Trombo mural		
Síndrome antifosfolípido:		
• Sin factores de riesgo (grado 1A)	2-3	Indefinido
• Con factores de riesgo o ETV previa (grado 2C)	2,5-3,5	
Si embolia pese a ACO con INR adecuado	Añadir AAS y/o subir INR: 2,5-3,5	Indefinido

Cuadro 5: Indicaciones de Anticoagulación Oral. (32)

El principal efecto secundario y el que genera mayor interés en la práctica odontológica es la propensión a eventos hemorrágicos, diferentes guías prácticas recomiendan valores de INR para cada tipo de enfermedad que precise la administración de anticoagulantes, los que aseguran un efecto antitrombótico estable y riesgo hemorrágico bajo.

3.2 Clasificación.

Los anticoagulantes orales han sido clasificados según su mecanismo de acción en: antagonistas de vitamina k, inhibidores directos de trombina e inhibidores del factor X activado, dependiendo de este mecanismo son menor o mayormente prescritos, la duración del tratamiento dependerá del padecimiento, este puede ir desde unos cuantos días hasta ser tratamientos indefinidos e incluso para toda la vida del paciente. (33)

3.3 Antagonistas de vitamina K

Los anticoagulantes antagonistas de vitamina k actúan sobre los factores de coagulación II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S sintetizados mayormente en el hígado, estas proteínas viajan en forma inactiva, a menos que se carboxilen en los residuos glutamato 9-13 en la terminal amínica para formar residuos Gla que se unen a Ca^{2+} . La reacción anterior de la proteína precursora decarboxi necesita CO_2 , O_2 y vitamina K reducida y se cataliza por acción de la glutamilcarboxilasa. La carboxilación se acopla con la oxidación de la vitamina K hasta generar su epóxido correspondiente. La vitamina K reducida debe regenerarse a partir del epóxido, para la carboxilación y síntesis sostenidas de proteínas biológicamente competentes. La enzima que cataliza el fenómeno anterior, que es la vitamina K epoxidorreductasa (VKOR), se inhibe por la warfarina en dosis terapéuticas.

Las dosis terapéuticas de estos fármacos disminuyen entre 30 y 50% la cantidad total de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, sintetizados por el hígado, las moléculas secretadas están "subcarboxiladas", lo que genera una menor actividad biológica (10 a 40% de lo normal). (32)

Indicaciones Terapéuticas:

Los antagonistas de vitamina K se emplean para evitar la evolución o reaparición de Trombosis venosa profunda aguda o embolia pulmonar después del tratamiento inicial con heparina. También son eficaces para impedir la tromboembolia venosa en personas programadas para cirugías mayores (ortopédicas), en isquemia coronaria recurrente en pacientes de infarto agudo del miocardio y en embolización sistémica en individuos con prótesis valvulares cardíacas o fibrilación auricular crónica, estos deben ser periódicamente controlados mediante el empleo del INR y con base en este resultado ajustar la dosis de ser necesario.(33)

Reversión del efecto:

Uno de los inconvenientes principales de los anticoagulantes antagonistas de vitamina k es la necesidad de individualizar la dosis, por lo que en algunas situaciones será necesario emplear un antídoto o fármaco que revierte el efecto

anticoagulante, la causa mas comun de anticoagulación excesiva son la interacción entre warfarina y otros fármacos, enfermedades superpuestas y las alteraciones en su absorción y/o metabolismo.

la reversion del efecto anticoagulante se utiliza dependiendo la elevación del INR, elevacion de entre 5-9 en ausencia de sangrado, debera suspenderse hasta que el INR entre en el rango terapéutico deseado complementando con la adición de vitamina K (1 a 2.5 mg) por vía oral.

En el caso de la anticoagulación por acenocumarol con un INR entre 4-9 sin presencia de sangrado, puede no ser necesaria la administración de vitamina K a la suspensión del fármaco, ya que este tiene una vida media más corta que la warfarina.

En resultado de INR mayor a 9 sin hemorragia clínicamente significativa, se recomienda la suspensión del fármaco y la administración de vitamina K vía oral de 2.5 a 5 mg.

En casos en los que se presente hemorragia significativa donde se ponga en peligro la vida del paciente, se recomienda la suspensión del fármaco, la aplicación de 10 mg de vitamina K por vía endovenosa en infusión lenta (20-60 min) adicionada de concentrado de complejo protrombínico. de no contar con el concentrado de complejo protrombínico es razonable administrar plasma fresco congelado con una dosis inicial de 15 a 30 mL por kg. En México está disponible el concentrado de complejo protrombínico que incluye todos los factores K dependientes (II, VII, IX y X) adicionado con proteína C y S. (34)

3.3.2 Warfarina

Surgió en 1939, cuando se presentó un trastorno hemorrágico en ganado vacuno ocasionado por la ingestión de trébol dulce (*Melilotus officinalis*) descompuesto, donde se identificó el agente hemorrágico: bishidroxycumarina (dicumarol). Más adelante se introdujo un congénere sintético potente como rodenticida y recibió el nombre de *warfarina* por las siglas del propietario de la patente, *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF). (33)

Mecanismo de acción:

El mecaniso de acción de la warfarina es la inhibición de la carboxilación dependiente de vitamina K de los factores X, IX, VII, II en la porción N terminal de los mismos, generando productos biologicamente inactivos, incapaces de modificarse en presencia de calcio, para unirse al cofactor en la superficie de fosfolípidos. también interfiere en los anticoagulantes naturales, las proteínas C Y S, modificandolas confiriéndoles la capacidad de producir fenómenos procoagulantes

durante un periodo de 36 a 48 horas después de la administración de la primera dosis. (34)

Existe una diferencia temporal entre el momento en que es alcanzada la concentración máxima en sangre y la respuesta terapéutica medida en tiempo de protrombina. Este retraso se debe a:

a) Semivida del fármaco

b) El tiempo de vida de los factores de coagulación, diferentes para cada uno (32)

Interacciones:

La gran cantidad de interacción de la warfarina con otros fármacos se explica porque esta presenta unión a proteínas del 99% y sólo la fracción libre es biológicamente activa, cualquier fármaco con la capacidad de unirse a la albúmina (proteína plasmática) puede desplazar a la warfarina, modificando considerablemente sus propiedades anticoagulantes, igualmente todos aquellos medicamentos cuyo metabolismo es dependiente del citocromo p450 tendrán efectos en la concentración plasmática de warfarina, incremento de las tasas de sangrado, así como con dificultad para obtener valores terapéuticos de anticoagulación (propensión a eventos tromboembólicos). (33,34)

Incremento de actividad anticoagulante	Disminución de actividad anticoagulante
Acetaminofén	Azatioprina
Alopurinol	Antitiroideos.
Amiodarona	Carbamazepina
Clopidogrel	Rifampicina
Diclofenaco	Vitamina K.
Metronidazol	Haloperidol
Macrolidos	Anticonceptivos orales.
Hormona tiroidea.	
Ciprofloxacino	
Cefalosporinas.	

Cuadro 6: interacciones medicamentosas de cumarínicos. (34)

La dosis en adultos es de 2 a 5 mg/día durante dos a cuatro días, posteriormente es de 1 a 10 mg/día tal como lo indiquen las mediciones de la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) con base a la patología tratada. (33)

Indicación	Valores de INR
Tratamiento de la trombosis venosa	2,0-3,0
Tratamiento de la tromboembolia pulmonar	
Prevención de la embolia sistémica	
Prótesis cardíacas biológicas	
IAM (para prevenir embolia sistémica)	
Valvulopatías cardíacas	
Fibrilación auricular	
Prótesis valvulares mecánicas (alto riesgo)	2,5-3,5
Válvulas mecánicas de doble hemidisco en posición aórtica	2,0-3,0
Ciertos pacientes con trombosis y síndrome antifosfolípido	> 2,0-3,0

INR: referencia internacional estándar para expresar los resultados del tiempo de protrombina.

Cuadro 7: Valores INR recomendados por padecimiento.(32)

En el empleo de cumarínicos es necesario control periódico del paciente, ya que cada individuo presenta una respuesta diferente, no predecible por factores como: peso, edad, condiciones sistémicas y por el estrecho margen entre dosis ineficaz (trombosis), adecuada (efecto anticoagulante ideal) y excesiva (propensión a hemorragias). La prueba empleada es el *tiempo de protrombina*. (33,34)

Efectos tóxicos:

El principal efecto tóxico de la warfarina es el riesgo de hemorragia, este aumenta con la intensidad y la duración del tratamiento, el consumo de otros fármacos que interfieren en la hemostasia y algunos alimentos. (33)

Alteraciones congénitas.

Administrar warfarina durante el embarazo puede producir defectos congénitos como anomalías del SNC por exposición durante el segundo y el tercer trimestres, hemorragia fetal o neonatal y óbito intrauterino incluso si los valores de PT de la madre se hallan dentro de límites terapéuticos. (33)

Necrosis cutánea.

La necrosis cutánea inducida por warfarina es la complicación con menor incidencia, se caracteriza por la aparición de lesiones en la piel luego de 10 días de haber iniciado el tratamiento. Las lesiones aparecen mayormente en las extremidades, pero también pueden aparecer en tejido adiposo, el pene y mamas femeninas. (33)

Síndrome del dedo azul:

Se trata de la aparición de una mancha azulada, dolorosa en algunos casos y reversible, en las superficies plantares y dedos, que palidece con la presión y la elevación de las piernas entre las tres y las ocho semanas posteriores al inicio de la administración de warfarina; se ha señalado que provienen de los émbolos liberados de placas ateromatosas. (33)

Otras reacciones poco frecuentes comprenden alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náusea, diarrea, cólicos abdominales y anorexia. (33)

3.3.3 Acenocumarol

Al igual que la warfarina su acción es sobre los factores dependientes de vitamina k (X, IX, VII, II) al impedir su carboxilación, inactivados, su semivida plasmática es más breve (10 a 24 h) en comparación con la warfarina, el inicio de acción es lento y la actividad acción más corta (dos días). Su unión a proteínas plasmáticas es de 97% lo que técnicamente debería representar menor interacción farmacológica, pero en escasos estudios realizados donde comparan a la warfarina y el acenocumarol en relación con la eficacia y la seguridad, no se encuentran diferencias significativas entre ambos, pero teniendo en cuenta la semivida, la warfarina ofrece mayor estabilidad terapéutica a largo plazo, mientras que el acenocumarol tarda menos en normalizar los valores de hemostasia tras su suspensión. (32,33)

El *acenocumarol* se administra: día 1 dosis de 2 mg en una sola dosis, en segundo día otros 2 mg, y después de acuerdo con el INR obtenido, se modificará la dosis hasta alcanzar el rango deseado de forma estable dependiendo del padecimiento tratado, en general los niveles de razón normalizada internacional (INR) deben estar entre 2 y 3, con excepción en pacientes con prótesis valvulares mecánicas y en el síndrome antifosfolípídico con episodios trombóticos en los que se recomiendan niveles entre 2,5 y 3,5. (32)

3.3.4 Fenprocumon

Tiene una semivida plasmática más larga (cinco días) que la warfarina; su comienzo de acción es un poco más lento y la actividad se prolonga más tiempo (siete a 14 días). Se administra en dosis diarias de mantenimiento de 0.75 a 6 mg. Poseen menor duración de efecto que la warfarina, lo que podría interpretarse como una ventaja en caso de sangrado excesivo por sobredosis. (33)

3.3.5 Rodenticidas

Los rodenticidas son sustancias comercializadas con la finalidad de matar roedores. idealmente estos deberán ser tóxicos para estos animales pero no para los humanos, sin embargo, aún no se ha desarrollado la sustancia perfecta; la

bromadolina, el brodifacoum, la difenadiona, la clorofacinona y la pindona son fármacos inhibidores de los factores de vitamina K de larga duración (pueden prolongar el PT por semanas). Son de interés ya que se han reportado cientos de casos de intoxicación accidental o intencional cuyo tratamiento será la reversión de la hipocoagulabilidad utilizando dosis elevadas de vitamina K (p. ej., > 100 mg/día) durante semanas o meses. (35,36)

3.4 Inhibidores directos de trombina.

Los inhibidores directos de la trombina tienen su efecto anticoagulante al unirse directamente al sitio activo de la trombina, inhibiendo los efectos de esta. En contraste con los inhibidores indirectos de la trombina parenterales, como la heparina, que actúan a través de la antitrombina. En esta clasificación solo encontramos a el **Etexilato de Dabigatrán**. cuya ventaja es tener efecto en el sitio catalítico o activo de la trombina y en el sitio de reconocimiento del sustrato, características de estabilidad, efecto terapéutico predecible, rápido establecimiento de su efecto lo hacen ser ampliamente usado. (36,37)

3.4.2 Etexilato de dabigatrán

El etexilato de dabigatrán es un profármaco (necesita la activación biológica) que se transforma con rapidez en dabigatrán y bloquea de manera reversible el sitio activo de la trombina. Tiene una biodisponibilidad de 6%; alcanza su eficacia máxima en un promedio de 2 horas y su semivida plasmática fluctúa entre 12 a 14 h. al ser administrado en dosis fijas, genera una reacción anticoagulante tan predecible que no precisa la vigilancia continua de la coagulación como otros anticoagulantes enterales y parenterales (dos a cuatro semanas). (37)

Indicaciones:

El dabigatrán está indicado para la reducción de riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica con fibrilación auricular no valvular, tratamiento de tromboembolismo venoso profundo inicial y recidivante después de 5-7 días de tratamiento con heparina inicial y profilaxis de trombosis venosa profunda posterior a cirugía de reemplazo articular (cadera o rodilla). (37)

Monitoreo y Control:

Aunque no se precisa el monitoreo de este anticoagulante, este prolongará el tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de trombina, además el dabigatrán prolongará el tiempo de coagulación de la ecarina (ECT, *ecarin clotting time*), otra prueba de laboratorio empleada para estimar el efecto del fármaco basada en el uso de una proteína aislada del veneno de la víbora en caso de ser necesario. (37)

Antídoto:

Como con cualquier fármaco anticoagulante, la toxicidad primaria de dabigatrán es la hemorragia por tal motivo se desarrollo el **idarucizumab**, un fragmento del anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán y revierte el efecto anticoagulante.

Este antídoto ha sido aprobado para situaciones que requieren procedimientos quirúrgicos de emergencia o hemorragia que pone en peligro la vida. La dosis recomendada es de 5 g por vía intravenosa. Si el sangrado vuelve a ocurrir, se puede administrar una segunda dosis. (37,38)

3.5 Inhibidores del factor Xa.

Los inhibidores orales del factor X activado, incluyen: **apixabán, edoxabán y rivaroxabán**, Junto con el inhibidor de trombina directo oral representan una clase de fármacos anticoagulantes orales que no requieren monitorización. inhiben el factor Xa, en la vía común la coagulación. Estos fármacos son administrados en dosis fijas y no requieren monitoreo estricto, tienen un inicio de acción rápido y semividas más cortas que la generación anterior de anticoagulantes (antagonistas de vitamina k). (36,39)

Contraindicaciones para el uso de los Inhibidores del Factor X

- 1) Falla renal severa / Hemodiálisis
- 2) Hepatopatía severa
- 3) Paciente inestable hemodinámicamente o con alto riesgo de sangrado*
- 4) Reemplazo valvular cardíaco mecánico
- 5) Embarazo / Lactancia
- 6) Paciente menor a 18 años (sigue en estudio su uso en población pediátrica)
- 7) Necesidad de medicamentos con interacción.
- 8) Mala adherencia al tratamiento anticoagulante o falta de supervisión si el paciente no compren- de los riesgos del mismo
- 9) Hemorragia activa significativa, coagulopatía clínicamente relevante o plaquetopenia (<50,000/mm³)
- 10) Alergia a la droga o sus excipientes. (39)

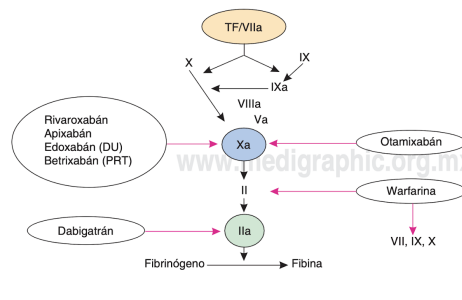


Figura 13: Mecanismo de acción de anticoagulantes orales. (34)

3.5.2 Apixaban

El apixabán tiene una biodisponibilidad del 50%, el máximo de acción fluctúa entre 3 y 4 horas, es de absorción prolongada, con una semivida de 12 horas con una dosificación repetida. El medicamento es un sustrato del sistema del citocromo P450 y la glucoproteína P, es excretado por la orina y las heces. Los medicamentos inhiben la CYP3A4, por lo cual la administración en conjunto con otros inhibidores de esta enzima (eritromicina, ciprofloxacina, metronidazol, carbamazepina, dexametasona, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) obliga a disminuir a la mitad la dosis y su frecuencia de empleo. La alteración de la función renal o hepática, dan como resultado un aumento del efecto del fármaco. (34,39)

Indicaciones:

Está indicado en la prevención de la apoplejía (síndrome neurológico) y la embolia en individuos con fibrilación auricular no valvular. La dosis oral recomendada es de 5 mg, dos veces al día, en personas mayores de 80 años se administra la mitad de esa dosis en personas, la dosis deberá ser modificada en pacientes con peso inferior a 60 kg; o en aquellos con creatinina sérica ≥ 1.5 mg/100 ml. (34,36,39)

3.5.3 Betrixaban

Betrixabán: actúa igualmente inhibiendo al factor Xa, aun se encuentra en etapa de investigación para profilaxis antitrombótica en pacientes clínicos, aún no ha sido aprobado para su uso en ninguna de las otras patologías tromboticas. (39)

3.5.4 Edoxaban

El edoxabán tiene la ventaja de poder ser administrado una vez al día, lo que representa comodidad en el paciente y mayor adherencia del paciente al tratamiento, presenta una biodisponibilidad oral de 62%. Las concentraciones mayores ocurren entre 1-2 horas después de la administración de la dosis y no se

ven afectadas por los alimentos. La semivida del medicamento es de 10 a 14 horas. (36)

El edoxabán no induce las enzimas CYP450. No se requiere reducción de la dosis con el uso concurrente de inhibidores de la P-glu- coproteína (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina). El edoxabán es excretado principalmente sin cambios en la orina. (36)

Está indicado principalmente en la prevención de eventos tromboembólicos en paciente con fibrilación auricular de origen no valvular que presenten uno o más factores de riesgo como: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos y en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar así como la prevención de las recurrencias de estas. (36)

La dosis de edoxabán debe ser ajustada a 30 mg al día en pacientes con una o más de las siguientes características: insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina entre 15-50 ml/min), peso corporal \leq 60 kg y/o tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol). (36)

3.5.5 Rivaroxaban

El rivoraxaban tiene 80% de biodisponibilidad; en 3 horas aproximadamente alcanza su acción máxima, tiene una semivida plasmática de 7 a 11 h. Cerca de 33% del fármaco se excreta intacto en la orina y el resto se metaboliza en el hígado; los metabolitos inactivos se eliminan por la orina o las heces. (34)

El fármaco se administra en dosis fijas y no necesita monitoreo constante. Se ha aprobado su uso para profilaxis de la tromboembolia venosa en individuos programados para operaciones de reemplazo articular (cadera o rodilla) y para evitar apoplejía en sujetos con fibrilación auricular no valvular. (34)

Tiene interferencia con medicamentos que alteran al citocromo CYP3A4 (eritromicina, ciprofloxacina, metronidazol, carbamazepina, dexametasona, etc.)(39)

<i>Nombre</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Edoxaban</i>
Laboratorio	Boehringer Ingelheim	BAYER	BMS - Pfizer	DAICHI
Nombre Comercial	PRADAXA ®	XARELTO ®	ELIQUIS ®	LIXIANA ®
Peso Molecular	628 Daltons	436 D	460 D	561 D
EFEECTO	Anti IIa directo	Anti Xa directo	Anti Xa directo	Anti Xa directo
Vida media	12-14 h Anciano 16-18 h	5-9 h Anciano 12-14 h	12 h Anciano 15 h	9 - 11 h
Pico acción	2 h	2-4 h	2-4 h	2 h
Unión a proteínas	37%	92%	87%	90%
Biodisponibilidad oral	6,5%	66% sin alimentos 100% c/ alimentos	50%	60%
Catabolismo /excreción	80% renal	35-40% renal 65% no renal	27% renal 75% no renal	50% renal 50% no renal
Interferencia drogas	Sistema Gp-P	Gp-P - CyP3A4*	Gp-P - CyP3A4	Gp-P -CyP3A4
Ante sangrado mayor	aCCP o CCP**	CCP	CCP	CCP?

Cuadro 8: Características de los anticoagulantes orales. (39)

Capítulo IV: Manejo de pacientes con Terapia anticoagulante en Cirugía Bucal

Resulta esencial para el cirujano dentista determinar el riesgo de complicaciones en pacientes médicamente comprometidos, en este caso el riesgo de sangrado y el riesgo a presentar eventos trombóticos.

Indispensable realizar una historia clínica completa, evaluación preoperatoria, planeación del procedimiento, estudios de laboratorio, auxiliares diagnósticos imagenológicos e interconsulta con el médico tratante con el fin de prestar servicios seguros y de calidad.

4.1 Valoración preoperatoria.

El manejo del paciente bajo tratamiento anticoagulante oral deberá estar planeado y controlado en conjunto con el médico tratante en especial en casos donde los estados de hipercoagulabilidad y hemorragia sean moderados y severos, si bien este determinara la seguridad del acto quirúrgico; es el cirujano dentista general y especialista quien decidirá el orden de los procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos de acuerdo con su criterio, hallazgos clínicos y radiográficos, diagnóstico bucal y necesidades del paciente. Por tales motivos resulta elemental realizar una exploración clínica completa con el fin de determinar los padecimientos de la cavidad bucal sustentados en los auxiliares de diagnóstico (radiografías, tomografía, etc) y sus tratamientos.

La evaluación preoperatoria inicia desde el primer contacto con el paciente, resultado de la observación con especial atención en las facies, marcha, actitud. Posteriormente en la exploración física buscaremos alteraciones en los tejidos intra y extraorales buscando indicios de patologías y manifestaciones de enfermedades sistémicas, más tarde teniendo un panorama de a qué nos estamos enfrentando podremos solicitar auxiliares diagnósticos para corroborar nuestro diagnóstico y establecer un plan de tratamiento adecuado, con especial cuidado en las características del paciente (enfermedades, tratamientos farmacológicos, edad, raza, sexo, etc.)

4.2 Historia clínica.

Es conocida la importancia de la historia clínica en la práctica odontológica para identificar enfermedades y factores de riesgo a considerar, con el fin de realizar tratamientos seguros y eficaces. Este documento de carácter médico legal deberá de recabar mediante una correcta anamnesis y exploración física información sobre el estado general de salud, el diagnóstico médico de base, el tipo de tratamiento anticoagulante y la mayor información posible que ayude al cirujano dentista a tomar decisiones sobre el plan de tratamiento, solicitar pruebas de laboratorio, auxiliares diagnósticos (radiografías, tomografías, etc). (40)

4.3 Exploración física

Los cambios en la salud general de los pacientes influyen en las condiciones orales de estos y de manera inversa. El diagnóstico de las enfermedades y manifestaciones orales pueden aportar al cirujano dentista información de la causa y el pronóstico, sin embargo no refleja directamente el nivel de alteración sistémica, por lo que deberá complementar con pruebas de laboratorio, imagenología e interconsulta con el médico tratante.

El principal efecto secundario indeseado del uso de anticoagulantes es el aumento de eventos hemorrágicos mismos que el clínico debería identificar, ya que puede observarse como petequias y lesiones purpúricas, así como equimosis en piel o la mucosa bucal, sangrado gingival espontáneo y en algunos casos hematomas (mucosa yugal, encía y rara vez sublingual). Dependerá de la gravedad del déficit de los factores de la coagulación, la magnitud de las manifestaciones orales,. (41,42)

La necrosis cutánea inducida por warfarina es la complicación con menor incidencia, se caracteriza por la aparición de lesiones en la piel luego de 10 días de haber iniciado el tratamiento. Las lesiones aparecen mayormente en las extremidades, pero también pueden aparecer en tejido adiposo, el pene y mamas femeninas. (33)

Síndrome del dedo azul: Se trata de la aparición de una mancha azulada, dolorosa en algunos casos y reversible, en las superficies plantares y dedos, que palidece con la presión y la elevación de las piernas entre las tres y las ocho semanas

posteriores al inicio de la administración de warfarina; se ha señalado que provienen de los émbolos liberados de placas ateromatosas. (33)

Otras reacciones poco frecuentes causadas por el uso de anticoagulantes son: alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náusea, diarrea, cólicos abdominales y anorexia. La identificación de 1 o más manifestaciones deberá ser indicativa de solicitar pruebas de laboratorio y remisión del paciente con su médico tratante, descartando sobredosificación del anticoagulante. (33,41).

4.4 Pruebas de laboratorio.

En los pacientes con terapia anticoagulante oral directa (nuevos anticoagulantes) habitualmente no es necesario controlar el efecto anticoagulante, no así en los antagonistas de la vitamina k, conocer el nivel en sangre de estos puede ser de utilidad para tomar decisiones clínicas en cuanto a la realización de procedimientos quirúrgicos y tener una interconsulta con el médico (médico general, internista, cardiólogo, etc) tratante aún cuando no presenten manifestaciones por sobredosificación o reacción, dadas las variaciones que se pueden presentar con el uso de warfarina o acecumarol y el hecho de su objetivo terapéutico esta dado en el equilibrio entre la anticoagulación deseada y bajo riesgo de hemorragia. El solo hecho de comunicar que consumen dichos medicamentos durante el interrogatorio deberá ser indicativo para el cirujano dentista solicitar pruebas de laboratorio. (27,43)

En la actualidad se dispone de pruebas de laboratorio que evalúan diferentes vías de la coagulación: el tiempo de sangrado, El tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el El *cociente internacional normalizado (INR)*. (43)

4.4.2 Tiempo de protrombina.

El TP es utilizado para evaluar la vía extrínseca. Para su realización se requiere sangre anticoagulada mediante citrato de sodio, de acción quelante de calcio. Es muy importante la cantidad de anticoagulante apropiada, ya que puede dar resultados alterados si no es así. La cantidad de citrato interfiere con el calcio utilizado durante la prueba. Este error se ha disminuido notablemente con los tubos de vacío con presión negativa disponibles, calibrados para extraer la cantidad exacta de sangre para la porción adecuada de anticoagulante. Otro aspecto importante a cuidar es el tiempo entre la extracción de la sangre y la realización de las pruebas, si transcurren más de 4 horas, factores como F V y VII se inactivan, dando tiempos prolongados sin que necesariamente reflejen la condición *in vivo* del paciente.(43)

El tiempo de protrombina inicia la coagulación con la adición de factor tisular o tromboplastina y calcio; el resultado normal va de 10 a 14 segundos con 60% de actividad. Dependiendo del tipo de tromboplastina utilizado el resultado puede

variar, por lo que se ha desarrollado un método estandarizado para expresar estas variaciones: razón internacional normalizada (INR). (43)

El TP puede prolongarse por algunos trastornos hepáticos que generan una producción insuficiente de factores de coagulación, o por la producción insuficiente de vitamina K que también puede ser ocasionada por uso prolongado de algunos fármacos como antibióticos, obstrucción de vías biliares, ingesta inadecuada o malabsorción. (49)

La importancia de esta prueba de laboratorio radica su utilidad en evaluar la efectividad de la anticoagulación con fármacos antagonistas de vitamina K, aunque tiene poca utilidad en otros estados de coagulopatía como en la insuficiencia hepática. (43)

4.4.3 Tiempo parcial de tromboplastina activada

El tiempo de tromboplastina parcial activado evalúa la vía intrínseca de la coagulación y la vía común; esta última, junto con el tiempo de protrombina.

Para esta prueba de laboratorio se le agregan fosfolípidos, calcio y un iniciador de los factores de contacto como caolín osílica al plasma citratado. El valor normal oscila entre 25 a 45 segundos; sin embargo, es importante conocer los valores de referencia de cada laboratorio.

La causa más frecuente de TPPA es la deficiencia de algún factor de la vía intrínseca, aunque este debe estar con una actividad <40% para modificarlo; 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. (43)

4.4.4 INR.

(INR, *international normalized ratio*) es la relación entre el tiempo de protrombina del paciente entre la media del tiempo de protrombina normal para el laboratorio multiplicado por ISI, que se refiere al índice de sensibilidad internacional y depende de los reactivos e instrumentos específicos utilizados para la determinación.

El ISI sirve para relacionar los tiempos de protrombina medidos con una tromboplastina estándar de referencia de la Organización Mundial de la Salud;

Esta estandarización fue propuesta en 1983 por la organización mundial de la salud para reportar los valores del tiempo de protrombina. El INR es el valor de protrombina que se obtendría si se utilizara un reactivo de tromboplastina internacional como referencia.

El tiempo de protrombina y el INR presentan dos limitaciones:

La primera, el tipo de protrombina cuando se convierte a la escala de INR es únicamente válida en pacientes que usan antagonistas de la vitamina K.

La segunda limitante de esta prueba es que únicamente monitorea los factores procoagulantes, factores de coagulación, y no toma en cuenta los cambios en los factores anticoagulantes como la antitrombina o el inhibidor de las vías del factor tisular TFPI que tienen un papel igualmente

En términos simplificados el INR puede entenderse como “cuántas veces está aumentado el tiempo de protrombina del paciente” en relación al rango normal. (27,36)

4.4.5 Interferencia de los anticoagulantes orales directos en pruebas de laboratorio.

Actualmente no se dispone de pruebas específicas y estandarizadas para evaluar a los anticoagulantes orales directos, pero estos fármacos interfieren en las pruebas de laboratorio que utilizan el método coagulable para medir los factores o inhibidores de la coagulación.

Tiempo de protrombina

El rivaroxabán altera el TP únicamente cuando se emplean reactivos sensibles a este como: el neoplastín® o el recombiplastín®. Generalmente pasadas 2 horas de la ingesta del fármaco el TP puede ser de 18-20 segundos y regresar a valores normales posteriormente a las 12 horas, por lo que no resulta útil medir el TP en las primeras horas posteriores a la ingesta.

Tomar TP en el pico del efecto de rivaroxabán mínimo 3 horas después de su ingesta, empleando reactivos sensibles, indica que el nivel de la droga es bajo, pero está presente. Esta prueba no es específica para el rivaroxabán, siempre se deben obtener resultados normales o sospechar de alguna otra causa frecuentes que prolongue el TP como: insuficiencia o congestión hepática, sepsis, trauma con sangrado, déficit de vitamina k o deficiencia congénita de factor VII. (39)

En el caso de que el paciente consuma apixabán, el TP es igualmente poco útil ya que es menos sensible en comparación con el rivaroxabán y no es útil. (39)

El TP aumenta en el caso del dabigatrán cuando es obtenido durante el pico de acción de este fármaco y con concentraciones muy elevadas de la droga (>400 ng/mL) tampoco es lo suficientemente sensible para monitorear el efecto anticoagulante por lo que no debe solicitarse en pacientes tratados con dabigatrán.(39)

INR:

El INR debe solicitarse para evaluar el efecto anticoagulante de ninguno de los anticoagulantes orales directos, puesto que el índice de sensibilidad internacional (ISI) fue diseñado y calibrado con base en la sensibilidad del reactivo a la deficiencia de factores dependientes de vitamina k ocasionada por los anticoagulantes antagonistas de vitamina k.(39)

El índice internacional normalizado RIN solo se ha aprobado para los dicumarínicos. Sin embargo, el valor del INR puede incrementar más de 2 en el pico del efecto de los nuevos anticoagulantes orales, mayormente con el rivaroxabán.(39)

En el caso de sustituir la terapia con rivaroxabán a un antagonista de la vitamina k, el monitoreo del INR de los dicumarínicos debe hacerse en el valle del efecto del rivaroxabán hasta 24 horas después de la ingesta, para que éste no interfiera con la medición.(39)

Se ha propuesto generar un Índice de sensibilidad internacional específico para el rivaroxabán que permitiría aplicar el INR en la medición de este nuevo anticoagulante pero los expertos no apoyan su utilización en general. (39)

Tiempo de trombina (TT)

Para dabigatrán resulta demasiado sensible (>180 segundos para un normal de 15-17 segundos ante concentraciones mínimas de dabigatrán como 60 ng/mL). Permanece prolongado varios días después de suspendida la droga y por esto no es útil para monitorizar la dosis.

Un TT normal descarta la presencia de dabigatrán y, según la sugerencia de expertos, si el TT luego de suspendido el dabigatrán es menor a 2-3 veces el valor normal el riesgo de sangrado en una cirugía sería muy bajo. El TT no es útil para ninguno de los anti Xa dado que no se afecta. (39)

4.4.6 Pruebas específicas para monitoreo de anticoagulantes orales directo

Dado que las pruebas de coagulación no son útiles para monitorear a este grupo de anticoagulantes, contamos con otras pruebas de laboratorio específicas para cuantificar a los nuevos anticoagulantes orales, generalmente son más simples y rápidas.

4.4.7 Tiempo de Trombina “diluido” (TTd)

Es un método sensible para dabigatrán donde se emplean sustancias calibradoras y controles específicos. Tiene una alta correlación con otras pruebas cuantitativas como la espectrometría de masa o el tiempo de ecarina a partir de concentraciones superiores a los 50 ng/mL (20). Un resultado de TTd que arroje una concentración >200 ng/mL en el valle del efecto podría eventualmente asociarse a un mayor riesgo de sangrado.

4.4.8 Anti Xa específico

Mediante el método cromogénico para apixabán y rivaroxabán. Se mide con calibradores y controles específicos para cada uno de los xabanos. No pueden intercambiarse ni usar otros controles de anti Xa como el de las heparinas de bajo peso molecular. También tienen una alta correlación con la espectrometría de masa en concentraciones entre 30 y 350 ng/mL.

Para el rivaroxabán si la concentración en sangre es mayor a 350 ng/mL o menor a 30 ng/mL con este método se puede llegar a sobre valorar hasta un 20% el nivel del agente en el plasma del paciente. Concentraciones mayores a 200 ng/mL medidas en el valle de la dosis podrían corresponder a acumulación de rivaroxabán en sangre y por ende mayor riesgo hemorrágico. (39)

<i>Estudio de Hemostasia</i>	<i>Dabigatrán 150 mg cada 12 h</i>	<i>Rivaroxabán 20 mg/día</i>	<i>Apixabán 5 mg cada 12 h</i>
<i>Tiempo de Protrombina *</i>	NO	Pico: 14-20 s Valle: normal	NO
<i>RIN</i>	NO	NO	NO
<i>aPTT</i>	Pico: x 1,5-2 normal (40-75 s)	Pico 35-45 s	NO
<i>Tiempo de Trombina</i>	>200 s Si es normal descarta la droga	NO	NO
<i>Tiempo de Trombina diluido</i>	Pico: 180 ng/mL> Valle: 90 ng/mL	NO	NO
<i>Anti Xa (reactivo de HBPM)</i>	NO	Si es "cero" lo descarta	Si es "cero" lo descarta
<i>Anti Xa Con calibradores y controles específicos</i>	NO	SI Pico 270 ng/mL Valle 20 ng/mL	SI Pico 130 ng/mL Valle 50 ng/mL
<i>¿Nivel seguro de DOAC?</i>	TT normal aPTT pico <1,5 normal	Anti Xa cero	Anti Xa cero
<i>¿Nivel excesivo de DOAC?</i>	aPTT valle >2,5 veces normal TTd valle >200 ng/mL	Anti Xa específico >200 ng/mL en el valle	Anti Xa específico >200 ng/mL en el valle

cuadro 9: Interpretación de las pruebas de coagulación con los DOACs (39)

4.5 Riesgo de complicaciones tromboembólicas.

En la literatura médica odontológica se describe el riesgo a padecer eventos tromboembólicos de acuerdo al padecimiento base bajo tratamiento anticoagulante, clasificando el riesgo en:

- Bajo
- Moderado.
- Elevado.

La importancia de esta clasificación radica en que sirve de orientación al profesional de la salud para determinar si deberá haber alguna modificación en la terapia anticoagulante (reemplazar temporalmente por heparina no fraccionada o de bajo peso molecular), suspensión temporal de esta e incluso realizar el procedimiento odontológico sin modificar la administración de estos fármacos, es importante

considerar realizar interconsulta con el médico tratante y las pruebas de laboratorio correspondientes, hacer más segura la atención de estos pacientes.(44)

Elevado	a. Prótesis valvular mecánica mitral (cualquier modelo).
	b. Prótesis valvular mecánica de modelo antiguo.
	c. Cardioembolismo reciente < 1 mes + fibrilación auricular.
	d. Trombo mural móvil, en ventrículo izquierdo o en arco aórtico.
	e. Miocardiopatía dilatada con antecedentes de tromboembolismo.
	f. Tromboembolismo venoso reciente (< 3 meses) o con trombofilia mayor (antitrombina, proteína C, proteína S, síndrome antifosfolípido, factor V Leiden o protrombina 20210 homocigotas, defectos combinados).
	g. Fibrilación auricular + valvulopatía reumática.
Moderado	a. Prótesis valvular mecánica de disco o mitral doble hoja.
	b. Fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ VASc > 2.
	c. Miocardiopatía dilatada sin antecedentes de tromboembolismo.
	d. Cáncer activo.
Bajo	a. Prótesis mecánica aórtica modelo doble hoja y sin FA
	b. Fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ VASc 0-1.
	c. Tromboembolismo venoso no reciente (> 12 meses) y sin trombofilia.

Cuadro 10: riesgo tromboembólico (44)

El manejo de la terapia anticoagulante en el paciente quirúrgico se ha modificado en el tiempo gracias a la evidencia de que la interrupción de la anticoagulación previa al procedimiento, aun de manera temporal, aumenta el riesgo de presentar eventos tromboembólicos. (44)

Es crucial familiarizarse con el tipo de anticoagulante que se está empleando, su mecanismo de acción, vida media y efectos adversos, para poder determinar si este puede mantenerse, ser reemplazado por otro, e incluso suspenderse temporalmente en casos específicos.

Todos los cirujías y otros procedimientos dentales en paciente anticoagulado se asocian a riesgo de sangrado, dependiendo de la condición clínica del paciente. En caso de presentarse alguna complicación hemorrágica durante el procedimiento, el riesgo tromboembólico es mayor y la anticoagulación deberá ser discontinuada por un período mayor, todo lo cual resulta en un incremento de este tipo de riesgo. La toma de decisiones en cuanto a mantener o no la anticoagulación durante un procedimiento deben basarse en el análisis de los siguientes factores:

Los factores que mayormente incrementan el riesgo de evento tromboembólico son: fibrilación auricular, válvulas cardíacas mecánicas y eventos tromboembólicos arteriales y venosos recientes (en los tres primeros meses previos). (44)

4.6 Riesgo hemorrágico.

El riesgo hemorrágico depende del tipo de procedimiento quirúrgico y las comorbilidades que presenta el paciente como alteraciones de la función renal y hepática. En general, los procedimientos quirúrgicos se clasifican en alto riesgo o bajo de hemorragia excesiva. Los procedimientos en cirugía bucal generalmente

son considerados de bajo riesgo a excepción de aquellos que deben ser realizados dentro de un quirófano propiamente dicho como: cirugía ortognática, remoción de fragmentos óseos (mandibulectomía) como tratamiento de neoplasias, fracturas etc. El sangramiento mayor se define como sangrado fatal, intracraneal, que requiere cirugía para corregir o disminuye la hemoglobina en más de 2 g/dL. (44)

De manera general, los procedimientos odontológicos más comunes son clasificados como de bajo riesgo de sangrado. La evidencia reunida a partir de estudios en pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina k con INR en rango terapéutico expresan que la incidencia en sangrado posoperatorio en procedimientos dentales en estos pacientes no es distinto significativamente con respecto a los pacientes no anticoagulados.

Estudios incluyen a pacientes anticoagulados, tanto antagonistas de vitamina k como con los nuevos anticoagulantes orales directos, demostró que la tasa de sangramiento posoperatorio en estos pacientes es del 1%. Estas hemorragias postoperatorias son tratables satisfactoriamente con agentes antifibrinolíticos tópicos como el ácido tranexámico o ácido aminocaproico en colutorios tres o cuatro veces al día por uno o dos días. (44)

Por lo tanto si el INR es menor a 4, es seguro realizar exodoncia o cirugía mínimamente invasiva; aquellos casos en los que se espera hemorragia moderada, se debe reducir el INR, dependiendo del riesgo del paciente, ajustando la warfarina hasta alcanzar un INR de 3 o menos. Cualquier procedimiento dental debe evitarse si el INR es mayor a 5, solicitarse interconsulta y programar procedimientos cuando sea seguro. (44)

Característica clínica	Puntuación
Hipertensión	1
Alteración de la función hepática o renal (1 punto cada una)	1 o 2
Enfermedad cerebrovascular	1
Sangrado	1
INR lábil	1
Anciano (mayor de 65 años)	1
Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2
HTA= presión sistólica > 160/90 mm Hg. Función renal alterada = creatinina mayor de 200 mmol/L o diálisis o trasplante renal. Función hepática alterada = enfermedad hepática crónica o datos analíticos de daño hepático significativo. Sangrado = historia previa de sangrado o riesgo de sangrado. INR lábil = INR alto o escaso tiempo en rango terapéutico. Uso de fármacos /alcohol = consumo de antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos o abuso de alcohol.	

cuadro 11: Riesgo hemorrágico (44)

4.7 Clasificación de riesgo de procedimientos quirúrgicos

En la literatura médica y odontológica se han descrito clasificaciones para englobar a los procedimientos quirúrgicos según el riesgo de sangrado, esta clasificación contempla:

Bajo riesgo: Son aquellos procedimientos quirúrgicos en los cuales es posible realizar una adecuada hemostasia, el riesgo hemorrágico no pone al paciente en riesgo mortal no compromete el resultado de la cirugía y requiere transfusiones (plasma, factores de coagulación, etc).

Riesgo medio: En estos procedimientos lograr una adecuada hemostasia puede dificultarse, debido a la vascularidad de la zona anatómica del lecho quirúrgico haciendo necesaria la implementación de transfusiones y otros procedimientos que complican la intervención.

Alto riesgo: En estos casos la hemorragia puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía.

Una vez que se ha valorado el tipo de intervención, el riesgo de tromboembolismo, y el riesgo de sangrado, basándonos en las escalas HAS-BLED y CHA2DS2VASc miden el riesgo hemorrágico o trombótico respectivamente, el clínico contará con bases suficientes para solicitar o no interconsulta con el médico tratante. (44)

BAJO	MODERADO	ALTO	BAJO	MODERADO	ALTO
Procedimientos de diagnóstico: – Exploración dental ^a . – Exploración periodontal (sondaje). – Radiografía convencional (panorámica, periapicales,...) ^a . – Sialografía – Artograma de la articulación temporomandibular.	Procedimientos de cirugía oral o maxilofacial: – Excisión de tumor maligno intraóseo $\geq 1,25$ cm. – Suturas complicadas mayores de 5 cm. – Resección radical de maxilar superior o mandíbula. – Incisión y drenaje de abscesos intra/extraorales con afección de múltiples espacios fasciales. – Reducción de fracturas óseas complicadas con fijación y múltiples accesos quirúrgicos. – Artroplastia/reconstrucción articulación temporomandibular.	Osteoplastia/ostectomía por deformidades ortognáticas.	Procedimientos de prótesis maxilofacial ^a .		
			Procedimientos de ortodoncia ^a .		
			Procedimientos de endodoncia: – Tratamiento de conductos ^a . – Cirugía apical o apicectomías. – Resecciones radiculares quirúrgicas.		
			Procedimientos de cirugía oral o maxilofacial: – Extracciones dentarias (convencionales o quirúrgicas). – Alveoplastia/ vestibuloplastia/excisión de tejidos blandos. – Frenectomía. – Extirpación de tumoraciones o quistes (excepto malignos intraóseos $\geq 1,25$ cm). – Cirugía preprotésica.		
Procedimientos de odontología restauradora ^a : obturaciones ("empastes"), reconstrucciones, incrustaciones, inlays, onlays, carrillas, etc.	– Traqueotomía de emergencia.	– Procedimientos quirúrgicos LeFort I/II/III.	Procedimientos de periodoncia: – Profilaxis ("limpiezas"). – Raspados y alisados radiculares (incorrectamente llamados "curetajes"). – Cirugías periodontales resectivas, regenerativas o mucogingivales.		
Procedimientos de protodoncia ^a : prótesis fija ("coronas o puentes") o removible ("dentaduras").			Procedimientos con implantes dentales: – Colocación convencional de implantes. – Técnica de regeneración simultánea o diferida a la colocación de los implantes.		

Cuadro 12: Clasificación de riesgo en Odontología y cirugía maxilofacial: alto, moderado y bajo.(46)

4.8 Interconsulta con médico tratante.

Si bien para cada padecimiento que precisa la terapia anticoagulante se menciona en la literatura un rango establecido INR (menor a 3.5) recomendado y valores de referencia anti Xa específico y trombina diluida en el que el riesgo de eventos tromboembólicos son mínimos y el riesgo hemorrágico se encuentra ligeramente elevado sin representar riesgo para la vida del paciente. Hay una serie de pautas que deberán ser indicativas de realizar interconsulta con el médico tratante y con ello tomar decisiones clínicas sobre los procedimientos quirúrgicos, valorando la urgencia de estos, el tiempo de tratamiento del padecimiento recordando que algunos son a corto plazo (semanas) y otros a largo plazo e incluso de por vida, cuando se presentan valores INR mayores a 4, en caso de encontrar durante la exploración física signos indicativos de hemorragia (petequias, hematomas, etc.) y cuando se administren concomitantes como antiagregantes plaquetarios. En conjunto con el médico tratante se podrá tomar una de las tres pautas descritas en la literatura:

- No modificar la medicación
- Modificar la Terapia: disminuir la dosis, administración de sustancias antidoto y terapia puente (reemplazo por heparina de bajo peso molecular).

- Suspensión de la terapia anticoagulante en función de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Por tal motivo el enfoque multidisciplinario es indispensable en este tipo de casos. realizar interconsulta donde se exprese el procedimiento planeado, la expectativa de sangrado, el tiempo que llevara la intervención y el tamaño del lecho quirurgico son elementos que el cirujano dentista debera expresar al medico tratante, con estos factores aunados a la condición sistémica del paciente, se podra tomar en conjunto una decision sobre la terapia antitrombotica. (45)

4.8.2 No modificar la terapia anticoagulante

Una vez realizada la interconsulta con el médico tratante, en procedimientos de bajo riesgo de sangrado como extracciones dental de hasta 3 piezas adyacentes, extracción quirúrgica de un diente (incluye el levantamiento de un colgajo mucoperióstico, osteotomía y odontosección), detartraje (tanto supra como subgingival) y colocación de implantes, será mejor mantener la terapia anticoagulante puesto que el riesgo a eventos tromboembólicos puede ser mayor (44)

Estudios realizados a partir de 1993 han reportado que realizar procedimientos en pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina k que presentaron un INR inferior a cuatro no mostraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de hemorragias postoperatorias en comparación con los pacientes a los que les fue suspendida la medicación, además de mostrar que en los casos de hemorragia el manejo con medidas hemostáticas locales fue satisfactorio. (45)

4.8.3 Modificaciones a la terapia anticoagulante

En conjunto con el médico tratante se decidirá si es necesario reemplazar la terapia anticoagulante por algún fármaco que resulte más fácil de antagonizar o administrar un antídoto en caso de que la terapia base no cumpla con esa característica como los inhibidores directos del factor Xa de los cuales el antídoto sigue en etapa de investigación. Este reemplazo por heparina de bajo peso molecular es denominado terapia puente, esta debe ser empleada en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (válvulas cardíacas mecánicas, ACV reciente, etc.) bajo tratamiento con warfarina o NOAC que vayan a ser sometidos a tratamiento mayormente invasivos como: extracciones de más de tres piezas dentales, de extracciones quirúrgicas de más de un diente o de colocación de más de un implante que exijan la práctica de incisiones y colgajos más amplios. (44)

La interrupción extendida del medicamento previo, generalmente en la warfarina ya que esta tarda entre 5 y 10 días en retornar a niveles terapéuticos recomendados para cada padecimiento (INR entre 2 y 3.5), ya que esto puede poner al paciente en riesgo.n (44, 45)

En caso de que el paciente sea tratado con antagonistas de la vitamina k y registre un INR por encima de 5, el médico indicará en caso de ser necesario administración de vitamina k por vía intravenosa para reducir el efecto de este tipo de fármaco o por el contrario suspenderlo temporalmente hasta tres días antes del procedimiento quirúrgico y reanudarlo unas horas después de esta intervención. (44)

En pacientes cuyo riesgo tromboembólico sea clasificado como moderado se puede recomendar interrumpir la anticoagulación para la cirugía y prescindir de la terapia puente (reemplazo por heparina de bajo peso molecular). Si se decide interrumpir la anticoagulación, debe hacerse de acuerdo con las propiedades farmacológicas del anticoagulante empleado, procediendo con el procedimiento quirúrgico hasta que se hayan superado sus efectos. (44)

En pacientes con válvulas cardíacas mecánicas y accidente cerebrovascular reciente, bajo tratamiento con warfarina o anticoagulantes orales directos está indicada la terapia puente (la sustitución de la anticoagulación oral por heparinas fraccionadas en aquellos pacientes programados para una intervención de riesgo hemorrágico relativamente alto como: (44)

- Historial de eventos embólicos en los tres meses previos
- Válvula mitral o aórtica mecánica
- Factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular (ECV) adicionales
- Fibrilación auricular con alto riesgo de ECV (CHADS2 5 o 6)
- Embolismo sistémico en las 12 semanas previas
- Tromboembolismo venoso (TEV) en los tres meses previos
- Embolismo previo durante la interrupción de la anticoagulación crónica. (44)

Cuando se decide instalar la terapia puente con heparinas fraccionadas, esta debe instaurarse en los tres días previos a la cirugía, en dosis de 1 mg/Kg/peso y 24 horas antes del procedimiento planificado se retira este fármaco, se realiza el procedimiento quirúrgico tomando cuenta el tipo de cirugía: alto riesgo de hemorragia se retoma la terapia anticoagulante base entre 48 y 72, en las cirugías de bajo riesgo 24 horas después son suficientes. (44)

Actualmente no se han realizado reportes de casos donde la terapia de puente sea necesaria en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos sometidos a procedimientos odontológicos rutinarios, no así en procedimientos de alto riesgo, realizados intrahospitalariamente en los servicios de cirugía maxilofacial. Autores como Spyropoulos y col en 2012 sugirieron que este protocolo debe usarse solo en pacientes con riesgo tromboembólico intermedio o alto. (45)

4.8.4 Suspensión de la terapia anticoagulante

En caso de decidir interrumpir la terapia anticoagulante, debe hacerse de acuerdo a las propiedades farmacológicas del medicamento, tomando en consideración la función renal y hepática, ya que estas pueden interferir en la excreción del fármaco. (44)

Suspender la medicación con cumarínicos debe hacerse cinco días antes del procedimiento quirúrgico, y debe solicitarse el INR con un máximo de 24 hrs de realización. Se debe tomar en cuenta que puede tardar entre 5 y 10 días para que el paciente retorne a el rango normal de anticoagulación según lo recomendado a su padecimiento, lo que expone a este a eventos tromboembólicos. Es por eso que en algunos pacientes con riesgo elevado de trombosis que serán sometidos a procedimientos de alto riesgo hemorrágico, se prefiere la terapia puente. (44)

En pacientes con bajo riesgo hemorrágico y alto riesgo de trombosis no es recomendable la suspensión de warfarina. De ser requerida su interrupción, la warfarina ha de reiniciarse a las 12 o 24 horas posteriores al procedimiento quirúrgico planeado, dependiendo de su hemostasia. (44)

En pacientes con riesgo tromboembólico moderado en los que se ha decidido interrumpir la anticoagulación para el procedimiento quirúrgico puede prescindirse de la terapia puente. (45)

Si se decide interrumpir la anticoagulación, deben tenerse en cuenta las propiedades farmacológicas del anticoagulante empleado con la finalidad de no proceder con la cirugía hasta tanto hayan sido abatidos sus efectos (véase más adelante).

En caso de decidir suspender el dabigatrán debe ser entre dos y tres días previos al procedimiento considerando que la función renal sea normal. su rápido inicio y fin de su función favorece a que no sea necesaria la terapia puente en la mayoría de los casos. El dabigatrán debe ser retomado durante el posoperatorio cuando se ha logrado hemostasia, esta droga anticoagulante es de inicio rápido, con un efecto máximo entre dos y tres horas después de su ingesta por lo que no es necesaria la terapia puente en la mayoría de los casos. (44)

El rivaroxabán debe ser interrumpido dos o tres días antes de la cirugía. (44)

4.9 Realización del procedimiento Quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos son clasificados en bajo riesgo, riesgo moderado y de alto riesgo hemorrágico, la importancia de esta clasificación radica al momento de tomar la decisión de modificar o no la terapia anticoagulante.

A Partir del 2011 se introdujo una nueva clase de anticoagulantes, denominados directos por su mecanismo de acción, al tratarse de medicamentos recientemente introducidos, la literatura con respecto a estos en el ámbito odontológico es limitado. Actualmente existen una series de recomendaciones clínicas que orientan al profesional de la salud cuando sea necesario retirar estos farmacos de manera temporal ante un acto quirurgico en el que el riesgo hemorragico es alto, estas pautas son provenientes de las farmaceuticas que los producen, basadas en sus estimaciones clínicas, la farmacocinética y valores estandarizados. (45)

Es conocido que suspender el tratamiento antes de una cirugía aumenta el riesgo de presentar un evento tromboembolico, no suspenderlo, podría ocasionar episodios hemorrágicos de difícil control. Por lo que resulta necesario familiarizarse con el manejo perioperatorio de estos anticoagulantes y así disminuir los riesgos y complicaciones asociados a la suspensión o mantención de estos en el período perioperatorio y postoperatorio. (45)

Para lograr este objetivo se debe evaluar y balancear el riesgo de sangrado versus el riesgo de eventos tromboembólicos, considerando la condición médica de cada paciente y el tipo de procedimiento quirúrgico que recibirá

4.9.2 Recomendaciones

Si bien actualmente no existe una guía definitiva para el tratamiento de pacientes bajo terapia anticoagulante oral, ya que la lista de enfermedades tratadas con estos fármacos es amplia, las dosis de estos es variables dependiendo el padecimiento y se debe considerar además la función renal y hepática del paciente, diversos autores recomiendan:

Los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales que presenten además enfermedades hepáticas, renales, trombocitopenia o tengan tratamiento antiagregante plaquetario conjunto no deberan ser atendidos en centros de atención primaria (consultorio dental); dado que en estos pacientes el riesgo de sangrado se ve incrementado. Por lo tanto estos pacientes deberán ser atendidos a nivel hospitalario, o en centros que cuenten con la infraestructura para atender las posibles complicaciones.

Realizar el procedimiento quirúrgico por la mañana y en los primeros días de la semana, con el fin de poder atender las complicaciones hemorrágicas con mayor facilidad.

Contar medidas hemostáticas locales complementadas con suturas para disminuir el riesgo de complicaciones posoperatorias por esta causa (49)

Realizar el procedimiento quirúrgico de manera mínimamente invasiva, por personal capacitado, especialmente por aquellos cuya destreza y especialización en el área se verá expresada en cirugías de menor duración, menos invasivas, mayormente efectivas, etc. (47,49)

Recomendar alternativas terapéuticas al procedimiento quirúrgico, en caso de poderse realizar: obturaciones, tratamientos de conductos, re tratamiento endodóntico por vía ortógrada, etc. (47)

Empleo de anestésicos con vasoconstrictor si las condiciones sistémicas del paciente así lo permiten y la infiltración por técnicas anestésicas no tronculares de preferencia, ya que estas aumentan el riesgo de hematomas, daño tisular. (47)

Medidas hemostáticas postoperatorias, colocación de sutura, compresión hemostática duradera mediante gasas estériles impregnadas con ácido tranexámico. (47)

correcta prescripción pre y postoperatoria, ya que algunos medicamentos de uso cotidiano en la práctica odontológica puede alterar potenciando o restando actividad farmacológica anticoagulantes orales. (47)

Deberá realizarse un adecuado manejo del alveolo postextracción, retirando el tejido granulomatoso sin lesionar el tejido óseo (evitar curetajes), con instrumental adecuado para este procedimiento como la cucharilla de lucas por ejemplo. Esto es fundamental para evitar sangrado postquirúrgico. (47)

En cuanto a las suturas es preferible usar de tipo reabsorbible y monofilamento ya que las características físicas estas reducen la adhesión de bacterias a las fibras como en el caso de la seda trenzada. igualmente el calibre de estas no deberá ser mayor a 2 (00) ya que estas aunadas al exceso de tensión podrían desgarrar el tejido. (47)

4.10 Control de Hemorragias

El principal efecto secundario de los fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios es la tendencia a la hemorragia, aunado a que los procedimientos en cirugía bucal y algunas otras especialidades se caracterizan por el sangrado, es elemental que se cuente con las medidas hemostáticas adecuadas. En la literatura odontológica se han descrito resultados de estudios realizados donde se sometió a procedimientos quirúrgicos orales y maxilofaciales a pacientes bajo terapia

antitrombótica en los que se destaca la importancia del uso correcto de las medidas hemostáticas locales para controlar las hemorragias de manera satisfactoria. (44)

El control de hemorragias puede ser intraoperatorio y post operatorio, dependiendo del caso será el auxiliar utilizado.

4.10.2 Métodos hemostáticos locales

Si el sangrado excesivo se presenta intraoperatoriamente se recomienda el uso de métodos físicos como la digitopresión con gasas estériles impregnadas o no con algún antifibrinolítico, pinzado de vasos sanguíneos en caso de ser posible (arteria palatina por ejemplo), ligadura de estos y colocación de puntos de sutura acompañados del uso de productos derivados de colágeno, celulosa oxidada etc.

4.10.3 Fármacos Antifibrinolíticos

El manejo del sangrado postoperatorio puede hacerse con el uso de agentes antifibrinolíticos locales tópicos como el gel de ácido tranexámico o ácido aminopropiónico e incluso estos mismo en presentación de colutorio, por un mínimo de tres días después de la intervención.

4.11 Consideraciones Farmacológicas:

Todos los medicamentos que se prescriben en la actualidad tienen interacciones con otros medicamentos por inducción e inhibición enzimática, competición por la unión a proteínas plasmáticas o modificaciones de la flora intestinal, los anticoagulantes orales no son la excepción, por tanto el cirujano dentista debe conocer las posibles interacciones de los medicamentos prescritos durante la consulta, en el caso de los procedimientos quirúrgicos enfocados al control de infecciones y control del dolor, con el fin de evitar complicaciones resultado de la posible interacción de estos con la terapia anticoagulante como el aumento o disminución del efecto antitrombótico y las complicaciones que esto puede presentar (hemorragia o trombosis). (45)

Existen algunas situaciones que generan cierta preocupación en el odontólogo ante la necesidad de prescribir un fármaco en específico debido a la posibilidad de interacción con el anticoagulante como el ciprofloxacino en terapia periodontal, ante estas situaciones también será indispensable la consulta con el médico tratante, que puede establecer ajustes a la dosis en las que este medicamento será eficaz y la interacción con el anticoagulante sea la más baja posible. Ante esta situación se recomienda contemplar fármacos cuya interacción sea menor o no presente tal en asociación con la terapia antitrombotica, lo que facilita una prescripción farmacológica segura por ejemplo: elegir paracetamol y codeína como analgésicos antes que cualquier AINE. (47,48)

Otro aspecto a considerar es la dieta del paciente, ya que una alimentación que incluya alimentos ricos en vitamina k (Espinacas, coliflor, col rizada, coles de Bruselas, té verde, cilantro, perejil, menta, brócoli, hojas de rábano, alcachofas, aguacate, algas, etc) puede ser perjudiciales para la terapia con cumarínicos (warfarina y acenocumarol), si bien una lista de alimentos que a evitar deberá ser proporcionada por el médico tratante, al momento de realizar una historia clínica completa se deberá indagar en este sentido y en caso de reportar que el paciente ha ingerido este tipo de alimentos invitarlo a consultarlo con su especialista. (47)

4.12 Indicaciones postoperatorias

Una vez realizado el acto quirúrgico se deberán indicar las mismas pautas que se dan a pacientes sin compromiso sistémico, encaminadas a proteger la integridad del coágulo sanguíneo en caso de extracciones dentales y las propias en procedimientos de implantología oral, caso de traumatismos dentofaciales, toma de biopsias orales etc. Haciendo especial énfasis en:

Se indicará al paciente que si aparecen hematomas, dificultad para tragar (disfagia), aumento de tumefacción intraoral, dificultad respiratoria o sangrado profuso que no pueda ser controlado mordiendo una gasa durante 30 minutos, deberá llamar a emergencias o acudir al servicio de urgencias hospitalario más cercano y notificarnos.(47)

Retomar la medicación antitrombótica en caso de haber sido suspendida temporalmente o modificada por terapia puente en tiempo y dosis indicada, en algunos casos puede ser manera gradual hasta llegar a la dosis previa, generalmente en 24 y 48 horas en pacientes con alto riesgo trombótico y entre 48 y 72 horas en aquellos pacientes con riesgo medio, asegurando que en este lapso el coágulo sanguíneo ha sido correctamente establecido y el riesgo de pérdida de este y sus complicaciones son menores (alveolitis, sangrado postoperatorio). (47)

Se indicará dieta blanda y fría las primeras 24-48 Horas para evitar lesiones secundarias en los tejidos blandos enjuagues con antifibrinolítico (ácido tranexámico 4,8-5% o ácido épsilon amino caproico 25%) que además ayudarán a la remoción por arrastre de bacterias y restos alimenticios. (47)

indicar al paciente que en caso de ruptura en los puntos de sutura deberá acudir al consultorio, ya que la función de estos es mantener afrontados los bordes de las incisiones y con esto reducir la posibilidad de infecciones y hemorragias.

4.13 Retomar fármaco anticoagulante

Cuando se ha suspendido la terapia antitrombótica por indicación del médico tratante deberá ser instaurada en intervalos de tiempo y dosis indicada considerando además el tipo de cirugía; aquellas consideradas de alto riesgo hemorrágico, se debe esperar entre 48 y 72 horas para el reinicio; en las de bajo riesgo se contempla que 24 horas son suficientes, asegurándose que durante este lapso de tiempo el coágulo sanguíneo ha sido correctamente establecido y el riesgo complicaciones son menores (alveolitis y sangrado postoperatorio). (44,47)

En caso de haber sido necesaria la terapia puente que generalmente fue instaurada tres días previos a la cirugía (dos días después de haber omitido la warfarina), a razón de 1 mg/Kg/peso. Dicha terapia puente se discontinúa 24 horas antes del procedimiento planificado. Para el reinicio de la anticoagulación debe tenerse en cuenta el tipo de cirugía. En aquellas con alto riesgo de sangramiento, se espera entre 48 y 72 horas para el reinicio; en las de bajo riesgo, 24 horas son suficientes. Al mismo tiempo, ha de reiniciarse la warfarina. (44)

Los nuevos anticoagulantes orales deben ser reiniciados en el posoperatorio cuando se haya alcanzado la hemostasia ya que su inicio de acción es rápido y su efecto máximo se alcanza en dos o tres horas posteriores a la toma, estas características farmacológicas hacen que en la mayoría de los casos no sea necesaria la terapia puente. (44,45)

4.14 Seguimiento postoperatorio

Al igual que los pacientes sanos sometidos a procedimientos quirúrgicos orales, se debe realizar un seguimiento postoperatorio en el que se evalúe:

Control del estado general del paciente, en caso de presentar algún signo o síntoma fuera de lo habitual y en caso de ser necesario remitir a un servicio de urgencias médicas.

Retirar suturas a los 7 días, aun cuando se utilicen suturas reabsorbibles, esta cita será importante para observar la cicatrización del lecho quirúrgico y tratar eventualidades como alveolitis.

Evaluar el uso de fármacos, dosificación y duración.

Indicaciones locales: uso de hielo en las primeras horas (48 hrs.).

Controlar la higiene bucal del paciente mediante el uso de antisépticos orales. (44)

Capítulo V: Métodos de hemostáticos locales

La mayoría de los autores coinciden en la importancia de las medidas hemostáticas locales, aún cuando se ha suspendido el tratamiento anticoagulante. En la mayoría de los casos no es necesaria la suspensión de la terapia anticoagulante para los procedimientos odontológicos llevados a cabo dentro del consultorio dental (excepto en extracciones simples de más de tres piezas dentales, extracciones quirúrgicas de más de un diente o de colocación de más de un implante), por ende es necesario conocer los métodos hemostáticos locales disponibles que ayudarán a cohibir hemorragias de manera satisfactoria. (44,45)

La correcta aplicación de estas medidas disminuye el riesgo de hemorragias postoperatorias y en algunos casos son utilizadas intraoperatoriamente, mejorando la visibilidad del campo quirúrgico. Son clasificados en: Métodos físicos y químicos.

5.1 Métodos Físicos:

Dentro de los métodos físicos encontramos: la compresión mecánica con gasas estériles embebidas o no en ácido tranexámico, la colocación de suturas, electrocauterización y laser. El uso de estas medidas puede disminuir el riesgo de sangrado en procedimientos quirúrgicos y favorecer la hemostasia en el postoperatorio. (1)

5.1.1 Compresión mecánica

El método más sencillo ante cualquier tipo de sangrado transoperatorio y posoperatorio es la compresión mecánica, esta se realiza con gasas estériles por un periodo entre 5 y 10 minutos.

En procedimientos como extracciones dentales se colocan gasas, se indica al paciente morder levemente para generar presión sobre la herida y con esto favorecer la hemostasia. Cuando se realizan extracciones quirúrgicas (osteotomía necesaria), el sangrado aumenta de manera importante. En estos casos podemos generar presión mediante la introducción de gasas en el lecho quirúrgico mantenerla por un periodo entre 5 a 10 minutos.

En casos de abordajes extraorales propios de la cirugía maxilofacial, cuando se presenta hemorragia repentina, el primer paso es la aplicación de presión digital, y posteriormente aspiración del sangrado mejorando la visibilidad y posteriormente pinzar el vaso sanguíneo de donde proviene la hemorragia.(49)

Este procedimiento puede llevarse a cabo con las gasas humedecidas con solución de ácido tranexámico, del cual se han descrito propiedades antifibrinolíticas.

5.1.2 Sutura

Algunos autores mencionan que el afrontamiento de los bordes debe hacerse sin tensión, pero en casos de hemorragias importantes ya sea en el posoperatorio

inmediato o tardío, la colocación de varios puntos de sutura generan tensión suficiente por un período largo de tiempo generando así hemostasia. Las características vasculares de la mucosa oral hacen que el proceso de cicatrización no se vea modificado por el empleo de esta medida, en la mayoría de los casos, la cicatriz es imperceptible. (49)

Dependiendo del tamaño de las incisiones, el tipo de colgajo realizado será el número de puntos de sutura que deberán colocarse, lo más importante es el correcto afrontamiento de los bordes.

5.1.3 Electrocauterización

Consiste en la aplicación de corriente eléctrica de alta frecuencia con el fin de seccionar, coagular, o disecar tejidos, su principal cualidad es la capacidad realizar incisiones al mismo tiempo que se sellan los vasos sanguíneos y linfáticos del lecho quirúrgico. Las características de la corriente eléctrica determinan el efecto que ésta tiene sobre los tejidos, dependiendo de la intensidad y la frecuencia de la corriente, los tejidos pueden ser divididos y/o cauterizados inhibiendo o disminuyendo la hemorragia en el área tratada, por lo que su empleo en pacientes anticoagulados podría ser beneficioso.

En el mercado se ofertan dos modalidades electroquirúrgicas principalmente: el tipo monopolar y bipolar, con ambos tipos se pueden realizar incisiones y coagulación del tejido; pero el modo monopolar es más eficaz al realizar cortes.

La división de los tejidos se realiza al aplicar mediante la elevación rápida de la temperatura (más de 100 °C) con una corriente de alta intensidad pero de bajo voltaje, lo cual resulta en la evaporación celular. En cambio, para lograr la cauterización de los tejidos se utiliza una corriente intermitente de baja intensidad, lo cual produce una temperatura menor (entre 60 y 80 °C) que desnaturaliza las proteínas de la célula, pero manteniéndose por debajo de la evaporación. La coagulación de las proteínas y la deshidratación celular inducen la hemostasia. (49,50)

5.1.4 Laser

El término láser acrónimo de “luz amplificada por emisión estimulada de radiación” (light amplified stimulated emission of radiation), es un proceso mediante el cual la energía eléctrica se convierte en energía lumínica, esta tiene efectos sobre los tejidos por la elevación la temperatura que genera, produciendo lesiones dependientes de la temperatura alcanzada (incisión, escisión de tejidos, ablación/vaporización y hemostasia/coagulación) y las características de los tejidos donde es aplicada.

Cuando se alcanzan temperaturas entre 37 y 50 °C se produce una inactivación bacteriana, lo que justifica su aplicación periodontal y endodóntica; Cuando la

temperatura está entre 60 y 70°C se da la coagulación y desnaturalización de proteínas, finalmente si la temperatura llega a los 100°C se genera la vaporización de agua de los tejidos, lo que se denomina como ablación, temperaturas más allá de los 100 grados se genera daño sobre los tejidos sin efectos terapéuticos, mismos que retrasan la cicatrización y aumentan la posibilidad de dolor postoperatorio.

El láser de tipo Argón junto y el Neodimio: itrio aluminio granate en modo pulsado constante, son con los que mejores resultados dan en caso de ser usados con fines hemostáticos.

Las aplicaciones de laser más comunmente usadas son: frenectomía, tratamiento de liquen plano, leucoplasia, eritroplasia, e incluso carcinoma in situ, escisión de épulis fisuratum, biopsias, descubrimiento de implantes, tratamiento de periimplantitis y remodelaciones gingivales. (49,51)

5.2 Métodos Químicos

Existen múltiples estudios donde se destaca que las medidas hemostáticas locales actúan de manera eficiente en el control de hemorragias intra y postoperatorias en pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral, en general los pacientes tratados con antagonistas de vitamina k que presentan un rango INR menor a 4 y son sometidos a procedimientos quirúrgicos de hasta tres extracciones dentales, que presentan mayor sangrado en comparación con individuos sanos son perfectamente tratables con medidas locales. Mientras que la mayoría de los pacientes tratados con anticoagulantes orales directos no han mostrado diferencia significativa en el grado de sangrado en comparación con individuos sanos, en casos donde han presentado eventos hemorrágicos intra y postoperatorios las medidas hemostáticas locales han sido suficientes para detener este proceso. En ese sentido resulta importante que el cirujano dentista y especialista que lleve a cabo intervenciones quirúrgicas conozca las alternativas locales que tiene a su disposición actualmente. (52,53)

5.2 Adhesivos tisulares

Los adhesivos tisulares son utilizados para la aproximación de los tejidos y con ello el cierre de heridas. La aproximación de bordes ayuda a taponar la hemorragia. Estos adhesivos pueden ser reabsorbibles o no reabsorbibles. (54)

5.2.1 Cianoacrilato de uso quirúrgico

Los adhesivos de cianoacrilato de uso quirúrgico son materiales sintéticos que al estar en contacto con agua o fluidos tisulares inician su reacción de polimerización, con una reacción exotérmica apenas perceptible para el paciente, sin efectos tóxicos al ser aplicados de forma tópica o subcutánea, presentan actividad

antimicrobiana bacteriostática contra bacterias Gram positivas y destrucción activa de colonias de estreptococo. (54)

Su utilidad en cirugía maxilofacial es la embolización de vasos sanguíneos y manejo de hemorragias secundarias a cirugías de terceros molares. Gracias a sus propiedades físicas le permiten ser usados como agentes hemostáticos locales. (55)

Se demostró que el uso de esta medida hemostática en pacientes medicados con warfarina, sometidos a extracciones dentales en los que se usó cianoacrilato en conjunto con suturas, no presentaron sangrado postoperatorio en comparación con pacientes anticoagulados que sólo recibieron suturas. (56)

Otras aplicaciones en cirugía oral y maxilofacial son: la fijación de injertos gingivales libres, manejo de perforaciones de la membrana sinusal en procedimientos de elevación del seno maxilar, inmovilización de los cabos en la reparación de nervios periférico, y el manejo de fistulas salivales parotídeas. (55)

Su principal ventaja es su fácil colocación, no precisar de anestesia cuando se emplean en el manejo de sangrado postoperatorio y no necesitar ser removido como las suturas, se presentan en unidosis dentro de una ampolleta plástica con un extremo colapsable.

5.2.2 Adhesivo de fibrina

El propósito de emplear adhesivo de fibrina es generar la formación de coágulos en el lecho quirúrgico sin modificar la terapia anticoagulante, en ese sentido el sellador de fibrina replica la última fase de la coagulación sanguínea convirtiendo del fibrinógeno en fibrina.

Los adhesivos de fibrina tienen una presentación de doble jeringa que los mezcla antes de ser aplicados de forma similar a las presentaciones de polivinil siloxano de consistencia ligera. El primer componente contiene fibrinógeno y proteínas plasmáticas, mientras que el segundo trombina y cloruro de calcio, estos componentes interactúan durante la aplicación para formar un coágulo estable compuesto por fibrina, Algunos fabricantes también incluyen microdosis de calcio, factor XIII o antifibrinolíticos como la aprotinina. (57)

El sellador de fibrina favorece la cicatrización gracias a la presencia de factor XIII en pacientes anticoagulados, aun no se ha demostrado efectos en el proceso de cicatrización del alveolo de extracción en pacientes sanos.

El uso de sellador de fibrina en procedimientos de cirugía oral en pacientes con tratamiento anticoagulante oral es seguro y eficaz para reducir la hemorragia

postoperatoria siempre y cuando el paciente se encuentre en rango terapéutico de INR entre 1 y 5. (58)

Ante el riesgo de hemorragia en caso de no modificar o suspender temporalmente la terapia antitrombótica o el riesgo a eventos tromboembólicos en caso de modificarla es un reto para los profesionales de la salud que llevan a cabo procedimientos quirúrgicos, varios estudios avalan el resultado satisfactorio del uso de sellador de fibrina como medida hemostática local eliminando la necesidad de modificar la terapia anticoagulante; para aquellos pacientes sin afecciones renales o hepáticas cuyo INR se encuentre entre 1 y 4. (59)

5.3 Productos de colágeno

El taponamiento de colágeno se utiliza para preservar el proceso alveolar, estos compuestos de colágeno tipo I, altamente purificado, de origen bovino. Son resistentes a la manipulación, contribuyen a la hemostasia ya que se caracterizan por absorber la sangre y estabilizar el coágulo, estos productos se reabsorben en tiempos variables dependiendo, del área donde se aplique. (49)

se han descrito los mecanismos mediante los cuales los productos a base de colágeno favorecen la hemostasia, estos son:

- Estimulación de la adhesión plaquetaria
- agregación plaquetaria y liberación
- Activación del factor XIII (factor de Hageman).
- Taponamiento mecánico
- Liberación de la serotonina (60)

5.3.2 Colágeno Microfibrilar

El colágeno microfibrilar es un producto obtenido a partir de colágeno bovino, su mecanismo de acción es que una vez colocado en el alveolo dental favorece la adhesión y activación plaquetaria, formando el tapón plaquetario y posteriormente la malla de fibrina.

Su presentación es en forma de polvo y láminas (Avitene, Bard Davol, Warwick,) El colágeno microfibrilar no presenta aumento de volumen al entrar en contacto como otros hemostáticos locales. Este producto es reabsorbido aproximadamente a las 8 semanas, es utilizado para lograr la hemostasia en extracciones dentales y otros lechos quirúrgicos. (54)

Este método hemostático se considera difícil de colocar y ser de los más costosos del mercado, actualmente en el mercado es posible encontrar otras marcas y todos tienen el mismo modo de acción, además de que la zona quirúrgica cicatriza de forma semejante. En estudios de cicatrización con agentes hemostáticos a base de colágeno han mostrado resultados favorables. (60)

5.3.3 Esponja

Se trata de una masa porosa a base de colágeno animal, ácido bórico y furaciclina, tiene un tamaño 1 cm x 1 cm, podemos encontrarla en presentaciones individuales. Tiene acción hemostática, antiséptica y estimulante de la regeneración de los tejidos.

Se usa en cirugía dental o maxilofacial aplicandola en el alveolo sangrante, generando presión mecánica durante 1 a 2 min. En caso de no ceder la hemorragia se puede colocar otra esponja embebida en solución de trombina; cuando la hemostasia se ha conseguido se procede a suturar. Esta se reabsorbe sin daño alguno a los tejidos. (3)

5.3.4 Apósitos

Estos han sido ampliamente estudiados en cirugía periodontal como protección de injertos óseos, pero esa no es su única aplicación ya que estos pueden ser introducidos en el alveolo y conseguir la hemostasia, en el manejo de perforaciones de la membrana de Schneider, procedimientos de elevación de seno maxilar y protección de lechos donantes de tejido blando. Igualmente están elaborados con base en colágeno bovino por lo que comparten características con las otras presentaciones de hemostáticos locales a base de colágeno. Son reabsorbidos entre 10 y 14 días, comercialmente los podemos encontrar en distintas medidas dentro de un sobre esteril, estos están diseñados para un solo uso; al intentar esterilizarlos estos pierden la porosidad, principal característica.

5.4 Astringentes

Los agentes astringentes son sustancias capaces de detener la hemorragia gracias a que provocan la contracción de los tejidos y de los vasos sanguíneos mediante acción química u osmótica, En los procedimientos quirúrgicos intraorales, han demostrado poder detener la hemorragia y actuar contra infecciones.

5.4.2 Sulfato férrico

El sulfato férrico es un producto químico utilizado como agente hemostático en prótesis fija, aunque también se ha demostrado acción favorable en procedimientos quirúrgicos. su funcionamiento es el resultado de la interacción de la sangre con los iones de hierro y sulfato formando un aglutinado de proteínas de la sangre.

Se aplica directamente en la superficie ósea y en cuestión de segundos se logra detener el sangrado. Sin embargo, algunos estudios revelan que es citotóxico, en caso de no ser eliminado en su totalidad de superficie genera inflamación severa y retraso en la cicatrización.

tiene efecto necrosante, debido al pH tan bajo que presenta: entre 0,8 a 1,6, aunado a la dificultad de su completa eliminación, no se recomienda que sea aplicado cerca de zonas de interés como: el nervio dentario inferior, el foramen mentoniano, el seno maxilar y el piso nasal, Aún así el sulfato férrico se considera un agente hemostático seguro, cuando es utilizado en cantidades muy pequeñas, sea eliminado completamente de la superficie ósea antes de suturar. (60)

5.4.3 Cloruro de aluminio

El cloruro de aluminio en concentración del 25% es un agente astringente con mecanismo de aglutinación proteínico similar al sulfato férrico, sin los efectos secundarios perjudiciales. Generalmente utilizado para generar retracción gingival para la toma de impresiones, también ha sido utilizado para asegurar la hemostasia en procedimientos quirúrgicos.

Este método se encuentra en forma de gel dentro de una jeringa, puede ser de color azul o transparente, se coloca sobre el hueso impregnándolo mediante torundas estériles. es fácil de remover de la porción ósea lavando con solución salina. (59)

5.5 Agentes oclusivos

Estos agentes actúan de manera mecánica, reduciendo el sangrado al taponear los pequeños vasos cuando están en contacto con la superficie ósea. No generan ningún efecto sobre la coagulación de la sangre.

5.5.2 Cera para hueso

La cera para hueso es una mezcla de cera de abeja, parafina y en menor porcentaje (12%) isopropil palmitato, fue introducida al mercado hace más de 100 años por lo que ha sido ampliamente usada en procedimientos quirúrgicos en los que se ha presentado hemorragia ósea medular o de algunos conductos nutricios. Se puede aplicar con el dedo o con instrumentos dependiendo del área; ejerciendo ligera presión y un movimiento lateral al mismo tiempo, de tal forma que parte del material viaje hacia el interior de los conductos sangrantes, obliterándolos mecánicamente. Una vez que se haya completado el procedimiento, todo el material debe ser retirado ya que se ha reportado que en caso de que algunos restos quedan en contacto con el hueso esto ocasiona inflamación persistente, reacción a cuerpo extraño y retraso en la cicatrización, este material se recomienda en procedimientos en los que se requiere hemostasia transitoria, como la cirugía endodóncica (49,60)

5.5.3 Copolímero de óxido de alquileno

El copolímero de óxido de alquileno es un producto biocompatible, de fácil manipulación cuyas propiedades oclusivas son similares a la cera de hueso, También genera la oclusión de los canales vasculares medulares para obtener la hemostasia, no provoca reacción a cuerpo extraño ya que es eliminado en algunas

semanas, por tal motivo algunos autores recomiendan usar este producto en lugar de la cera ósea para tratar el sangrado óseo. (54)

5.5.4 Sulfato cálcico

Este material es utilizado como hemostático, aunque originalmente su propósito era promover la regeneración ósea, estimulación y formación de hueso nuevo, y como barrera para impedir la migración de tejido blando hacia el interior del defecto.

Comercialmente lo podemos encontrar en forma de polvo y líquido, estos se mezclan para obtener una masa, se aplica directamente sobre el defecto óseo. Actúa en forma mecánica obliterando los vasos pequeños provenientes del tejido óseo sin alterar la coagulación, es ampliamente utilizado en cirugía apical y preservación alveolar posextracción, este producto se reabsorbe en su totalidad pasados tres meses, sin ocasionar respuesta inflamatoria a largo plazo. También tiene la ventaja de ser relativamente barato en comparación con otros métodos. (49,60)

5.6 Esponjas a base de gelatina

Este material se obtiene a base de piel de porcinos purificada, pueden absorber hasta 45 veces su peso. Es un material biológicamente reabsorbible, son de color blanco, textura porosa y son insolubles en agua. Sus propiedades hemostáticas no han sido comprendidas del todo; se cree que estas tienen un efecto mecánico más que interferir en la coagulación, aunque algunos autores mencionan que: estas actúan intrínsecamente promoviendo la desintegración de las plaquetas y la posterior liberación de tromboplastina. Esto a su vez, estimula la formación de trombina y soporta las hebras de fibrina en los poros de la esponja. Estas se colocan dentro del sitio sangrante, ejerciendo ligera presión para posteriormente colocar un punto de sutura en cruz y así prevenir su desalojo. (49,60)

5.7 Productos de celulosa Oxidada

Este material se obtiene a partir de la oxidación de α -celulosa regenerada (oxicelulosa) combinada con ácido polianhidroglucurónico, trenzado en hebras para formar un tipo de tejido. Este producto se coloca directamente sobre el sitio quirúrgico sangrante con ligera presión logrando así hemostasia rápida en menos de 5 minutos. Su modo de acción es físico, al entrar la sangre para formar luego una masa semejante a un coágulo.

Algunos autores han mencionado: que puede llegar a alterar la cicatrización alveolar post extracción, pero es mayor la evidencia científica que lo denomina material seguro, al no encontrar diferencias en las características en la cicatrización alveolar. (49,60)

5.8 Vasoconstrictor

Es conocida que la actividad del vasoconstrictor presente en los anestésicos locales es reducir el ritmo de absorción del mismo, lograr una mayor profundidad anestésica y duración del efecto, tiene también un efecto hemostático ya que durante los procedimientos quirúrgicos contribuye a tener un menor sangrado y con ello un campo quirúrgico más despejado.

En caso de que las condiciones sistémicas del paciente lo permitan se pueden emplear anestésicos con una mayor concentración de epinefrina (al 1:50 000, en lugar de al 1:100 000) para lograr una hemostasia más sencilla durante el acto quirúrgico. (49)

5.8.2 Torundas embebidas en vasoconstrictor

Los vasoconstrictores han sido descritos como excelentes agentes para el control de la hemorragia durante los procedimientos quirúrgicos, de estos la epinefrina ha demostrado ser el más eficaz y el más recomendado. En algunos países se encuentran comercialmente disponibles pequeñas torundas con adrenalina al 2.25% utilizadas sobre todo en cirugía apical, al ser espacios reducidos.

Las torundas de algodón embebidas en clorhidrato de epinefrina varían la cantidad de esta en cada presentación. Desde 1.9 mg, 1.15 mg y 1,85 mg. Una torunda impregnada se coloca sobre el hueso sangrante y se colocan torundas secas adicionales, se ejerce presión durante 2 a 4 minutos, luego se retiran las torundas no impregnadas y se determina si se ha obtenido la hemostasia.

El efecto de este método es mecánico y químico, la presión proporciona la acción mecánica, y el clorhidrato de epinefrina proporciona el efecto químico, causando vasoconstricción inmediata local de los vasos sanguíneos. Sin embargo, el posible efecto de la epinefrina sobre el sistema cardiovascular del paciente es algo que debe considerarse antes de emplear este mecanismo. (49,60)

5.9 Subgalato y subsalicilato de bismuto

Subgalato y subsalicilato de bismuto activan la coagulación ya que ambos derivan del ácido gálico, un agente implicado en la formación del coágulo en la vía intrínseca a través del factor de Hageman (Factor XII), no generan efectos tóxicos, ni secuelas postoperatorias. Además de presentar poder antiséptico y astringente, son biocompatibles con los tejidos en reparación y no interfieren con su desarrollo normal.

La utilización del subsalicilato de bismuto es factible, económica y no causa daños o reacciones adversas al paciente, por tal motivo se recomiendan ampliamente en pacientes anticoagulados con riesgo de hemorragia.

Estos son embebidos en una gasa esteril y colocados sobre el alveolo ejerciendo ligera presión, al paso de algunos minutos se consigue detener la hemorragia. (1,61)

5.10 Agentes a base de quitosán

El quitosán es un biopolímero obtenido a partir del esqueleto de crustáceos, estudios realizados han demostrado que no es tóxico para los tejidos y es biodegradable. Son aminopolisacáridos derivados semisintéticamente con estructuras complejas únicas y una amplia gama de aplicaciones en el área biomédica.

Este actúa mediante la unión de eritrocitos, leucocitos, plaquetas, bacterias y virus mediante la diferencia de cargas electroestáticas; estas células presentan superficies electronegativas, y se unen a la carga electropositiva presente en este agente hemostático. En el caso de los eritrocitos, generan rápidamente un coágulo de sangre adhesivo, estimulan la activación de los fibroblastos y la deposición de colágeno.

Ha sido ampliamente investigado, dando buenos resultados como agente hemostático ya que también ocluye mecánicamente el lecho quirúrgico sangrante y antimicrobiano debido a su pH ácido, con especial implicación en pacientes bajo terapia anticoagulante. Resulta de interés ya que se produce a partir de un recurso abundante y renovable y por ser un biomaterial compatible y eficaz. (54,60)

5.11 Trombina tópica

La trombina de uso tópico, es empleada para proporcionar hemostasia cuando la hemorragia es proveniente de los pequeños capilares y vénulas. Se podía encontrar en el mercado como un derivado del plasma bovino, pero las reacciones inmunológicas eran comunes por este producto, esto llevó al desarrollo de la trombina de plasma humano combinado, reconstituida a partir de un polvo liofilizado.

La trombina inicia la división del fibrinógeno en fibrina, formando un coágulo de fibrina. Esta debe aplicarse tópicamente ejerciendo presión con una gasa húmeda por algunos minutos, sus principales desventajas son la difícil manipulación y el alto costo. (54,60)

Capítulo VI: Antifibrinolíticos de uso local

La degradación del coágulo de fibrina una vez que este ha cumplido su función, se produce por acción de la plasmina. Los medicamentos antifibrinolíticos como: el

Ácido Epsilon aminocaproico y el Ácido Tranexámico son análogos sintéticos derivados del aminoácido lisina. Estos se unen a los sitios de unión de la lisina en la plasmina, impidiendo así la proteólisis del coágulo sanguíneo.

Estos dos medicamentos pueden ser utilizados de forma tópica o sistémica. De forma tópica en enjuagues con soluciones de aproximadamente el 5%) antes de la cirugía y posteriormente cada 6 horas durante 7 días obteniendo resultados beneficiosos en pacientes con hemofilia y anticoagulación con warfarina. (54)

El uso de estos enjuagues bucales pre y postoperatorios son recomendados por expertos para el tratamiento dental invasivo de los pacientes que toman medicamentos antitrombóticos orales.

6.1 Ácido tranexámico

Actualmente se apoya el realizar procedimientos quirúrgicos orales a pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral sin modificar esta terapia, bajo ciertos criterios (INR igual o menor a 3.5, ausencia de enfermedad renal o hepática y ausencia de tratamiento antiagregante plaquetario coadyuvante) utilizando medidas hemostáticas locales, Entre estas encontramos la aplicación del ácido tranexámico. En la mayoría de las ocasiones solución al 4,8%, en una gasa empapada ejerciendo presión digital o realizando enjuagues. Incluso hay autores que han mostrado la eficacia de la colocación directa sobre el lecho quirúrgico de comprimidos de uso sistémico triturados de este ácido.

Los enjuagues serán de 10 ml durante 2 min, 4 veces al día por una semana, aunque también se han postulado protocolos más cortos de 2-3 días, con ello mejorar la adhesión del paciente al tratamiento y reducir el costo, teniendo con una eficacia similar.

El uso tópico de este ácido se ha demostrado aún en pacientes sin alteraciones en la coagulación, mejorando significativamente el proceso de cicatrización. Por lo que es recomendado utilizarse en procedimientos donde se generan traumas extensos e incisiones amplias, como la extracción de varias piezas dentales acompañada de alveoloplastia o colocación de implantes en toda la arcada. (62)

6.2 Ácido Épsilon aminocaproico

El ácido aminocaproico es análogo de lisina, ambos compiten por los sitios de unión lisínicos presentes en el plasminógeno y la plasmita, este ácido bloquea la interacción de esta última con la fibrina, como resultado este ácido inhibe potentemente la fibrinólisis y puede revertir la fibrinólisis excesiva.

Al igual que el ácido tranexámico este medicamento es empleado en forma tópica y sistémica en pacientes anticoagulados que serán sometidos a cirugía de distinta índole, en el caso de los procedimientos orales este se emplea de manera tópica en enjuagues al 25%, inmediatamente antes del procedimiento y después de este por 7 días posteriores, favoreciendo la cicatrización y evitando sangrado postoperatorio.

se considera que el ácido tranexámico tiene ventajas sobre el ácido Epsilon aminocaproico, ya que es 10 veces más efectivo y podemos encontrarlo en presentación de gel para utilizarlo en pacientes incapaces de utilizar la presentación líquida como niños o personas con problemas motrices. (33)

Capítulo VII: Interacciones farmacológicas entre anticoagulantes y fármacos de uso común en la práctica odontológica.

Es conocido que la gran mayoría de los fármacos que se prescriben en la actualidad interactúan farmacológicamente con otro, en algunos casos de manera positiva potenciando el efecto y en otros casos inhibiendo este. Por tal motivo es importante que el cirujano dentista esté familiarizado con las interacciones que se pueden generar entre los medicamentos que prescribe de manera habitual y los fármacos antifibrinolíticos. (27)

7.1 Interacción de Anticoagulantes orales directos

Los anticoagulantes orales aunque en menor medida, también presentan interacciones con otros medicamentos, si bien no se cuenta con mucha información sobre estas, dado que su introducción al mercado es relativamente reciente y la falta de pruebas de laboratorio específicas para evaluar estas posibles interacciones.

Los anticoagulantes orales directos son sustratos de la glicoproteína-p (p-gp) un transportador que actúa como bomba de flujo dificultando la absorción de algunas sustancias al interior de la célula. Los medicamentos inhibidores de la GP-P aumentan la absorción, con lo que también se produce un incremento de las concentraciones plasmáticas y mayor riesgo de sangrado, mientras que los inductores de la GP-P generan la disminución y con ello aumentan las posibilidades de eventos tromboembólicos.

Apixaban:

Su concentración en plasma disminuye cuando es administrado al mismo tiempo que inductores del CYP3A4 y P-gp como: carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, y fenitoína aumentando el riesgo de formación de trombos. Tampoco es recomendado el uso de Apixaban en pacientes que consumen inhibidores del CYP3A4 como: ketoconazol y ritonavir porque pueden incrementar de forma dramática sus concentraciones y con ello el riesgo de sangrado.

7.1.2 Rivaroxabán:

Se espera que las concentraciones en plasma disminuyan si es administrado de forma simultánea con inductores del CYP3A4 y P-gp como la carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, fenitoína aumentando el riesgo de eventos trombóticos. Mientras que si interactúa con ketoconazol y otros antifúngicos aumenta la concentración del anticoagulante.

7.1.3 Edoxaban

El Edoxaban está contraindicado en pacientes que estén bajo tratamiento con ketoconazol, claritromicina, ritonavir, ciclosporina, eritromicina, azitromicina, ya que los anteriores incrementan sus concentraciones plasmáticas de manera considerable.

7.1.4 Dabigatrán

El dabigatrán se une menos a las proteínas plasmáticas, en comparación con rivaroxaban y apixaban por lo que se esperan menos interacciones de este medicamento, pero el diclofenaco y digoxina reducen ligeramente la eficacia y del dabigatrán, su absorción se reduce si se administran simultáneamente antiácidos como el Omeprazol.

Es posible que otros fármacos inductores e inhibidores de la GP-P tengan influencia sobre la concentración de dabigatrán, rivaroxabán y apixaban, pero la investigación sobre estas interacciones aún está en proceso.(63,64)

Drogas que evitar	Drogas que mejora en efecto	Drogas que perjudican el efecto
<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona • Cloranfenicol • Claritromicina • Ciclosporina • Dronedarone • Itraconazol • Ketoconazol • Quinidina • Quinina • Ritonavir • Verapamilo <p>El tratamiento de endoxaban está contraindicado en pacientes que usen eritromicina y azitromicina de forma concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina • Claritromicina • Ciclosporina • Diltiazem • Dronedarona • Eritromicina • Itraconazol • Ketoconazol • Naproxeno • Quinidina • Ritonavir • Antifungicos sistemicos • Verapamilo <p>La dosis de edoxaban debe reducirse con la coadministración de dronedarona, quinidina o verapamilo. No es necesario ajustar la dosis amiodarona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Fenobarbital • Fenitoína • Rifampicina <p>La coadministración de apixaban con rifampicina causa una disminución en AUC y Cmax de apixaban.</p>
Drogas de uso con precaución	Drogas de uso libre	
<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Hiperico • Fenitoína • Rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina • Claritromicina • Dígoxina • Eritromicina • Fluconazol • Midazolam 	

Cuadro 13: principales interacciones de anticoagulantes orales directos (63)

7.2 Interacción de Anticoagulantes dependientes de vitamina k

La gran cantidad de interacción de los anticoagulantes dependientes de vitamina k con otros fármacos está dada gracias a que estos presentan una unión a proteínas del 99% y sólo la fracción libre es biológicamente activa, cualquier fármaco con la capacidad de unirse a la albúmina (proteína plasmática) puede desplazar a los anticoagulantes, modificando su concentración plasmática. Igualmente todos aquellos medicamentos cuyo metabolismo depende de la acción del citocromo p450 tendrán efectos en la concentración plasmática, incremento de las tasas de sangrado, así como con dificultad para obtener valores terapéuticos de anticoagulación (propensión a eventos tromboembólicos). (33,34)

7.2.2 Interacción con antibióticos

Una de las situaciones más comunes por las que un paciente busca atención odontológica después del dolor, son los procesos infecciosos que se generan en la cavidad bucal. Por ende se debe conocer los medicamentos antibióticos recomendados para estos pacientes.

7.2.2.2 Aminoglicósidos

Dentro de esta familia de antibióticos encontramos **estreptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina** y otros. Estos son mayormente empleados en combinación con otras familias de antibióticos para el manejo de infecciones por microorganismos resistentes. Estos pueden producir un ligero aumento en el efecto de los anticoagulantes orales, por lo cual antes de prescribirlos es necesario evaluar el riesgo beneficio y la posibilidad de emplear algún otro fármaco, si bien se desconoce la interacción específica, es posible que estos antibióticos inhiban la producción de vitamina K por las bacterias presentes en el tubo digestivo, o que disminuyan la absorción de vitamina K.

7.2.2.3 Penicilinas

Los anticoagulantes orales no se ven alterados por el uso de penicilinas, Por el contrario, se ha descrito una disminución de los efectos anticoagulantes de la warfarina en presencia de amoxicilina, dicloxacilina y nafcilina.

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos por la administración de penicilinas a pacientes bajo tratamiento anticoagulante es baja, pero se han descrito casos donde se observa incremento en el tiempo de protrombina y hemorragias por interacción de anticoagulantes orales y amoxicilina, ampicilina, flucloxacilina, penicilina G, ticarcilina y carbenicilina este último se ha descrito prolongar el tiempo de protrombina en todos los casos. Sin embargo, es conveniente controlar el tiempo de protrombina y vigilar al paciente ante la aparición de hemorragias en caso de prescribir penicilinas.

El aumento del tiempo de protrombina se ha atribuido a cambios en la actividad de la antitrombina III y alteraciones de la función plaquetaria o de la conversión de fibrinógeno en fibrina. Se desconocen los cambios en el tiempo de hemorragia producidos por las penicilinas. Por otro lado, la nafcilina puede aumentar la biotransformación hepática de la warfarina.

7.2.2.4 Cefalosporinas

Las cefalosporinas pueden generar disminución en el efecto hipoprotrombinémico y hemorragias, en el caso de administrarse conjuntamente con anticoagulantes orales produce efecto aditivo.

Las cefalosporinas que dentro de su estructura química tienen una cadena N-metiltiotetrazol como: cefamandol, cefazolina, cefoperazona, cefotetán, cefoxitina, ceftriaxona, cefalotina, cefazolina, cefixima, moxalactam actúan de la misma forma que los anticoagulantes orales, antagonizando a la vitamina K, disminuyendo así la producción de factores de coagulación.

También se ha descrito como algunas cefalosporinas producen hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones de la función plaquetaria. Por tanto, las cefalosporinas pueden producir cuadros hemorrágicos por sí mismas y aumentar los efectos de los anticoagulantes orales.

La administración de cefalosporinas mientras se consumen anticoagulantes orales incrementa el riesgo de hemorragias, siendo esta interacción más probable en pacientes con una ingesta reducida de vitamina K. Por tanto, se recomienda utilizar otras cefalosporinas que no presentan esta interacción con los anticoagulantes orales.

7.2.2.5 Monobactámicos: aztreonam

Se ha descrito que el aztreonam prolonga el tiempo de protrombina, al ejercer efectos sobre la vitamina K; por ende se piensa que ejerce un efecto antitrombótico que en conjunto con el efecto de los anticoagulantes orales puede ser peligroso. Aunque se desconoce la severidad de esta interacción, es recomendable monitorear el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

7.2.2.6 Anfénicoles: cloranfenicol

La administración de cloranfenicol puede aumentar el efecto del acenocumarol. Se desconoce el mecanismo por el que interacciona, pero una de las hipótesis es que el cloranfenicol inhibe las enzimas implicadas en el metabolismo del acenocumarol prolongando y aumentando sus efectos. Otra posible explicación es que el cloranfenicol disminuye la producción de vitamina K de las bacterias presentes en el tubo digestivo y una posible inhibición de la producción de protrombina en el hígado.

Si es posible, debe evitarse prescribir este antibiótico en pacientes anticoagulados, en caso de ser necesario se deberá monitorear el tiempo de protrombina, la posible aparición de hemorragias e incluso ajustar la dosis de anticoagulante mientras dure el tratamiento con cloranfenicol.

7.2.2.7 Glucopéptidos: Vancomicina

La vancomicina puede producir un ligero aumento en los efectos de la warfarina., el mecanismo de acción de esta interacción aún es desconocido.

Clínicamente esta interacción es poco significativa, se recomienda controlar los tiempos de protrombina y modificar la dosis del anticoagulante en caso de ser necesario, pero puede usarse con seguridad en pacientes anticoagulados.

7.2.2.8 Lincosamidas: Clindamicina

La clindamicina puede aumentar el INR ya que este antibiótico actúa sobre la flora intestinal, modificando la síntesis y absorción de la vitamina K, podría tener un impacto mucho mayor que cualquier posible interacción farmacocinética entre la clindamicina y el enantiómero R de la warfarina. por lo que se recomienda monitorizar el INR si se prescribe y posibles hemorragias.

7.2.2.9 Macrólidos: Azitromicina

El uso de estos antibióticos es motivo de controversia pues existen algunas publicaciones que indican ausencia de interacciones entre azitromicina y anticoagulantes orales, pero recientemente se ha descrito que la azitromicina interfiere potencializando los efectos de la warfarina, al inhibir los sistemas enzimáticos que biotransforman la warfarina incrementando sus concentraciones plasmáticas. en caso de ser recetada debe vigilarse el tiempo de protrombina y de ser necesario, modificar la dosis de warfarina. Otra posibilidad es reemplazar la azitromicina por eritromicina que se considera segura.

7.2.2.10 Quinolonas

Las quinolonas no modifican los efectos de los anticoagulantes, pero se han descrito casos de hemorragias en pacientes tratados con warfarina o acenocumarol y ciprofloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino o perfloxacino.

Se desconoce el mecanismo de esta posible interacción, se piensa que las quinolonas pueden desplazar a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas, pero la probabilidad de que se produzcan efectos adversos debidos a esta interacción es muy baja. Sin embargo, debido a la gran variabilidad de la respuesta a los cumarínicos y el riesgo de hemorragias, se recomienda controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes orales si se inicia un tratamiento con quinolonas.

7.2.2.11 Tetraciclinas

La administración de tetraciclinas no modifica los efectos de los anticoagulantes. Sin embargo, se ha descrito que en algunos pacientes tratados simultáneamente con un anticoagulante oral y una tetraciclina puede aparecer un efecto hipoprotrombinémico aditivo.

Se desconoce el mecanismo de acción, se ha descrito que las tetraciclinas pueden producir hipoprotrombinemia secundaria a cambios en la flora intestinal que sintetiza vitamina K.

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos debidos a esta interacción es muy baja, por lo que se considera segura su administración, controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

7.2.2.12 Sulfonamidas

La administración de cotrimoxazol (asociación de sulfametoxazol/trimetoprim), sulfafenazol, sulfisoxazol y sulfametizol incrementa los efectos de la warfarina y ocasiona hemorragias si no se modifica la dosis del anticoagulante.

Las sulfamidas desplazan a la warfarina en su unión a las proteínas plasmáticas, disminuyendo la biotransformación de los anticoagulantes orales. También se ha propuesto que disminuye la producción de vitamina K por las bacterias intestinales.

En el caso del cotrimoxazol se ha demostrado que inhibe de forma específica la biotransformación de la S-warfarina.

Si es posible, debe evitarse la asociación de cotrimoxazol con anticoagulantes orales. En cualquier caso, debe controlarse el tiempo de protrombina, reducir la dosis de warfarina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

7.2.3 Analgésicos

En cuanto al manejo del dolor, se debe conocer los medicamentos apropiados para estos pacientes.

7.2.3.2 AINES

El diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y paracetamol se consideran seguros ya que a dosis terapéuticas no presentan interacción con anticoagulantes orales. Mientras que los otros AINES pueden ocasionar aumento o reducción del efecto anticoagulante, por lo que esas asociaciones deben evitarse con el fin de evitar hemorragias o eventos tromboembólicos.

7.2.3.3 Opiodes

Dentro de este grupo de fármacos el tramadol, la codeína y dextropropoxifeno se consideran seguros a dosis terapéuticas y de manera aislada, es decir sin asociación con paracetamol ya que por sí solos no se han encontrado interacciones

con los anticoagulantes orales, pero en combinación con otros analgésicos del tipo AINE se han presentado hemorragias en pacientes bajo tratamiento de warfarina. (65,66)

Conclusiones.

Se debe considerar siempre que se trate a un paciente anticoagulado la posibilidad de presentar complicaciones quirúrgicas de tipo hemorrágico, por lo que es necesario seguir un protocolo en el que se destaca una correcta Valoración preoperatoria, realizar la historia clínica completa, exploración física buscando signos de alerta, la solicitud de pruebas de laboratorio con el fin de conocer a qué nos enfrentamos.

Como cirujanos dentistas parte de nuestra labor es promover la prevención en todos los pacientes, pero en estos en especial promover una odontología conservadora, con la que podamos evitar tratamientos quirúrgicos en la medida de lo posible es lo más recomendable.

En casos donde la prevención no fue suficiente se deberá optar por tratamientos menos invasivos como tratamientos de conductos en lugar de extracciones, tratamientos por vía ortógrada en lugar de apicectomías en los casos que sea posible evitando al paciente someterse a procedimientos quirúrgicos que puedan traerle complicaciones.

Una vez que el acto quirúrgico sea la única opción, este deberá llevarse a cabo adoptando precauciones especiales como:

Determinar mediante el riesgo de sangrado y el riesgo tromboembólico si el paciente puede ser atendido en el sillón dental o si deberá ser tratado intrahospitalariamente, en manos de especialistas calificados.

Operar siempre y cuando el paciente presente INR en rango entre 1 y 3.5 y la interconsulta con el médico tratante así lo permita.

Realizarse por la mañana, en los primeros días de la semana, ya que en caso de emergencia se podrá acceder a los servicios médicos de una forma más fácil teóricamente.

Salvo contraindicaciones sistémicas se emplea un anestésico local acompañado de un vasoconstrictor, con especial cuidado al momento de infiltrar para no generar traumas adicionales.

Ser lo más conservadores posibles preferir la odontosección sobre la osteotomía. Ante la realización de colgajos procurar extensiones suficientes para la visibilidad sin llegar a ser por demás invasivos.

El correcto manejo de la cavidad postextracción es fundamental para evitar infecciones y sangrado postquirúrgico.

Debemos conocer y emplear las medidas hemostáticas locales con las que se cuenta hoy en día, reduciendo con estas la posibilidad de sangrado postquirúrgico.

La literatura recomienda para pacientes que van a ser sometidos a extracciones de 1 a 3 piezas, biopsias intraorales, curetajes abiertos, apicectomías y otros procedimientos considerados de invasión moderada, con INR máximo de 3.5 y sin otros factores de riesgo como enfermedad hepática, renal o tratamiento concomitante de antiagregantes plaquetarios no modificar la terapia anticoagulante, manejar los mediante medidas de hemostasia local y los cuidados postquirúrgicos pertinentes.

Cuando se plantean procedimientos quirúrgicos menos limitados como poli extracciones, colgajos de espesor total amplios, manejo de patologías de gran tamaño, despegamientos palatinos, etc, valores de INR mayor a 3,5 o la existencia de otros factores de riesgo: se recomienda la interconsulta con el médico tratante y en caso de ser necesario el manejo intrahospitalario o modificaciones: reducción, suspensión temporal o reemplazo por heparina a si el médico así lo determina.

Una vez realizada la cirugía, se debe indicar a el paciente seguir al pie de la letra el tratamiento pues de esto depende la aparición o no de complicaciones:

- El paciente deberá ser informado que ante la aparición o sospecha de hematomas, la dificultad para tragar (disfagia), aumento de la tumefacción intraoral, dificultad para respirar o sangrado no controlable con presión (mordiéndolo una gasa durante 30 minutos), debe acceder a servicios de emergencia.

El manejo de la hemorragia postoperatoria leve, debe hacerse en primer lugar limpiando la zona con solución salina, identificar el punto hemorrágico, administrar anestésico local con epinefrina, colocar un punto de sutura en caso de ser necesario, aplicar presión mediante una gasa empapada en ácido tranexámico durante 10- 15 min.

Se indicará al paciente enjuagues con un antifibrinolítico durante como ácido tranexámico al 5% o ácido épsilon-aminocaproico al 25% por 7- 10 días dos o tres veces por día.

En cuanto al manejo del dolor postoperatorio utilizaremos paracetamol y/o un opiáceo suave del tipo de la codeína. En la medida de lo posible no se debe prescribir AINES que si bien algunos como el diclofenaco o el ibuprofeno se consideran seguros al no interactuar con los anticoagulantes, aumentan el riesgo de sangrado al interferir con la agregación plaquetaria.

La prescripción de antibióticos debe hacerse con base en las características propias del paciente como alergia a las penicilinas y el tipo de microorganismos presentes en la infección en caso de presentarse. se han publicado casos de sangrado inducido por antibióticos como quinolonas, ciertas sulfonamidas, eritromicina, amoxicilina con ácido clavulánico, cefalosporina, ampicilina, etc, ya que interfieren con los derivados cumarínicos tras procedimientos dentales en pacientes anticoagulados. Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre la toma de antibiótico y el incremento de riesgo de sangrado, por lo que sea el antibiotico de eleccion se deberá llevar a cabo un estricto control del tiempo de protrombina e INR y seguimiento del paciente en búsqueda de signos de hemorragia. Algunos autores recomiendan penicilina V (250-500 mg/ 6 h) o clindamicina (300 mg/ 8h) durante una semana para prevenir infecciones.

En casos de emergencia en el sector hospitalario, si el estado del paciente permite posponer el abordaje unas horas, se puede revertir parcialmente el estado de anticoagulación empleando una dosis baja (1 mg) de vitamina K intravenosa. Al realizar el procedimiento quirúrgico continuaremos la administración de vitamina K para mantener la reversión.

En casos donde sea necesaria la intervención inmediata, intentaremos corregir la anticoagulación con plasma fresco congelado o concentrados de complejo de protrombina (si está disponible en el hospital).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Capítulo I: Hemostasia

1. Guyton y Hall. Hemostasia y coagulación de la sangre. En: Guyton AC, Hall JE, editores. Tratado de Fisiología Médica. 12 ed. Madrid: Elsevier; 2011. p. 447-457
2. Konkle B. Hemorragia y Trombosis. En: Harrison Principios de medicina interna. McGraw-Hill; 2012. p. 457-464.
3. Gutiérrez Romero M. Trastornos de la hemostasia. En: Espinoza Melendez M. Farmacología y terapéutica en odontología Fundamentos y guía práctica. México: Editorial Panamericana; 2012. p. 303-313.
4. Grimaldo-Gómez FA. Fisiología de la Hemostasia. Revista Mexicana de Anestesiología. Septiembre 2017; p. 398-400.
5. A Rauch AP. Hemostasia Primaria. EMC tratado de medicina. marzo de 2017;22(1):1-12.
6. Flores-Rivera OI, Ramírez-Morales K, Meza-Márquez JM. Fisiología de la coagulación. Rev Mex Anest. 2014;37(Suppl: 2):382-386.
7. Martínez Murillo, Carlos. (2006). Activación de la Coagulación. Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 44. 51-58.
8. Iván Palomo G., Jaime Pereira G., Julia Palma B. Hemostasia Primaria. En: María Teresa Santos D., Eduardo Aranda L., Juana Vallés G. e Iván Palomo G., editor. Hematología fisiopatología y Diagnóstico. Talca- Chile: Editorial Universidad de Talca; 2005. p. 460-91.
9. Farré AL. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Revista Española de Hematología. Enero de 2013;13(13b):2-7.
10. Murillo CM. Bases de la hemostasia y trombosis. Gaceta Médica de México [Internet]. abril de 2003;139(2):28-30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gms032f.pdf>

11. Bender DA, Murray RK. Glucoproteínas. En: Victor RW, editor. Harper Bioquímica ilustrada Lange. McGraw-Hill; 2019. p. 506–25.
12. Guerrero Belsy, López Mercedes. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Investigación clínica [Internet]. 2015; 56(4): 432-454. Disponible en:
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010&lng=es.
13. Martinuzzo M. Blood Coagulation System Physiology. Hematología. 2017;21:31–42.
<http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/08-Vol%2021-extra.pdf>
14. Espitia-Huerter O P. Actualidades en Coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología [Internet]. junio de 2015;38:143–6. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151ad.pdf>
15. PhD y Margaret L. Rand, Peter L Gross, Md, Robert K Murray. Hemostasia y Trombosis. En: Harper Bioquímica ilustrada. McGraw-Hill; 2010. p. 583–93.
16. Gómez Baute, Rafael, Guerra Alfonso, Tamara, Dita Salabert, Liermis, Fernández Águila, Julio Damaso, Cabrera Zamora, Maritza, Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. MediSur [Internet]. 2011;9(2):65-74. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180020299011>

CAPÍTULO II Condiciones médicas que precisan el uso de anticoagulantes.

17. Abbas y Jon Aster., R. M. V. K. A. (2017). Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock. En *Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional* (pp. 99–114). Barcelona, España: Elsevier.
18. Alvarado Arteaga, Iván Mauricio, Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. Universitas Médica [Internet]. 2013;54(3):338-352. Recuperado de:
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231029996005>
- 19 Vargas-Ruiz AG. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Hematol Méx. 2019 abril- junio;20(2):79-85. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3096>
20. Vizcaíno G, Vizcaíno J. Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. Investigación clínica [Internet]. 2017;58(4):406–36. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372953984008>
21. Orozco-López G, Rubio-Jurado B, Nava-Zavala AH. Conceptos de hemostasia, trombofilia y síndrome antifosfolípido. Residente. 2015;10(3):142-153. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr153e.pdf>

22. Aguilera RP. Coagulación vascular diseminada. Gaceta Médica de México [Internet]. 2003;139(2):55–61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gms032f.pdf>
23. Hernández Martínez A, Martínez Sánchez LM. Coagulación intravascular diseminada: una revisión de tema. Univ. Salud. 2018;20(3):283-291. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v20n3/2389-7066-reus-20-03-00283.pdf> DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.182003.132>
24. Valdivia-Gómez GG. Enfermedad tromboembólica venosa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(4):383-392. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im114h.pdf>
25. Castro M. Izquierdo Patron A. Nieto Barbero FGGDJ. Enfermedad tromboembólica venosa. En: Manual de Neumología clínica [Internet]. Madrid: Ergon; 2009. p. 301–23. Disponible en: https://www.neuromadrid.org/wp-content/uploads/manual_neumo_nm.pdf
26. Serrano SG. Trombosis clínica y farmacoterapia. Farmacia Prof [Internet]. mayo de 2003;17(5):54–65. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-trombosis-clinica-farmacoterapia-13047982>
27. Guzmán LMD. Enfermedades cardiovasculares. En: Medicina en Odontología manejo de pacientes con enfermedades sistémicas. Editorial El Manual Moderno; 2015. p. 54–102.
28. Guyton y Hall. Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica. En: Guyton y Hall Tratado de fisiología médica. 12 ed. Madrid: Elsevier; 2011. p. 243–6.
29. Cuculich PS, Kates AM. Manual Washington de especialidades clínicas. Cardiología. 3a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2015
30. Kusumoto FM. Trastornos cardiovasculares: enfermedades del corazón. En: Fisiopatología de la enfermedad una introducción a la medicina clínica. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2015. p. 247-84.

CAPÍTULO III Anticoagulantes Orales.

31. García J; Rodilla E. Terapia con antiagregantes y anticoagulantes, Ed. International Marketing & Communication, S.A. Curso ON-LINE: http://www.institutotomaspascualsanz.com/descargas/formacion/publi/Curso_RANF_3.pdf
32. Sedano y J. Flórez MC. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Farmacología Humana. Elsevier; 2013. p. 891-918.

33. Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. En: Goodman & Gilman Manual de Farmacología y terapéutica. McGraw-Hill; 2015. p. 552–74.

34. Carrillo-Esper R, Villagrana-Rodríguez MA, Garrido-Aguirre E. Reversión de la anticoagulación. Rev Mex Anest. 2015;38(Suppl: 2):402-405. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas152g.pdf>

35. Yurgaky James, Rodríguez Francisco, *WARFARINA: USO CONTEMPORÁNEO*. Revista Med [Internet]. 2009;17(1):107-115. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91020345015>

36. Gallardo Ferrada AI, Lizana Gajardo F, Gutiérrez Torres W. Intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos. Acta Toxicol Argent [Internet]. mayo de 2015;23(1):44–52. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ata/v23n1/v23n1a05.pdf>

37. Zehnder JL. Fármacos utilizados en los trastornos de la coagulación. En: Farmacología básica y clínica Lange. McGraw-Hill; 2016. p. 608–229.

38. Pimentel-Álvarez A. Reversión de los nuevos anticoagulantes orales: actualidades. Rev Mex Anest. 2016;39(Suppl: 2):319-320. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas162f.pdf>

39. Ceresetto, José Manuel, Anticoagulantes orales directos y un cambio en el paradigma del monitoreo de la anticoagulación. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2016;50(2):181-192. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53549261003>

CAPÍTULO IV Manejo de pacientes con Terapia anticoagulante en Cirugía Bucal.

40. Gehrig J. Propedeutica medico odontologica. 4a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

41. Cuadrao Zavaleta LCZ, Romero Márquez R. Lesiones orales como factores de riesgo de enfermedades sistémicas. Odontol Sanmarquina [Internet]. 15 jul.2014 ;17(1):40-3. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/9769>

42. Moreira Eduardo, Ferreira Joaquín, Burghi Gastón. Hematoma sublingual espontáneo secundario a terapia anticoagulante con warfarina. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2016 Jun; 32(2): 118-122. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000200007&lng=es.

43. López Santiago N. Pruebas de coagulación. Acta Pediatr Mex. 2016;37(4):241-245. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n4/2395-8235-apm-37-04-00241.pdf>

Capítulo V: Métodos de hemostáticos locales

44. Hernández Maurice E., Patiño Torres Mario. El Paciente anticoagulado En: Medicina interna para odontólogos. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2019. p. 209–30
45. Gómez JPM. Manejo de nuevos anticoagulantes orales en cirugía oral: Revisión de literatura. Revista Odontología, Facultad de Odontología, Universidad Central del Ecuador [Internet]. 2020;22(2):72-91. Disponible en: <http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/odontologia/article/view/2219>
46. Vivas D, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Revista Española de Cardiología [Internet]. 2018;71(7):553–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.001>
47. Ripollés de Ramón J., Gómez Font R., Muñoz Corcuera M., Bascones Martínez A. Update in dental procedures in patients receiving oral anticoagulated therapy. 2012 Dic; 28(6): 311-320. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852012000600006&lng=es.
48. Durán Parrondo C., Rodríguez Moreno C., Tato Herrero F., Alonso Vence N., Lado Lado F. L.. Anticoagulación oral. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2013 ; 20(7): 49-56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000700010&lng=es.
49. Arizpe Coronado JE ., Jorge Alberto Martínez Treviño. Coagulación y Hemorragia. En: Cirugía oral y maxilofacial. México: El Manual Moderno, Editorial; 2009. p. 237–49.
50. Amaíz F. La electrocirugía en la Odontología actual. Odontología Vital [Internet]. 2018;28:91-101. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odov/n28/1659-0775-odov-28-91.pdf>
51. Briceño JF, Gaviria DA, Carranza YA. Láser en odontología: fundamentos físicos y biológicos. Universitas Odontológica [Internet]. 2016; 35 (75): Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231249121007>
52. Weltman NJ, Al-Attar Y, Cheung J, Duncan DP, Katchky A, Azarpazhooh A, Abrahamyan L. Management of dental extractions in patients taking Warfarin as anticoagulant treatment:a systematic review. J Can Dent Assoc. 2015;81:f20. PMID: 26679334.
53. Caliskan M, Tükel HC, Benlidayi ME, Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants? Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017 Nov 1;22(6):e767-e773. doi: 10.4317/medoral.21942. PMID: 29053656; PMCID: PMC5813996.

54. Vezeau PJ. Topical Hemostatic Agents: What the Oral and Maxillofacial Surgeon Needs to Know. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016 Nov;28(4):523-532. doi: 10.1016/j.coms.2016.06.007. PMID: 27745620
55. Vargas Alex, Foncea Camila, Campolo Andrés. Adhesivos de cianoacrilato en cirugía oral y maxilofacial. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* [Internet]. 2017 Ago [citado 2021 Abr 11]; 10(2): 107-110. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072017000200107&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072017000200107>.
56. Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Dec;61(12):1405-9. doi: 10.1016/j.joms.2002.12.001. PMID: 14663804.
57. Blanquer Rodríguez E., Selva Otaolauruchi J. Adhesivos tisulares. *Panorama Actual del Medicamento* [Internet]. 2016;40(391):253–6. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/PAM_2016_391_26_253-256_Adhesivos_Tisulares.pdf
58. Lipa Bodner., Jean Marc Weinstein., Amalia Kleiner Baumgarten. , Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [Internet]. 1998;86(4):421-424,. Disponible en: (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210498903675>)
59. Mankad PS, Codispoti M. The role of fibrin sealants in hemostasis. *Am J Surg.* 2001 Aug;182(2 Suppl):21S-28S. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00773-5. PMID: 11566473.

Capítulo VI: Antifibrinolíticos de uso local

60. Coaguila Llerena Hernán, Mendiola Aquino Carlos. Agentes hemostáticos en cirugía periapical: Revisión de literatura. *Rev. Estomatol. Herediana* [Internet]. 2015 Oct; 25(4): 318-326.. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552015000400010&lng=es.
61. Mora LTA, Trujillo FJJ, Mora SJS. Eficacia y seguridad de la aplicación de subgalato y subsalicilato de bismuto como agentes hemostáticos después de la extracción quirúrgica de terceros molares. *Rev ADM.* 2003;60(3):90-94. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2003/od033c.pdf>
62. Ripollés-de Ramón, J., Muñoz-Corcuera, M., Bravo-Llatas, C., Bascones-Martínez, A. Aplicación de un gel de ácido tranexámico en pacientes tratados con anticoagulantes orales. *Medicina Clínica*, 2014 143(11), 484–488. [doi:10.1016/j.medcli.2013.07.028](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.07.028)

Capítulo VII: Interacciones farmacológicas entre anticoagulantes y fármacos de uso común en la práctica odontológica.

63. Pérez JM. Anticoagulantes orales directos. Revista Médica Sinergia. 2017;2(07):17-21. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms177d.pdf>

64. Solís Ayala, E., García Frade Ruiz., 2013. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. *Medicina Interna de México*, [online] (29), pp.171-178. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim132i.pdf>

65. Fontcuberta J, Tamargo J. TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL (TAO) MANUAL DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS [Internet]. 2ª ed. Barcelona; 2003 [citado el 19 de abril de 2021].

Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/tao/tao.pdf>

66. Fernández O. Consideraciones sobre anticoagulación oral - Puntos de vista - IntraMed [Internet]. Intramed.net. 2021 [citado el 19 de abril de 2021]. Disponible en:

<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=49220>