

85



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HEMORRAGIA INDUCIDA
POR ASPIRINA

T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA
P R E S E N T A :

OLINDA CASTILLO FELICIANO

279261
J. B. Jiménez Vázquez

DIRECTOR: C. D. JOSÉ TRINIDAD JIMÉNEZ VÁZQUEZ



MÉXICO, D. F.

2001



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 mi madre y hermanos
Por brindarme siempre su apoyo y cariño

A la Universidad Nacional Autónoma de México
Por brindarme la oportunidad de formar parte de ella

A mis profesores
Que me enseñaron a formarme en mi profesión

A mi asesor
Por su paciencia y apoyo

ÍNDICE

Capítulo 1.

Fisiología de la coagulación	1
1.1 Hemostasia	1
1.2 Mecanismos de la coagulación	3
1.3 Mecanismos anticoagulantes	6
1.4 Fibrinólisis	7

Capítulo 2

Efectos farmacológicos de la aspirina	8
Historia	8
2.1 Farmacocinética	10
2.2 Farmacodinamia	12
2.3 Efectos adversos	14

Capítulo 3

Interacciones con otros fármacos	18
----------------------------------	----

Capítulo 4

Efectos de la aspirina sobre la ciclooxigenasa 1 y 2	19
------------------------------------------------------	----

Capítulo 5

Hemorragia inducida por aspirina	21
5.1 Problemas clínicos de sangrado asociado con el uso de aspirina	21
5.2 Pacientes que incrementan el riesgo de sangrado con el uso de aspirina	25

Capítulo 6

Consideraciones Odontológicas	28
-------------------------------	----

Capítulo 7

Tratamiento	31
-------------	----

Capítulo 8

Pruebas de la coagulación	36
---------------------------	----

Conclusiones	39
--------------	----

Bibliografía	40
--------------	----

INTRODUCCIÓN

La aspirina ha sido utilizada como analgésico - antiinflamatorio desde hace más de un siglo. Se encuentra dentro de los primeros fármacos de mayor consumo en el mundo, calculándose que miles de toneladas de este medicamento son vendidas anualmente.

Desde su introducción, la aspirina se ha convertido en el más barato y común de los medicamentos, siendo utilizada para el alivio de casi todos los dolores. Si bien tiene indicaciones médicas importantes y específicas, sus efectos adversos, están estrechamente relacionados con los mecanismos de acción que condicionan sus efectos terapéuticos.

Aunque por lo general la aspirina no es recetada por el dentista como analgésico de primera elección, se debe estar consciente de que los pacientes, sobre todo los adultos, antes de acudir a la consulta dental se pudieron automedicar con este medicamento o llevar un tratamiento con aspirina debido a enfermedades cerebrovasculares; o padecer algún trastorno cardiovascular. De aquí la importancia de conocer la interacción medicamentosa de la aspirina, sobre todo con los anticoagulantes.

Los pacientes con tratamiento prolongado con aspirina podrían tener un tiempo de sangrado más elevado y por lo tanto ser más propensos de sufrir hemorragias tras procedimientos odontológicos que impliquen sangrado. Por esta razón se hará una revisión de los efectos y mecanismos de acción de la aspirina, sobre todo el efecto que tiene en la coagulación, así como los mecanismos de ésta última.

1. FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN

La hemorragia es sin duda uno de los grandes problemas que debe afrontar el profesional de la salud y para el cual debe estar preparado. Es conveniente tomar en consideración los factores que inciden en la coagulación y las posibles fallas de éstos que pueden acarrear los problemas mayores, cada vez que se deba realizar un procedimiento quirúrgico.¹ Por lo que se analizarán los mecanismos que ocurren a partir de la lesión vascular.

El sistema de coagulación, es un sistema homeostático que mantiene la sangre en estado líquido, que reacciona ante cualquier daño vascular para sellar el defecto inmediatamente y que además, promueve la posterior recanalización del vaso reparado. Este sistema está formado por dos subsistemas, los cuales funcionan armónicamente:

-Hemostasia. Parte del sistema de coagulación que se encarga de sellar cualquier defecto en la vasculatura que permita la pérdida hemática.

-Fibrinólisis. Parte del sistema de coagulación encargada del remodelamiento del vaso dañado una vez que los mecanismos reparadores han cesado permitiendo la recanalización vascular.²

1.1 HEMOSTASIA

Cuando un vaso sanguíneo es seccionado o dañado, la hemostasia se activa para detener la hemorragia mediante diversos mecanismos, como 1) constricción del vaso; 2) la formación de un tapón de plaquetas, 3) la formación de un coágulo sanguíneo.

Vasoconstricción local

La lesión de un vaso desencadena una respuesta contráctil del músculo liso vascular, con disminución consecutiva de su calibre reduciendo el flujo de sangre.³ La vasoconstricción se debe a la acción de la serotonina y otros vasoconstrictores liberados de las plaquetas, el tromboxano A₂ (TxA₂) un compuesto lábil de 30 segundos de vida media,² que se adhieren a las paredes de los vasos lesionados.⁴ El endotelio también produce vasoconstrictores como la endotelina y en la activación de la fase fluida de la hemostasia se liberan vasodilatadores como la bradiginina que incrementa la permeabilidad vascular. Finalmente un péptido del fibrinógeno, el fibrinopéptido B, también induce contracción del músculo liso.²

Formación del tapón plaquetario

A los pocos segundos de producirse la lesión vascular, las plaquetas se adhieren a las fibrillas de colágeno del subendotelio vascular a través de un receptor del colágeno específico para las plaquetas. Esta interacción está estabilizada por el factor de von Willebrand (vW), una glucoproteína adhesiva que hace que las plaquetas permanezcan adheridas a la pared del vaso a pesar de las fuerzas de desplazamiento que se generan en la luz vascular.⁵

Las plaquetas cambian sus características de forma drástica. Empiezan a hincharse; adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos radiantes que sobresalen de sus superficies; sus proteínas contráctiles (actina, miosina y trombostenina) se contraen poderosamente y secretan el contenido de sus gránulos hacia el plasma.⁶ De los lisosomas se liberan endoglucosidasas y una enzima que fragmenta la heparina; de los

gránulos densos se liberan calcio, serotonina y adenosín difosfato (ADP); finalmente de los gránulos alfa se liberan varias proteínas, entre ellas el factor vW, la fibronectina, la trombospondina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), y una proteína que neutraliza la heparina (factor plaquetario 4) El ADP liberado y el tromboxano A₂, que facilita la entrada adicional de calcio, inducen la adhesión de otras plaquetas, la agregación plaquetaria puede continuar, sin embargo, la extensión del agregado plaquetario a lo largo del vaso se evita mediante la acción antiagregante de la prostaciclina, sustancia liberada por las células endoteliales normales de la zona vascular adyacente no lesionada.³ Se forma así el tapón plaquetario.

1.2 Mecanismo de coagulación

La agregación laxa de las plaquetas en el tapón temporal es unida y convertida en el coágulo definitivo por la fibrina.⁴ Este coágulo consta de una densa malla de bandas de fibrina en la que quedan atrapadas el plasma y las células sanguíneas. Una vez formado el coágulo, la actina y la miosina de las plaquetas atrapadas en la malla de fibrina interactúan de forma similar a como lo hacen en el músculo. La contracción resultante tira de las bandas de fibrina hacia las plaquetas, expulsando así el suero (plasma sin fibrinógeno) y disminuyendo el tamaño del coágulo. La finalidad de este proceso, denominado retracción del coágulo, no está clara, pero puede servir para aproximar los bordes de los vasos lesionados.³ El mecanismo de la coagulación causante de la formación de fibrina implica una cascada de reacciones en las cuales se activan enzimas inactivas, que a su vez, activan a otras enzimas inactivas.

Factores de la Coagulación sanguínea

Factor	Nombre común
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Factor tisular; tromboplastina tisular
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor lábil, globulina aceleradora
VII	Proconvertina, acelerador de la conversión de protrombina sérica
VIII	Factor A antihemofílico, globulina antihemofílica
IX	Factor B antihemofílico, factor de Christmas
X	Factor de Stuart- Prower
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizante de fibrina, fibrinolisasa
HMW-K	Cinínogeno de alto peso molecular, Factor de Fitzgerald
Pre-Ka	Precalicroína, Factor de Fletcher
Ka	Calicroína
FP	Fosfolípido plaquetario

La reacción fundamental en la coagulación de la sangre es la conversión de la proteína plasmática soluble, fibrinógeno, en fibrina insoluble, dicha conversión es catalizada por trombina. La trombina es una serina proteasa que se forma a partir de su precursor circulante, protrombina, por la acción del factor X activado⁴ Se considera que el activador de la protrombina se forma por dos vías, aunque en realidad las dos interactúan constantemente entre sí: 1) por la vía extrínseca, que comienza con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos que la rodean, y 2) por la vía intrínseca, que inicia en la propia sangre.⁶

La reacción inicial en el sistema intrínseco es la conversión del factor XII inactivo en factor XII activo (XIIa). Esta activación es catalizada por el cininógeno de alto peso molecular (CAPM) y la precalicreína (PK). La activación in vivo se produce cuando la sangre es expuesta a las fibras colágenas situadas por debajo del endotelio en el vaso sanguíneo. Tras su unión al CAPM el factor XII se convierte lentamente en una proteasa activa (XIIa) que más adelante convierte la PK en calicreína, y el factor XI en su forma activa (XIa). A su vez la calicreína (K) acelera la conversión de XII en XIIa mientras que el XIa participa en las reacciones posteriores de la coagulación.⁵

El sistema extrínseco es desencadenado por la liberación de tromboplastina tisular, una mezcla de proteína fosfolípido, que activa al factor VII. La tromboplastina tisular y el factor VII activan a los factores IX y X. En presencia de plaquetas, Ca y factor V, el factor X activado cataliza la conversión de protrombina en trombina.⁴ Aunque su papel principal de la trombina en la hemostasia es la conversión de fibrinógeno en fibrina, también activa los factores V, VIII y XII, y estimula la agregación y la secreción plaquetaria. Tras la liberación de los fibrinopéptidos A y B, la molécula modificada que ahora se denomina monómero de fibrina, se polimeriza con otras moléculas monómeras para formar fibrina. La fibrina es inicialmente una red laxa de bandas entrelazadas. Se convierte luego en un agregado denso, apretado, por la formación de enlaces covalentes entrecruzados. Esta última reacción es catalizada por el factor XIII activado, y requiere Ca^{2+} .

1.3 Mecanismos anticoagulantes

La tendencia de la sangre a coagularse es equilibrada, in vivo, por reacciones limitantes que tienden a evitar la coagulación dentro de los

vasos sanguíneos, y a descomponer cualesquier coágulos que lleguen a formarse. Estas reacciones incluyen la interacción del efecto agregado de plaquetas del tromboxano A_2 y el efecto antiagregador de la prostaciclina, que hacen que se formen coágulos en el sitio cuando se lesiona un vaso, pero mantiene la luz del vaso libre de coágulos.

La antitrombina III es una proteasa inhibidora circulante que se fija a las serina proteasas en el sistema de coagulación, bloqueando su actividad como factores coagulantes. Esta fijación es facilitada por la heparina, anticoagulante que se produce de modo natural. Los factores de coagulación que son inhibidos son las formas activas de los factores IX, X, XI, y XII.

El endotelio de los vasos sanguíneos también funciona de manera activa previniendo la extensión de coágulos al interior de vasos sanguíneos. Todas las células endoteliales, excepto aquellas en la microcirculación celular, producen trombomodulina, proteína fijadora de trombina y la expresan en su superficie. En la sangre circulante, la trombina es un procoagulante que activa a los factores V y VIII, pero cuando se fija a la trombomodulina se convierte en anticoagulante, pues el complejo trombomodulina-trombina activa a la proteína C. La proteína C activada, junto con su cofactor proteína S, inactiva a los factores Va y VIIIa, así como a un inhibidor del activador del plasminógeno tisular (tPA), aumentando la formación de plasmina.⁴

1.4 FIBRINÓLISIS

Los receptores al plasminógeno se localizan en la superficie de muchos tipos diferentes de células y son muy abundantes sobre la superficie de las células endoteliales. El activador del plasminógeno se libera desde el

endotelio vascular en situaciones de lesión o tensión y cuya función catalítica se inactiva a menos que este unida a fibrina. Al fijarse a ésta, tPA desdobla el plasminógeno dentro del coágulo con el fin de generar plasmina, que a su vez digiere la fibrina para formar productos de degradación solubles, que son eliminados por el sistema de limpieza monocito-macrófago y así disolver el coágulo. También es activado por el activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPA).⁴

Cualquier cantidad de plasmina que se introduce en la circulación es rápidamente fijada y neutralizada por el inhibidor de plasmina. Las células endoteliales liberan un inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) que bloquea directamente la acción del tPA.⁵

2. EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ASPIRINA

La aspirina es un éster del ácido acético, pertenece al grupo de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Algunos de los efectos característicos de la aspirina se deben a su habilidad para acetilar proteínas.

Historia

Desde la antigüedad se ha descrito el uso de compuestos con ácido salicílico tales como la quinina, la corteza del sauce, para el control del proceso inflamatorio

La quinina de la corteza de la quina es uno de los remedios más antiguos para el alivio del dolor leve y la fiebre. La corteza del sauce se utilizó en la medicina popular durante años para indicaciones similares.⁷ En Inglaterra, a mediados del siglo XVIII, el reverendo Edmund Stone en una carta señaló al presidente de la Sociedad Real "los buenos resultados obtenidos con la corteza del sauce para curar fiebres", y por ello Stone pensó que tal vez poseía propiedades curativas contra dicho trastorno.

El ingrediente activo de la corteza del sauce fue un glucósido amargo llamado salicina, aislado en su forma pura en 1829 por Leroux, quien demostró sus efectos antipiréticos. En la hidrólisis, la salicina genera glucosa y alcohol salicílico, mismo que puede ser transformado en ácido salicílico in vivo o por manipulación química.

El ácido acetilsalicílico (aspirina) fue descubierto como un producto intermedio del alquitrán de carbón por el químico alemán Charles en 1853.⁸ El salicilato de sodio se utilizó originalmente para combatir la fiebre reumática y como antipirético en 1875, y muy pronto se identificaron sus efectos uricosúricos y su actividad para combatir la gota. Los excelentes resultados de este fármaco hicieron que Hoffman, un químico al servicio de la firma Bayer, preparara el ácido acetilsalicílico con base en las investigaciones anteriores de Gerhardt. Después de demostrar sus efectos antiinflamatorios, Dreser comenzó a utilizar dicho compuesto en medicina (1899), con el nombre de aspirina, el cual al parecer provino del término *Spirea*, especie vegetal de la cual alguna vez se preparó el ácido salicílico, y de *saure*, la palabra alemana para ácido.

En los primeros años del siglo XX, se identificaron los principales beneficios terapéuticos de la aspirina.⁹

En 1960 se descubrió que una simple dosis de aspirina inhibe irreversiblemente la agregación normal de las plaquetas, por lo que se introdujo como agente profiláctico antitrombótico en la prevención del síndrome isquémico cerebrovascular y coronario.¹⁰

A pesar de la introducción de nuevos fármacos, la aspirina es el antiinflamatorio y analgésico-antipirético más recetado y constituye el compuesto estándar en la comparación y evaluación de otros productos, aunque dado que es posible conseguirlo sin problemas, a menudo se le subestima.⁹

2.1 Farmacocinética

La aspirina es un ácido débil que una vez ingerido es hidrolizado rápidamente en el tracto gastrointestinal a ácido salicílico (AS), pero en su mayor parte lo hacen en la porción superior del intestino delgado.¹¹ La rapidez de absorción depende de muchos factores, en particular, la velocidad de desintegración y disolución de tabletas, el pH de las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico. La absorción se realiza por difusión pasiva a través de las membranas de vías gastrointestinales y por tal motivo, recibe la influencia del pH gástrico.⁹ La aspirina en un medio fuertemente ácido como el estómago, se encuentra en forma no ionizada, bajo esta forma son muy liposolubles por lo cual penetra fácilmente en las células de la mucosa gástrica. En el interior de éstas se encuentra en un medio con valores de pH mucho más elevado, en esta situación se ioniza, pasando a ser muy hidrosoluble y por ello quedan gran cantidad de moléculas del fármaco atrapadas intracelularmente. Al penetrar los AINES hacia la mucosa pueden inducir daño microvascular con la consecuente disminución del flujo sanguíneo a la mucosa. Cabe señalar que la aclorhidia no protege a la mucosa gástrica del daño por aspirina. Otro efecto local es una disminución de células endoteliales a los pocos minutos de la ingestión de aspirina.¹²

Distribución.

La aspirina después de ingerida se absorbe en forma original pero parte penetra en la circulación general en la forma de ácido salicílico (AS), por la hidrólisis que ejercen las esterasas de la mucosa de las vías gastrointestinales y el hígado. La aspirina se detecta en el plasma solamente por un lapso breve, y ello es consecuencia de hidrólisis en plasma, hígado y eritrocitos; por ejemplo, 30 minutos después de ingerir

una dosis de 0.65 g solamente se detecta 27% del salicilato plasmático total en su forma acetilada. Como consecuencia, las concentraciones plasmáticas del fármaco son siempre bajas y casi nunca exceden de 20 microgramos/ml con las dosis terapéuticas ordinarias. Después de una sola dosis, se alcanza una cifra máxima en dos horas, y después de este lapso hay disminución gradual de tal valor. La aspirina tiene una vida media de 15-20 minutos.⁹

El salicilato, la forma activa de la aspirina, se liga a la albúmina para ser transportado y así compiten con gran cantidad de compuestos naturales (p.ej., las hormonas como la tiroxina y los esteroides) y fármacos (p.ej. la penicilina, la warfarina y los barbitúricos) que son transportados de manera similar y a los cuales desplaza.⁸ Los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares (líquido sinovial, espinal y peritoneal, en la saliva y en la leche materna) por difusión pasiva dependiente del pH. Los compuestos en cuestión son transportados activamente por un sistema saturable de baja capacidad, por el líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo.

Es metabolizada en su mayoría en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado hasta convertirse en AS, metabolito activo, que se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. Este metabolito se conjuga con glicina (ácido salicílico) y una pequeña fracción se oxida hasta su conversión en ácido gentísico. Es eliminada principalmente por la orina como ácido salicílico (75%) y en menor grado como AS (10%) y ácido gentísico (1%). La excreción renal del AS y de sus metabolitos depende del pH, en la orina alcalina se elimina hasta 85% como salicilato libre, en tanto que en orina ácida es de apenas 5%.⁹

2.2 Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La eficacia de la aspirina se debe en gran parte a su propiedad para inhibir la síntesis de prostaglandinas (mediador del dolor y la inflamación) por acetilación de la ciclooxigenasa, una enzima periférica necesaria para la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina G₂ y a tromboxano A₂. La habilidad de la aspirina para donar el grupo acetil a la ciclooxigenasa hace a la aspirina un inhibidor más potente de la síntesis de prostaglandina que otros salicilatos que carecen del grupo acetil.¹¹

Analgesia. El tipo de dolor que alivian usualmente los salicilatos es el de poca intensidad, nacido de estructuras intergumentarias y no de vísceras y, en particular, cefalalgia, mialgia, odontalgia, artralgia, y neuralgias. Los salicilatos se utilizan para aliviar el dolor, más que cualquier otro tipo de fármacos. Su consumo a largo plazo no ocasiona tolerancia ni adicción y es menor su toxicidad que la de los analgésicos opioides.

Antipirético. La administración con fin antipirético se reserva a individuos en quienes la fiebre por si sola puede ser nociva, y en aquellos que sienten notable alivio cuando disminuye la hipertermia. Los salicilatos casi siempre disminuyen de manera rápida y eficaz el tratamiento de la temperatura corporal.⁹ La aspirina bloquea tanto la producción de prostaglandinas inducida por pirógenos como la respuesta del sistema nervioso central a la interleucina-1, y de aquí que pueda restituir el "control de la temperatura" en el hipotálamo, facilitando así la disipación del calor por la vasodilatación de los vasos sanguíneos superficiales reduciendo la temperatura.⁷ La vía de administración es casi siempre oral y casi nunca se necesita aplicar por vía parenteral. A veces

se requiere, en lactantes o cuando la persona no retiene medicamentos por la boca, administrar supositorios de aspirina por vía rectal, aunque la absorción suele ser más lenta que después de ingerirlos y es incompleta y no fiable. Dosis moderadas con efecto antipirético, también incrementan el consumo de oxígeno y el metabolismo. A dosis tóxicas, los salicilatos generan un efecto pirético que ocasiona sudoración, y ello intensifica la deshidratación que ocurre en la intoxicación por dichos compuestos.

Antiinflamatorio. La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos son ácidos orgánicos y por esa razón se acumulan en sitios de inflamación.⁹ La aspirina también interfiere con los mediadores químicos del sistema de caliceínas. Como resultado, la aspirina inhibe la adherencia de granulocitos a la vasculatura dañada, estabiliza los lisosomas e inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos al sitio de la inflamación.⁷ La aplicación clínica principal como antiinflamatorio es el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.⁹

Antitrombótico. Las plaquetas son muy sensibles a la aspirina; una cantidad tan pequeña como 30 mg/día (una tableta de aspirina contiene por lo general 325mg) elimina de manera eficaz la síntesis de tromboxano A₂ por la ciclooxigenasa plaquetaria. La aspirina inhibe también la producción de prostaciclina (PGI₂, que se opone a la agregación plaquetaria y es vasodilatador) en las células endoteliales, pero al contrario de las plaquetas, estas células regeneran su ciclooxigenasa en pocas horas. De este modo, el equilibrio global entre tromboxano A₂ y prostaciclina puede desplazarse en favor de la última, oponiéndose a la agregación plaquetaria.¹³ Las dosis repetidas de aspirina tienen un efecto acumulativo en la función plaquetaria.

Muchos estudios indican que la aspirina , utilizada como antitrombótico, tiene eficacia máxima en dosis de 160 a 320 mg/día (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994a). La administración de cantidades pequeñas de aspirina durante períodos prolongados reduce la formación de coágulos, y se ha visto que es de valor en enfermos con antecedentes de infarto de miocardio para prevenir otro infarto miocárdico, angina inestable, ataque isquémico y accidentes vasculares encefálicos.

Dosis más altas no mejoran la eficacia e incluso pueden reducirla, debido a inhibición de la producción de prostaciclina, lo cual se evita en gran parte al utilizar dosis bajas. Las dosis altas también aumentan la toxicidad, que se manifiesta especialmente por sangrado.⁹

El uso de aspirina como profiláctico para tromboembolismo puede originar petequias, sangrado gingival espontáneo y lesiones purpúricas secundarias a trombocitopenia y a la disfunción plaquetaria. La palidez de piel y mucosas puede ser un indicio de anemia causada por reacción secundaria potencial.¹⁴

2.3 Efectos adversos

Efectos gastrointestinales. La aspirina es un ácido irritante para la mucosa gastrointestinal. Inhibe las prostaglandinas que preservan la integridad de la mucosa del estómago por inhibición de la secreción ácida provocando secreción mucosa. Los efectos adversos mas

comunes son malestar epigástrico, náusea, úlcera, y con menor frecuencia, vómito. La pérdida de sangre gastrointestinal es menor, el sangrado oculto, y la anemia pueden resultar cuando se utiliza con mucha frecuencia.¹¹ La ingestión diaria de 4 a 5 g de aspirina, dosis que produce concentraciones plasmáticas en límites usuales de la terapéutica antiinflamatoria (120 a 350 μ g/ml) hace que en promedio se pierdan de 3 a 8 ml de sangre al día por las heces en comparación con 0.6 ml al día en sujetos no tratados.⁹

Efectos hematológicos. En sujetos sanos la ingestión de aspirina prolonga el tiempo de sangrado. Por ejemplo, una dosis sola de dos tabletas de aspirina (0.65 g) duplica el tiempo medio de sangrado en sujetos normales en un lapso de cuatro a siete días, aún cuando la vida media de la aspirina es de alrededor de 20 minutos en la circulación. El efecto anterior se debe a acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa plaquetaria, ya que las plaquetas son células anucleadas incapaces de regenerar la enzima, y como consecuencia, menor formación de TXA_2 , hasta que se producen plaquetas "indemnes" a partir de los megacariocitos, es decir, sin modificaciones.⁹

Sistema Nervioso Central. La aspirina en dosis altas puede causar estimulación del sistema nervioso central (por ejemplo, vértigo, confusión, sordera reversible), seguida por depresión del sistema nervioso central (estupor y coma).

Los salicilatos inducen náusea y vómito que son consecuencia de estimulación de los sitios accesibles desde el líquido cefalorraquídeo, tal vez en la zona de estimulación de quimiorreceptores en el bulbo.⁹

Efecto Renal. La aspirina a dosis de 2 g o menos eleva los niveles de ácido úrico,⁷ inhibiendo la secreción del túbulo renal.¹¹ En tanto que las dosis que exceden los 4 g al día disminuyen las concentraciones de uratos por debajo de los 2.5 mg/dL.⁷ Bloquea la síntesis de prostaglandina, lo que resulta en constricción de las arteriolas eferentes y puede comprometer la función renal. Los efectos son mínimos en pacientes normales pero es más pronunciado en aquellos con compromiso renal.

Hipersensibilidad. Estas reacciones son tres veces más frecuentes en individuos que padecen asma bronquial, pólipos nasales, rinitis, en quienes podría ocasionar un crisis asmática al estimular la respiración.¹¹

La alergia al ácido acetilsalicílico incluye el desarrollo en piel y mucosas de exantema, prurito, urticaria, dermatitis, mucositis, úlceras, edema angioneurítico, lesiones vasculares y erosivas; el paciente puede manifestar disnea y asma, así como hipotensión y choque.¹⁴

Manifestaciones Orales. La aspirina produce manifestaciones orales sólo cuando es usada inapropiadamente. Un ejemplo es cuando una tableta de aspirina es colocada en contacto directo con la mucosa adyacente al diente adolorido. El contacto prolongado resulta en una lesión blanca corrugada, expuesta, hemorrágica, cauterizada y dolorosa, ya que como es sabido la aspirina quema.¹¹ Si embargo, el uso de aspirina como profiláctico para tromboembolismo, puede originar sangrado gingival espontáneo.¹⁴

Toxicidad. La intoxicación por aspirina (salicilismo) se caracteriza por tinitus, dolor de cabeza, vértigo, confusión mental, lasitud, sudoración, sed, hiperventilación, náusea, vómito, y diarrea. Las dosis excesivas

pueden resultar en delirium, alucinaciones, convulsiones, alcalosis respiratoria, hepatotoxicidad, coma, y muerte si no es tratada. La dosis letal de aspirina para el adulto es de 20 g o 67 tabletas.¹¹

Precauciones. El uso de la aspirina debe ser evitado en pacientes alcohólicos, con úlcera péptica, con tendencias hemorrágicas (por ejemplo, con enfermedad hepática, coagulopatías , hemofilia, deficiencia de vitamina K; aquellos que toman anticoagulantes), gota, con compromiso renal, con deficiencias auditivas. La aspirina no debe darse a niños y adolescentes menores de 15 años con fiebre por enfermedad viral, varicela , o influenza ya que se le asocia con el Síndrome de Reye. Esta contraindicada en personas con posibles reacciones de hipersensibilidad a la aspirina. Pacientes diabéticos que toman insulina o hipoglucemiantes orales.¹¹

3. INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS.

La aspirina desplaza cierto número de fármacos de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas. Estos incluyen, fenitoína, tiopental.⁷ En dosis amplias (mayores de 2g/ día) potencializa el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los fármacos hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas, tolbutamida, clorpropamida; incrementa la fracción libre circulante del metotrexato.¹⁵

La administración concomitante de aspirina disminuye los valores de indometacina, naproxeno y fenoprofeno, cuando menos en parte, al desplazarlos de las proteínas plasmáticas.⁹ También compite por los sitios de unión con las hormonas, tiroxina y triyodotironina. El alcohol sensibiliza la mucosa gastrointestinal a la aspirina aumentando la hemorragia gastrointestinal

La aspirina no debe darse con agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid) ya que disminuye la excreción de urato. La aspirina desplaza la warfarina de sodio cristalino (Coumadin) incrementando la actividad de este fármaco. El problema de la warfarina se agrava por que casi todos los antiinflamatorios no esteroides alteran la función plaquetaria normal. Los corticoesteroides reducen la concentración plasmática de la aspirina y aumenta el riesgo de úlcera péptica. La aspirina reduce la actividad farmacológica de diuréticos como la espironolactona; compite con la penicilina G por la secreción tubular renal aumentando su concentración. Su administración simultánea con antiácidos disminuye la biodisponibilidad del ácido acetil salicílico. Incrementa la toxicidad de la tetraciclina⁹

4. EFECTOS DE LA ASPIRINA SOBRE LA CICLOOXIGENASA-1 Y 2 (COX)

La ciclooxigenasa es una enzima que se ha encontrado en la membrana del retículo endoplásmico y del núcleo. Una propiedad interesante de la ciclooxigenasa es la de autoinactivarse después de funcionar durante 15-30 segundos.

Existen dos isoformas de ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2 cuya función enzimática son similares, pero su distribución y función fisiológica en los tejidos es diferente.

La aspirina inhibe de forma irreversible a la COX-1 por acetilación de un residuo de serina en su sitio activo excluyendo el acceso del ácido araquidónico. La COX-1 es una enzima constitutiva que se encuentra presente en muchos tejidos y tiene funciones fisiológicas. Su activación tiene efecto citoprotector en la mucosa gástrica (inhibe la producción de ácido, incrementa el tono del esfínter, mantiene la barrera de la mucosa), mantiene la función renal (incrementa el flujo renal, liberación de renina, excreción de sodio y agua y filtrado glomerular) y es antitrombogénica (inhibe la agregación plaquetaria)

La COX-2 tiene una estructura similar a la enzima constitutiva, y su sitio de acción es semejante, aunque es más grande de acuerdo con la estructura tridimensional que presenta y puede aceptar un rango amplio de estructuras y sustratos. La acetilación por aspirina sobre serina puede acomodar ácido araquidónico en el sitio activo y éste ser metabolizado. Éste es otro dato para distinguir las dos enzimas y, por

otro lado, confirma que el sitio activo de la COX-2 es más amplio que el de la COX-1.

Muy poco o nada de COX-2 se encuentra en células en reposo, pero su expresión puede ser incrementada dramáticamente después de la exposición a fibroblastos, músculo liso vascular, endotelio, factores de crecimiento, ésteres de forbol o citocinas.

La COX-2 es inducible y puede ser estimulada por mitógenos, citocinas y tejidos inflamados al tener lugares de unión específicos para estos compuestos así como para los glucocorticoides.

Dado que la COX-2 es inducida por un estímulo inflamatorio, la acción antiinflamatoria de los AINES se debe a la inhibición de la COX-2, y los efectos secundarios a la inhibición de la COX-1. La aspirina y la indometacina son mucho menos activas contra la COX-2 que contra la COX-1, es más, son los inhibidores más potentes de la COX-1 y los que mayores efectos tienen sobre el tracto digestivo.¹⁵

La tendencia hemorrágica asociada con el uso de aspirina se atribuye, por lo tanto, a la inhibición de COX-1 plaquetaria. Pacientes con trastornos sanguíneos leves resultado de una disfunción plaquetaria se ha encontrado que tienen deficiencias en la cantidad o calidad de COX-1 plaquetaria¹⁶

5. HEMORRAGIA INDUCIDA POR ASPIRINA

Los trastornos hemorrágicos leves más frecuentes son los causados por la ingestión de aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que inhiben a la enzima ciclooxigenasa (Capítulo 2 y 4), bastando una sola dosis para alterar la hemostasia durante 5 a 7 días. Bloqueando la síntesis del tromboxano A₂ se inhibe parcialmente la liberación y agregación plaquetaria, provocando un efecto leve en la hemostasia.⁵ Después de 12 horas de haber ingerido una simple dosis de aspirina (325mg), el tiempo de sangrado se incrementa aproximadamente el doble de su valor y regresa a la normalidad a las 24 o 48 horas.¹⁶ Esto es lo que limita la administración del fármaco por periodos cortos (de 2 a 5 días.

5.1 Problemas clínicos de sangrado asociado con el uso de aspirina

Sangrado Gastrointestinal. El sitio más común de sangrado asociado con el uso de aspirina es el tracto gastrointestinal. A partir del empleo masivo de la endoscopia, se ha logrado identificar el amplio espectro de las lesiones gástricas y duodenales (erosiones o hemorragias intramucosas) producidas por los AINES incluso en sujetos asintomáticos. Los ensayos clínicos realizados con AINES muestran que hasta dos terceras partes de los sujetos que los usan en forma crónica desarrollan síntomas gastrointestinales (náusea, pirosis o dolor abdominal) La gastropatía por AINES es una complicación frecuente. Se presenta principalmente en gente de edad avanzada, al inicio de la terapia antiinflamatoria , con el uso de dosis altas, cuando se acompaña

de terapia esteroidea y en sujetos con historia de úlcera péptica o hemorragia de tubo digestivo alto.

El mecanismo central que determina el inicio del daño mucoso es la capacidad de las moléculas de aspirina para desacoplar la fosforilación oxidativa de las mitocondrias. Se produce por así un déficit de ATP y en minutos aparecen alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular con salida de iones Na y K a la luz gástrica y entrada de hidrogeniones en la célula (fenómeno de retrodifusión de hidrogeniones). Se originan cambios de la estructura de las células expuestas con modificación en la morfología celular sugerentes de lesión.

La patogénesis también incluye inhibición de la producción mucosa por la prostaglandina. Las principales acciones de las prostaglandinas a nivel gástrico son: (a) aumentar la secreción de moco, (b) aumentar la cantidad de lípidos en el moco, (c) disminuir la secreción ácida, (d) estabilizar lisozimas, (e) aumentar la síntesis de glutatión, (f) aumentar la capacidad para eliminar los radicales superóxido, (g) aumentar la secreción de bicarbonato, y (h) aumentar el flujo sanguíneo a la mucosa.

De lo anterior se puede deducir los efectos dañinos que tiene la inhibición de síntesis de prostaglandinas por efecto de la aspirina, así como la interacción con otros factores de riesgo, tales como la infección por *Helicobacter pylori*. La inflamación producida por *H. Pylori* se acompaña de diversas citocinas incluyendo algunas, como el factor activador derivado de plaquetas, que se involucra en el daño por aspirina.

Es importante recalcar la poca frecuencia de sintomatología en ancianos, lo cual predispone a complicaciones como hemorragia y perforación. La

hemorragia de tubo digestivo alto se puede manifestar por sangrado masivo (hematemesis, melena) aunque generalmente es subclínica (sangrado gastrointestinal oculto).

En cuanto a la presentación de la aspirina se ha demostrado que las preparaciones con antiácidos no protegen realmente la mucosa, ya que las cantidades de antiácidos que contienen las tabletas son insuficientes para evitar el daño, aunque sí pueden disminuir la sintomatología asociada.¹² La utilización por vía parenteral tampoco impide el daño.

Se ha encontrado que los pacientes con sangrado gastrointestinal relacionado con la aspirina tienen un incremento exagerado en el tiempo de sangrado.

La aspirina no sólo está asociada con episodios de sangrado gastrointestinal evidente, sino también con incremento de pérdida de sangre oculta en heces.¹⁶

Existe un estudio que comprueba una reducción del 40% del riesgo de padecer hemorragia digestiva en los pacientes cardiopatas que reciben dosis bajas de aspirina (325mg) asociadas a un nitrovasodilatador, así como el descenso de ese riesgo en pacientes que reciben AINE con un anti H2.

En el caso de los anti H2 la reducción del riesgo de hemorragia digestiva se deriva de la disminución del ácido, pero en el caso de los nitrovasodilatadores investigaciones experimentales sugieren que estos fármacos producen vasodilatación de la mucosa gástrica, lo que hace que tenga más capacidad para defenderse de la agresión. El efecto del vasodilatador se debe a la liberación de óxido nítrico (ON). El trabajo

constató que la utilización de vasodilatadores nitrados se asocia de forma independiente con una disminución del riesgo de hemorragia gastrointestinal alta.¹⁷

Otros sitios de sangrado espontáneo.

Dos pruebas sobre la prevención primaria de enfermedad cardiovascular con aspirina, encontraron que el uso regular de aspirina (325mg un día si y otro no o 75mg diarios) se asoció con un incremento de choque hemorrágico.¹⁶ Una tendencia similar se ha notado en otras pruebas de prevención primaria.

Sin embargo, el incremento del riesgo de choque hemorrágico intracerebral no se ha observado en pruebas de prevención secundaria, en el cual la aspirina generalmente reduce el riesgo de ambos choques, fatal y no fatal.¹⁶

La ingestión de aspirina en el tercer trimestre de embarazo se ha reportado como causa de anomalía hemostática tanto en la mamá (pérdida excesiva de sangre intra o postparto) como en el neonato (petequias, hematuria, cefalohematoma, hemorragia subconjuntival, hemorragia durante la circuncisión).¹⁶ Además, se advierte un incremento en las cifras de mortalidad perinatal, anemia, prolongación de la gestación y partos complicados.⁹

Cabe señalar que la administración de 60 a 100 mg de aspirina al día a embarazadas, en grave peligro de presentar hipertensión, disminuye la incidencia de este trastorno y también puede evitar la preeclampsia en aquéllas con cifras tensionales altas.⁹ No se ha reportado anomalías de la coagulación en el neonato por el consumo de dosis bajas de

aspirina (80mg/día), por parte de la madre, aún cuando se da hasta término.¹⁶

Estudios de caso control han demostrado asociación entre el uso de aspirina y epistaxis espontánea. Otras manifestaciones de sangrado espontáneo con el uso de aspirina, tal como el aumento de equimosis, es raro y, cuando ello ocurre, tiende a ser tenue e irreconocible en individuos que tienen una hemostasia normal.

La cavidad oral y la saliva son lugares enriquecidos con activadores fibrinolíticos; de este modo, es posible que la hemorragia postoperatoria de una tonsilectomía y otros procedimientos en la cavidad oral se agraven por el uso preoperatorio de la aspirina.

El tracto genitourinario también es un sitio de concentración de la actividad fibrinolítica, conduciendo a la elevación en la tendencia hemorrágica que pudiera ser exacerbado por agentes antiplaquetarios. Se han realizado estudios que reportan que la aspirina incrementa el sangrado y se necesita una transfusión después de una prostatectomía, o una biopsia de próstata. Por consiguiente, se ha recomendado que se suspenda la aspirina mínimo una semana antes de una prostatectomía transuretral y otros procedimientos urológicos invasivos.¹⁶

5.2 Pacientes que incrementan el riesgo de sangrado con el uso de aspirina

Una historia cuidadosa de trastornos en la coagulación es esencial en pacientes que son candidatos a terapia prolongada con aspirina

La aspirina podría precipitar el sangrado clínico en pacientes con coagulopatías subyacentes tales como trombocitopenia o deficiencia del factor de coagulación (por ejemplo, hemofilia), en algunos pacientes, la coagulopatía coexistente podría no haber sido previamente reconocida. Además, el consumo de aspirina por pacientes con enfermedad de von Willebrand o trastornos mieloproliferativos, induce la prolongación del tiempo de sangrado.

El riesgo de hemorragia con el uso de aspirina en pacientes alcohólicos se puede complicar por la coagulopatía del daño hepático, que provoca trombocitopenia (causada por hiperesplenismo o el efecto tóxico del alcohol sobre la médula ósea), los sitios anatómicos de hemorragia resultado de la hipertensión portal (por ejemplo, várices esofágicas, úlceras, hemorroides). Aunque el alcohol por sí mismo no afecta el tiempo de sangrado, potencializa marcadamente la prolongación del tiempo de sangrado producido por la aspirina.

El uso de aspirina en combinación con anticoagulantes incrementa el riesgo de sangrado. Esto es en parte porque ambos interfieren simultáneamente en la vía de coagulación del sistema hemostático.¹⁶

En la actualidad no se recomienda el uso profiláctico de la aspirina en poblaciones aparentemente sanas, a menos que haya factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que hay tendencia a un mayor riesgo de apoplejía de origen hemorrágico con este fármaco.¹⁰

El tratamiento con aspirina para prevenir enfermedades cardiovasculares podría no ser recomendado en personas menores de 50 años.¹⁸ Se ha sugerido que la aspirina debe darse a los hombres de 50 años o más , y a las mujeres después de la menopausia. Sin embargo el riesgo de

complicaciones gastrointestinales y tal vez de insuficiencia cardiaca congestiva podría elevarse al aumentar la edad. En la prevención de ataque recurrente se ha observado que la aspirina es benéfica independientemente de la edad.¹⁹

Se ha encontrado que la suspensión abrupta de la aspirina después de una terapia puede llevar a rebote e hiperactividad plaquetaria, aún cuando las consecuencias clínicas de esto todavía no están claras.¹⁶

Recientemente hay una tendencia hacia el uso de dosis inferiores de aspirina, con la creencia de poder ofrecer una mayor seguridad. La terapia con aspirina aún a dosis bajas, lleva a un riesgo de hemorragia gastrointestinal, este riesgo es mucho mayor en pacientes que consumen aspirina sin consultar al médico.¹⁹

En general los pacientes tienen síntomas mínimos, como sangrado fácil con los roces y hemorragias que suelen limitarse a la piel. Menos veces, algunos pacientes presentan hemorragias prolongadas después de una intervención quirúrgica, sobre todo si afecta a las mucosas periodónticas, y a la cavidad bucal, o si son intervenciones de cirugía plástica reconstructiva. Los pacientes con déficit de ciclooxigenasa inducido por fármacos tienen con frecuencia, pero no siempre un tiempo de hemorragia ligeramente prolongado. Como el tiempo de hemorragia no es totalmente fidedigno, si los pacientes han tomado aspirina deben ser tratados como si tuvieran un ligero defecto de la hemostasia durante 5 a 7 días. Cuando los pacientes tienen síntomas, se les puede aconsejar que utilicen fármacos como el paracetamol, que no afectan a la función plaquetaria.⁵

6. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS

Debido al riesgo de sangrado incontrolado postoperatorio o intraoperatorio, en pacientes que reciben una terapia con aspirina, médicos y dentistas se cuestionan ante la suspensión o no del fármaco antes de realizar procedimientos quirúrgicos. Muchos estudios se han avocado a suspender la terapia con aspirina de 7 a 10 días antes de una cirugía. Contrariamente otros estudios controlados no apoyan esta práctica ya que se podría exponer a los pacientes al riesgo de desarrollar tromboembolismo, infarto al miocardio o accidente cerebrovascular, a pesar del procedimiento quirúrgico.²⁰ Cuando se decide alterar el régimen antitrombótico, el profesional debe considerar el riesgo de hemorragia contra el riesgo de tromboembolismo.

La gente que se encuentra bajo medicación antitrombótica, recibe tratamiento dental sin experimentar hemorragia postoperativa, pocos desarrollan problemas de sangrado serios después de una extracción.²¹

Una revisión de la literatura sugiere que el sangrado inducido por aspirina después de una cirugía gingival es raro, sin embargo hay reportes de hemorragia gingival después de la instrumentación atribuida a la aspirina (Foulke 1976), así como la necesidad de transfusión plaquetaria utilizada para corregir la hemorragia post extracción provocada por el uso de aspirina, aunque este parece ser el único caso reportado (Lemkinet et. al. 1974).²¹ Ha habido casos de hemorragias después de un tratamiento dental en pacientes que toman aspirina, al variar la dosis.²²

Thomason y colegas reportan un paciente con transplante renal, cuya función fue satisfactoria, que recibía dosis bajas de aspirina cuya función plaquetaria estaba completamente disminuida, y requirió transfusión de

plaquetas para controlar la hemorragia después de una gingivectomía. Estos autores sugieren que puede ser considerable la variedad en la respuesta plaquetaria de los pacientes a la aspirina, tal variedad podría estar relacionada al metabolismo de la aspirina o a un trastorno inherente en la función plaquetaria.²²

Ardekian et. al., en su estudio demuestran que cuando los pacientes reciben una dosis baja de aspirina (100mg), su tiempo de sangrado permanece, sin excepción dentro de los límites normales. La extracción dental y aún procedimientos más complejos no resultaron con hemorragia incontrolable intra o postoperatoria y, no se necesitaron pasos radicales para detener el sangrado en estos pacientes y en muchos casos el único hemostático utilizado fue la sutura. De este modo sugieren que no es necesario suspender la terapia con aspirina en muchos de los pacientes, quizás aún en pacientes con anemia. Aunque no consideraron si los pacientes suspendían temporalmente su terapia, lo que podría inducir trombogénesis.²⁰

La Asociación Dental Americana (ADA) recomienda que los pacientes deben tener una relación de tiempo de protrombina no mayor a 2.0, el cual esta dentro de los límites normales, antes de someterlo a procedimientos quirúrgicos. Los dentistas deben consultar al médico del paciente para verificar dichos niveles de INR (Tasa Internacional Normalizada de Protrombina) menor o igual a 3.5, tiempo de protrombina menor o igual a 2.0.

Cuando se consulta al médico del paciente, el dentista deberá explicar el procedimiento planeado, incluyendo la probabilidad de un sangrado serio. Los dentistas nunca deberán recomendar suspender el uso de la aspirina, si no hay un acuerdo con el médico.²¹

Cuando la alteración que se presente sea trombocitopenia , una cuenta de plaquetas es necesaria para tomar la decisión de realizar o posponer procedimientos quirúrgicos que impliquen sangrado. Pacientes con cuentas plaquetarias de $40,000/\text{mm}^3$ de sangre pueden presentar hemorragias espontáneas y de difícil control, estando en este caso totalmente contraindicado su manejo quirúrgico. Debe pedirse al médico la sustitución de la droga por otro medicamento, si esto es posible, o suspenderla, debiendo entonces esperar unos días a que las cuentas de plaquetas se eleven a más de $70,000/\text{mm}^3$ de sangre. Para casos de urgencia es conveniente considerar la necesidad de que el hematólogo, en un medio hospitalario, haga una transfusión de concentrado de plaquetas.¹⁴

De manera similar debe procederse cuando el dentista enfrente pacientes con hipoprotrombinemia secundaria a AINES ; en ellos la solicitud de tiempo de protrombina indicará (cuando es prolongado) si es necesario transfundir plasma para lograr revertir esta alteración hemostática y poder tratar al paciente con seguridad ante procedimientos quirúrgicos bucales.

Asimismo cuando se tenga en la consulta un paciente con úlcera péptica ya diagnosticada debe evitarse o limitarse de manera general la administración de aspirina por cualquier vía. Es un error pensar que al administrar este fármaco por vía parenteral se evade el riesgo de agresión a la mucosa gástrica; el mecanismo de producción de esta lesión puede ser por daño directo a los tejidos, pero más determinante es la inhibición en la producción de prostaglandinas PGI 1 y PGE 2, lo cual impide la protección de mucosa gástrica¹⁴

7. TRATAMIENTO

Todo sitio de sangrado externo debe controlarse mediante presión manual prolongada. La hemorragia significativa, sobre todo en sitios internos, obliga a suspender la administración de la aspirina²³

Hemostáticos locales

El control de la hemorragia se obtiene con diversas maniobras y elementos. La presión es la primera maniobra que se realiza y debe ser directamente en el sitio sangrante o en puntos donde se localice el vaso principal que conduce a la zona donde está la hemorragia. La hemorragia puede responder a enjuagues bucales de peróxido de hidrógeno y presión local con compresas de gasa.

Si no se logra el control con la presión se procede a ubicar el vaso sangrante par ocluirlo directamente por medio de pinzas hemostáticas y aplicación de ligaduras. Éstas se pueden realizar con seda quirúrgica tres o cuatro ceros cuando son vasos de grueso calibre o con catgut o suturas a base de ácido poliglicólico tres o cuatro ceros para vasos de menor calibre, que tienen un tiempo de absorción mayor que el catgut.

En la cirugía oral, específicamente en exodoncias y cirugía alveolar, donde la hemorragia más probable es la capilar, se debe hacer presión con gasas impregnadas en solución salina o solución de adrenalina, cerrando la boca firmemente. También se pueden utilizar materiales como la celulosa oxidada para la formación de un coágulo, colocándola sobre el alvéolo sostenida por una gasa, la cual debe ejercer presión al paciente. La celulosa no se coloca dentro del alvéolo, ni en sitios que

requieran cicatrización ósea. Cuando hay hemorragia en el tejido óseo un buen recurso es el uso de cera para hueso.

Es importante reconocer si se ha lesionado una arteria , una vena o un capilar a través de sus características: la hemorragia capilar, es un sangrado en capa, con coloración intermedia entre rojo brillante y rojo oscuro; se puede controlar con presión, electrocoagulación, láser de CO₂, crioterapia, sustancias vasoconstrictoras.

La hemorragia arterial es rojo brillante y además pulsátil, la venosa tiene la coloración rojo oscuro y el flujo es menos fuerte, ambas se pueden controlar con ligadura de los vasos. Los de grueso calibre con seda y los de menor calibre con materiales reabsorbibles.¹

Crioprecipitados.

Aunque este tratamiento se lleva a cabo en un hospital, es importante que el dentista tenga conocimiento de el

Los crioprecipitados contienen Factor VIII:C, Factor de von Willebrand , fibrinógeno, Factor XIII; esto puede corregir las hemorragias. Así, después de la transfusión de crioprecipitados existe un incremento en los niveles del FvW que corrige el defecto de la hemostasia primaria.² La dosis ordinaria es un concentrado por cada 7 a 10 kg de peso corporal. Diez concentrados incrementan 75 mg/100ml de fibrinógeno o 30% de factor VIII.²⁴ Es ideal para aportar fibrinógeno a los pacientes sensibles al aumento de la volemia. También pueden usarse crioprecipitados como fuente de fibrinógeno para obtener un derivado adhesivo de fibrina, que se emplea como hemostático local en el ámbito quirúrgico.

Transfusión plaquetaria

Las plaquetas son células requeridas para la hemostasia primaria y circulan normalmente en límites entre 150 000 y 400 000/mm³. Un concentrado plaquetario debe incrementar la cuenta plaquetaria en un individuo de 70 kg en 7 000 a 10 000/ml, por lo que la transfusión de seis concentrados deberá proporcionar el efecto deseado (50 000 /mm³). Como regla general, se administra una unidad de plaquetas por cada 10 kg de peso.

Se recomienda la transfusión de plaquetas pues aunque éstas pueden ser rápidamente destruidas, su administración suele ser útil sobre todo ante el peligro de sangrados inminentes en órganos vitales. La combinación del intercambio plasmático con la administración de globulina gama IV y con la prednisona, pueden ser también muy útiles sobre todo en los pacientes de alto riesgo.²

Tratamiento farmacológico

Antifibrinolíticos. Estos productos inhiben la activación del plasminógeno y la actividad de la plasmina, por lo tanto, previenen la lisis del coágulo, se usan con frecuencia en hemorragias de mucosas, en hemorragias orales y dental sitios donde existen grandes cantidades de activador del plasminógeno tisular (t-PA). Los antifibrinolíticos se pueden administrar en forma sistémica o local, entre ellos se encuentran el ácido aminocaproico (Amicar) que también es eficaz cuando se usa en forma de colutorio, el ácido tranexámico (Cyklokapron) se administra 25mg/kg c/8 horas. en conjunción con venoclisis de heparina en dosis baja para disminuir el potencial de trombosis.² En procedimientos dentales se

pueden aplicar colutorios de ácido tranexámico sin tener que suspender la anticoagulación oral.²⁴

El ácido aminocaproico se absorbe con rapidez por vía oral, y 50% se excreta sin cambios en la orina en el transcurso de 12 horas. Por lo general, se aplica una dosis de saturación de 4 a 5 g durante una hora, seguida de administración intravenosa lenta de 1 g/h hasta controlar la hemorragia. No deben darse más de 30 g en un lapso de 24 horas.

El principal problema de este método es que los trombos que se forman durante el tratamiento no se lisan. Algunas veces el fármaco causa miopatía y necrosis de músculo.⁹

A continuación se describe el uso de estos métodos en conjunto a nivel hospitalario.

Se restituye el volumen con solución salina o Ringer con lactato (si se requiere), y se ordenan pruebas de tipificación y compatibilidad sanguíneas; además, se verifican el tiempo de trombina, el de tromboplastina parcial activada, la cuenta de plaquetas y la concentración de fibrinógeno.

En caso de sangrado profuso aunado a deterioro hemodinámico, es necesario restituir los factores de la coagulación. Se deben administrar 10 unidades de crioprecipitado y medir la concentración de fibrinógeno. Si la concentración de fibrinógeno es menor de 1 g/L, hay que repetir la dosis de crioprecipitado. Si el sangrado persiste después del crioprecipitado, o si continúa a pesar de una concentración de fibrinógeno mayor de 1 g/L, se administran 2 unidades de plasma fresco congelado. Si el sangrado persiste aún después de este último paso, se

obtienen muestras para medir el tiempo de sangrado. Si es mayor de 9 minutos, se dan 10 unidades de plaquetas, seguidas de un agente antifibrinolítico (por ejemplo, ácido aminocaproico o ácido tranexámico); cuando el tiempo de sangrado es menor a 9 minutos no son necesarias las plaquetas, pero todavía debe administrarse un agente antifibrinolítico en el cuadro de hemorragia en evolución. La dosis de ácido aminocaproico es 5 g por vía IV en 60 minutos, seguidos de goteo continuo de 1 0 g/h durante 8 h o hasta detener el sangrado. La dosis de ácido tranexámico es de 10 mg/kg por vía IV cada 6 a 8 horas ²³

8. PRUEBAS DE COAGULACIÓN DE LA SANGRE

Para poder prevenir o tratar una hemorragia es importante conocer las pruebas de coagulación y sus valores normales.

Recuento plaquetario. El recuento plaquetario normal oscila entre 150 000 y 400 000 plaquetas por microlitro de sangre. Sin embargo, los pacientes con un recuento superior a 100 000/microlitro no suelen presentar síntomas y su tiempo de hemorragia permanece normal. Los recuentos plaquetarios entre 50 000 y 100 000 /microlitros dan lugar a una prolongación leve del tiempo de hemorragia, de modo que se produce sangrado después de un traumatismo grave o alguna otra forma de lesión. Los pacientes con recuentos plaquetarios menores de 50,000/microlitros presentan facilidad para el sangrado, que se manifiesta por púrpura cutánea tras traumatismos leves y hemorragia tras cirugía en las mucosas. Los pacientes con alteraciones cualitativas de las plaquetas presentan un recuento plaquetario normal y una prolongación del tiempo de hemorragia.⁶

Cuantificación de fibrinógeno. Normalmente, la concentración de fibrinógeno en plasma es de 200 a 400 mg/dl.

INR, (Tasa Internacional normalizada de protrombina), es la razón entre el tiempo de protrombina (PT) del paciente y un PT testigo, obtenido por un método estándar utilizando la tromboplastina estándar (humana) primaria de la Organización Mundial de la Salud. El objetivo típico de la INR es una razón de 2.0 a 3.0, salvo para pacientes con prótesis valvulares. Esto corresponde a valores deseables de la razón de PT de 2.0 a 3.0 para la tromboplastina humana.⁹

Tiempo de sangrado. Generalmente esto se hace mediante dos o tres incisiones de 1 centímetro de longitud y un milímetro de profundidad hechas en la cara anterior del antebrazo. Se aplica el manguillo del esfigmomanómetro en el brazo, se insufla a 40 mm Hg. Aquí se establece el tiempo que se tarda en cesar el sangrado, la hemorragia suele durar de 1 a 9 minutos.¹ El tiempo de sangrado puede prolongarse por cualquier función anormal de plaquetas incluyendo el bloqueo de la COX por la aspirina.¹⁶

Tiempo de coagulación. El método más ampliamente utilizado es la recogida de sangre en un tubo de ensayo de vidrio que se agita cada 30 segundos aproximadamente hasta que la sangre se coagula. Mediante este método, el tiempo de coagulación normal es de 6 a 10 minutos.

Los procedimientos que utilizan múltiples tubos de ensayo se han aconsejado para determinar el tiempo de coagulación de forma más precisa. Los tiempos de coagulación dependen también del estado del propio vidrio e incluso del tamaño del tubo, lo que hace necesario un grado elevado de estandarización para obtener resultados precisos.

Tiempo de protrombina. Proporciona una indicación de la cantidad total de protrombina en la sangre. Los medios para determinar el tiempo de protrombina son los siguientes

La sangre que se extrae del paciente se oxalata de inmediato para que ninguna porción de protrombina pueda pasar a trombina. Después, la sangre oxalata se mezcla rápidamente con un gran exceso de iones calcio y de factor tisular. El calcio anula el empleo de oxalato, y el factor tisular activa la reacción protrombina a trombina a través de la vía de coagulación extrínseca. El tiempo para que la coagulación tenga lugar se

conoce como tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina normal es de unos 12 segundos, pero esto depende hasta cierto punto del procedimiento exacto utilizado.

Tiempo de tromboplastina parcial. Se usa para identificar deficiencias principalmente de factores VIII, IX, XI; XII o inhibidores (anticoagulantes circulantes), por tanto evalúa la vía intrínseca. Los valores normales son de 68 a 82 segundos. La prueba está prolongada en las deficiencias de uno o más de los siguientes factores XII; XI; X; IX; VIII; V; protrombina y fibrinógeno. Se hace en relación a un testigo.

Tiempo de tromboplastina parcial activada. Esta prueba es más sensible que la anterior, e igualmente sirve para detectar las deficiencias de todos los factores plasmáticos de coagulación excepto del VII y el XIII. Los valores normales son: 32-46 segundos, también se mide en relación con un testigo normal.

Tiempo de trombina. Mide la velocidad de la conversión de fibrinógeno en fibrina en el plasma, con cantidades limitadas de trombina. Es útil para descubrir actividad de antitrombina. Los valores normales son de 11.9 a 19.5 segundos. Cuando hay alteración, se hace la corrección con plasma normal y se informa a qué dilución corrige la muestra.⁶

CONCLUSIONES

Es importante que cuando se realice la historia clínica a los pacientes se debe preguntar con que frecuencia consume aspirina, o si ésta fue preescrita por un médico como tratamiento de alguna enfermedad vascular, ya que este medicamento se encuentra dentro de los primeros analgésicos-antinflamatorios más utilizados y conocidos, por lo que se debe tener conciencia de que antes de llegar a la consulta dental previamente pudieron haberse automedicado para controlar su dolor.

La hemorragia provocada por el uso de aspirina, es poco frecuente en odontología. Sin embargo es conveniente tomar medidas preventivas para evitar una posible hemorragia durante algún acto quirúrgico, como es el conocer los valores normales de las pruebas de coagulación realizadas a los pacientes que se encuentran bajo tratamiento prolongado con aspirina, así como realizar una interconsulta con el médico del paciente para saber si se altera o no la dosis del medicamento. El dentista nunca deberá alterar la dosis de aspirina preescrita, sin consultar previamente al médico del paciente.

Los pacientes más propensos a desarrollar hemorragias por el uso de aspirina son aquellos con coagulopatías existentes, pacientes alcohólicos, de edad avanzada, pacientes que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulantes. En general un tiempo de sangrado prolongado y una cuenta plaquetaria normal son indicativos de disfunción plaquetaria por lo que se debe evitar procedimientos que impliquen un riesgo de hemorragia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malagón-Londoño Gustavo., Arango Gaviria Juan Manuel. "Urgencias Odontológicas" Ed. Panamericana, Bogota Colombia, 1998. Cap 3 y 4, pp 57-63.
2. Ruiz Argüelles Guillermo J.. "Fundamentos de Hematología". Ed. Editorial Medica Panamericana. México D. F., 1998. Cap. 18, pp 264-268.
3. Berne R., Levi M. "Fisiología" Ed. Mosby Year Book, Madrid España, 1992. pp 191-192
4. Ganong William F. "Fisiología Médica" Ed. El Manual Moderno, México D. F., 1998. Cap. 27. pp 604-606.
5. Fauci Anthony S, et. al.. "Harrison Principios de Medicina Interna" Ed McGraw-Hill Interamericana, México D. F., 1998. Cap. 117, pp 840.
6. Guyton Arthur C , Hall John E. "Tratado de Fisiología Médica". Ed. Interamericana McGraw-Hill, México D. F., 1996. Cap. 36, pp 505-516.
7. Katzung Bertram G. "Farmacología Básica y Clínica" Ed. El Manual Moderno, México D. F., 1996. pp 652-658.
8. Smith Cedric M, Reynard Alan M. "Farmacología" Ed Panamericana, Buenos Aires Argentina , 1993. pp 400-402.

9. Hardman Joel G, et al. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México D. F., 1996 Cap.27, pp 669-675; Cap.54, pp 1436.
10. Martin R Tramer. Aspirin, like all other drugs, is a poison. *BMJ* Vol 321: 1170-1171, 2000.
11. Falace Donald A.. "Emergency Dental Care" Ed Williams & Wilkins, USA, 1995. pp 330-335
12. Manlio Favio Márquez-Murillo, Joerge Suazo, Jorge Luis Poo. Gastropatía por anti-inflamatorios no esteroideos. *Rev. Invest Clin.* Vol 49: 241-54, 1997.
13. Murray Robert K., et al. "Bioquímica de Harper". Ed. Manual Moderno, México D. F., 1997. Cap. 59. pp 855-856
14. Díaz Guzmán Laura, Castellanos José L Farmacia y multifarmacia en odontología. Analgésicos y Antiinflamatorios *Revista ADM* Vol 55: 161-172, 1998.
15. Jorge Fuentes de la Mata, Francisco Medina Rodríguez, Antonio Fraga Mouret. A cien años de la síntesis del ácido acetil salicílico, emergen los conceptos COX-1 COX-2. *Rev. Med. IMSS* Vol 35:93-97, 1997.
16. Andrew I. Shafer. Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Therapy on Platelets. *Am J. Med.* Vol 106: 25S-36S, 1999

17. Lanas Miguel A et al. *Los nitratos reducen el riesgo de hemorragia digestiva por aspirina*. N. Engl. Med. 2000; 343: 834-839
18. Jiang He, Paul K Whelton, Brian Vu, Michael J. Klag. *Aspirin and Risk of Haemorrhagic Stroke*. JAMA Vol 280: 1930-1935, 1998.
19. Sheena Derry, Yoo Kong Loke. *Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis*. BMJ Vol 321: 1183-1187, 2000.
20. Leon Ardekian, Ronen Gaspar, Micha Peled, Benjamin Brener, Dou Laufer. *Does Low-Dose Aspirin Therapy Complicate Oral Surgical Procedures?*. JADA, Vol 131:331-335, March 2000.
21. Michael J Wahl, Jon Howell. *Altering Anticoagulation Therapy: A survey of Physicians*. JADA, Vol 127:625-638, May 1996.
22. Thomason JM, Seynour RA, Murphy P, Brigham KM, Jones P. *Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder*. J Clin Periodontal, Vol 24:136-138, 1997.
23. Tintinalli, Judith E. et al. *"Medicina de Urgencias"*. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México D. F., 1997. Cap. 52, pp 419.
24. Aguilar Salinas Carlos Alberto et al. *"Manual de Terapéutica Médica"*. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México D. F., 2000 Cap 71 y 72, pp 633,642