



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTO ANTICOAGULANTE DE LAS CEFALOSPORINAS, SU
IMPLICACIÓN EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

SILVIA RODRÍGUEZ FLORES

DIRECTOR: M.C. PORFIRIO JIMÉNEZ VÁZQUEZ

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Antes que a todos, le agradezco a Dios por seguir adelante y continuar con mi vida. Por ayudarme a levantarme todas las veces que me he caído y por regalarme un nuevo día. Por los papás que me escogió, por mi familia y por todas las personas que he conocido en el transcurso de mi vida por que son muchas, todas me han apoyado y motivado para terminar esta carrera.

Después esta el ser más hermoso y fuerte que existe en mi vida: mi mamá. Muchas gracias por darme la vida, por llevarme nueve meses dentro de ti y desde entonces tolerarme todas las grandes equivocaciones que he cometido con mi vida. Pero sobre todo gracias por amarme, por no dejarme sola, por cuidarme y por la dureza en tus palabras para hacerme entender que en la vida se tienen que sacrificar algunas cosas para obtener otras. Gracias por enseñarme a ser independiente y disculpa por todos los malos ratos que te hice pasar, por las preocupaciones que generé en ti y por ser tan egoísta en más de una ocasión. Ojalá hubiera podido ser tan fuerte como tú lo has sido. Este logro es de las dos, sin tu ayuda no lo hubiera podido hacer, gracias a ti soy un adulto. Te amo mamá.♥

No puedo dejar de nombrar a todas mis hermanas por que todas en distintas épocas me han escuchado y apoyado, me han comprendido y enseñado. Me han dejado llenar su hombro de lágrimas por los pequeños inconvenientes que nos suceden en la vida. Y sé que a todas les da mucho gusto al igual que a mí que halla podido llegar a la meta y concluir la carrera. No se enojen las demás pero a mi pecosita le quiero decir que es una mujer hermosa y una madre consentidora, sabes que eres de mis grandes pilares en cuanto a apoyo junto con mis niñas: Sam y Naty. Las tres me dan motivos para seguir y no caer como lo he hecho. Te amo hermanita y te admiro mucho por ser una fuerte guerrera, gracias a Dios que existes y eres mi hermana. Y a mi flaquita Elsa por que ha sido mi estrella de belén que me transmite mucha energía, paz y tranquilidad.☀

Mamá Mago y toda la familia Rico, sabes que no podían faltar. Muchas gracias por tratarnos como a tus hijas, por ofrecernos tu casa como si fuera la nuestra y por compartirnos tu amor; por cuidarnos y escucharnos. A Marco, Anel y la bomboncita por todas las desveladas, por su apoyo y comprensión.

A todas mis amigas, son parte fundamental e importante en este logro, por que todas creían que podía menos yo: Leti[†], Mireya, Chabe, Marlen, Nana, Anita, Iveth, Bona, Tere, Cinthya, Yeni, Gina, Kari (el orden fue conforme las conocí). Muchas gracias por todo su gran apoyo, por el llanto que cayo en sus hombros, por las palabras de aliento, por las fiestas, por las chocoaventuras, por los sobrinos, por los regañones. Sin ustedes tampoco lo hubiera logrado, las amo, son más que mis mejores amigas, no las cambio por nada (soy muy cursi y que, así me quieren). A muchas personas les sobran los dedos de una mano para contar a sus amigos, yo afortunadamente lleno las dos manos.

A todos mis amigos: Fergusano (aunque te enojas) por que fueron cinco años de soportarte y por fin se terminan, no es cierto sabes que te quiero amiguito. Ramón por ser un maestro en el fucho y enseñarnos a las tres locas. Abraham (y sólo por responderme la pregunta de los 64 mil millones), tú sabes a que me refiero. Y a uno que aunque es muy poco el tiempo de conocernos me ha ayudado y se preocupó por que terminara bien esta tesina: Daniel alias el "tontis" (parece que te conozco de años) y no te enojas por publicar tu apodo.

Amis dras. tan lindas Lulu y Anita, muchas gracias por las enseñanzas que me han compartido y por darme la oportunidad de estar en sus clases y conocer la docencia. Por confiar en mi y apoyarme; sus ánimos y sus palabras me quedaron grabadas en la cabeza para ambicionar más en la vida y saber que tengo todas las armas para lograrlo. El ambiente de trabajo que ofrecen es muy agradable no lo cambien. Las extraño mucho.

A la dra. Astrid A. Foullon, a la dra. Silvia Maldonado por que fueron mis profesoras en los dos primeros años de la carrera y hasta la fecha cuento con ellas si necesito aclarar algunas dudas. Cada una en su materia y en sus conocimientos me ayudaron mucho. Ahora son amigas.

Dr. Alejandro no me olvide de usted ni de su familia. Gracias por incorporarme en el mundo laboral, por creer en mi y por confiar, por todas las palabras que querían hacer entender a mi cabeza que el

mundo no es tan difícil. Por todos los momentos de su tiempo que me ha regalado para detenerse a escucharme, espero que sigamos adelante.

Dr. Porfirio los últimos siempre serán los primeros y entre todas las personas que ya he mencionado, aunque son muy importantes para mí. En la elaboración de esta tesina usted fue el más importante no solo por ser mi director sino por que llegue en blanco pidiendo su ayuda y me la ofreció (aunque le he de haber sacado como mil canas verdes por mi indisciplina en las últimas fechas) pero no sabe cuanto le agradezco que no me haya negado el continuar con su asesoría. Como le dije en un principio usted es un hombre, para mi, muy inteligente y ha sido un honor que me haya dirigido, que me haya tenido paciencia, me dedico parte de su tiempo y aunque estaba muy ignorante del tema, usted me tomó de la mano como se le toma a un niño para ayudarlo a cruzar la calle y me ayudo a terminarla. Muchas gracias por tomarse la molestia de traducir, quemar discos y enseñar a hacer dibujos aunque al final haya pensado que no valió la pena. Lamento la decepción que le deje pero siempre lo voy a recordar por que es un excelente médico y una persona noble.

ÍNDICE

	Pag
INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO 1. HEMOSTASIS	9
1.1 Factor vascular	12
1.2 Factor plaquetario	16
1.3 Factores plasmáticos	19
1.3.1 Que activan la coagulación	19
1.3.2 Inhibidores de la coagulación	23
1.3.3 Sistema fibrinolítico	26
CAPÍTULO 2. VITAMINA K	
2.1 Química	29
2.2 Fuentes	32
2.2.1 Filoquinona	33
2.2.2 Menaquinonas	33
2.2.3 Menadiona	33
2.3 Proteínas dependientes de vitamina K.....	36
2.3.1 Gammacarboxilación	38
CAPÍTULO 3. CEFALOSPORINAS	
3.1 Química	41
3.2 Clasificación	43
3.3 Aplicaciones	44

CAPÍTULO 4. ANTICOAGULANTES ORALES (A.O)	
4.1 Historia	49
4.2 Mecanismos de acción	50
4.3 Indicaciones	59
CAPÍTULO 5. ÍNDICE IRN	64
CAPÍTULO 6. EFECTO ANTICOAGULANTE DE LAS CEFALOSPORINAS	67
CONCLUSIONES	70
BIBLIOGRAFÍA	72

INTRODUCCIÓN

En la práctica odontológica a diario se trabaja dentro de la cavidad oral con el objeto de devolver la salud y rehabilitación oral a los pacientes que acuden a la consulta. Sin embargo, la mayoría de todos los procedimientos que se realizan, si no es que todos, implican una tendencia hemorrágica mínima o moderada. Que va desde la realización de una profilaxis (pulido dental) hasta una cirugía oral.

A través de estos procedimientos aparentemente sencillos o hasta los más complejos, el odontólogo está causando una lesión vascular en los tejidos sobre los que está trabajando. La hemorragia podría llegar a ser interminable o de difícil control y convertirse en un motivo de emergencia que pondría en peligro la vida del paciente.

Todo esto debido a la falta de conocimiento por parte de un gran número de cirujanos dentistas acerca de los mecanismos fisiológicos hemostáticos. De las formas por las que se altera la hemostasia, ya sea por una antibiótico terapia, por cambios en la dieta del paciente o simplemente por que se encuentra bajo terapia anticoagulante por padecimiento de enfermedad sistémica que cursa con alto riesgo de trombosis.

O quizás el paciente se encuentre aparentemente sano en cuanto a aparatos y sistemas se refiere pero presente un proceso infeccioso crónico, agudo en la cavidad oral, que requiere una premedicación y posteriormente una intervención quirúrgica.

El presente trabajo se ha realizado con el objeto de explicar el mecanismo de acción de los antibióticos para potencializar un efecto anticoagulante o para ser por, sí solo el antibiótico, quien lo genere. Como lo es el caso de las cefalosporinas, mecanismo revisado en la bibliografía médica consultada y el cuál ha sido comprobado con presentación de algunos casos clínicos reportados.

Se inicia con la descripción de los mecanismos fisiológicos hemostáticos naturales en el capítulo uno. En el cuál se revisa la acción de la cascada de la coagulación y de los factores implicados en la misma. Dentro de estos hay cuatro factores dependientes de vitamina K por lo que en el segundo capítulo se habla acerca del ciclo de la vitamina K, su síntesis, tipos de vitamina K y fuentes de obtención.

En el tercer capítulo se describe a las cefalosporinas con su fórmula química y su anillo central en común para todos los demás tipos de cefalosporinas. Ya que como se describe más adelante en el capítulo seis, es por los

cambios en las cadenas laterales de algunas cefalosporinas, lo que induce un efecto anticoagulante como el que se observa en las anticoagulantes orales tipo cumarínicos.

Así en el capítulo cuatro se describe la acción inhibidora de los antagonistas de vitamina K para comprender todavía mejor el mecanismo de acción, similar a estos, presentado en las cefalosporinas. Y como para monitoriar una terapia anticoagulante se necesita un INR, en el capítulo cinco se explica la definición y objetivo de este estudio de laboratorio para monitorear la terapia.

CAPÍTULO 1. HEMOSTASIS

En la actualidad el término hemostasia ha sido cambiado por diferentes autores a hemostasis pues este es el término correcto. Del latín *Hemo* que significa sangre y *Stasis* que significa detención. La hemostasia es detener la salida de sangre o cohibir la hemorragia.

Hemostasis *hemo*= sangre; *stasis*=detención.²

La hemostasis se define como un conjunto de mecanismos y procesos que:

- Mantienen la integridad vascular
- Evitan la salida espontánea de sangre
- Cohíben la hemorragia
- Mantienen la sangre en un estado óptimo de fluidez para circular
- Limita el proceso de la coagulación, estrictamente al área donde se produjo la lesión del endotelio vascular
- Conducen a la recanalización de un vaso trombosado

Otras definiciones del término hemostasis son:

1."Proceso de formación de coágulos en las paredes de los vasos sanguíneos dañados y la prevención de la pérdida sanguínea al mismo tiempo, que mantiene la sangre en estado líquido dentro del sistema vascular".⁵

2. "Prevención de pérdida sanguínea...mediante mecanismos diferentes que incluyen 1)espasmo vascular, 2)formación de un tapón de plaquetas, 3)coagulación de la sangre y 4) crecimiento de tejido fibroso desde el espesor del coágulo para cerrar el orificio del vaso en forma permanente".³

3."Cese de la hemorragia...inician tres mecanismos: 1) vasoconstricción;2) formación del tapón plaquetario; 3) producción de una malla de proteínas de fibrina que penetra y envuelve el tapón plaquetario".²

Todas estas definiciones nos hablan acerca de la reparación de un daño vascular y al endotelio que lo cubre, por medio de mecanismos fisiológicos básicos necesarios, los cuáles podríamos resumir de la siguiente forma: la reparación inicia con una vasoconstricción para después formar un tapón hemostático temporal de plaquetas que nos llevará a la formación de un coágulo que se estabiliza por lo tanto se vuelve permanente, y por último la limitación de la síntesis del tejido fibroso o constricción del coágulo, lo que activará sustancias internas propias del plasma. Estas sustancias limitaran la reparación al sitio del daño y no extenderse donde no hay lesión.^{2,3,5,14}

La hemostasia es un "sistema fisiológico que detiene la salida de sangre al sellar provisionalmente el sitio del daño vascular e iniciar posteriormente los mecanismos de reparación."

Se divide en dos tipos:

1. Hemostasia Primaria: aquí interactúa el vaso sanguíneo con sus propiedades vasculares de células endoteliales con las plaquetas, como se muestra en la figura 1.1

2. Hemostasia Secundaria: se activan las proteínas de la coagulación o factores de la coagulación para crear un coágulo definitivo con los hilos de fibrina y así este ya no se rompa, mecanismo que se muestra en la figura 1.2.

Figura 1.1 Hemostasia primaria

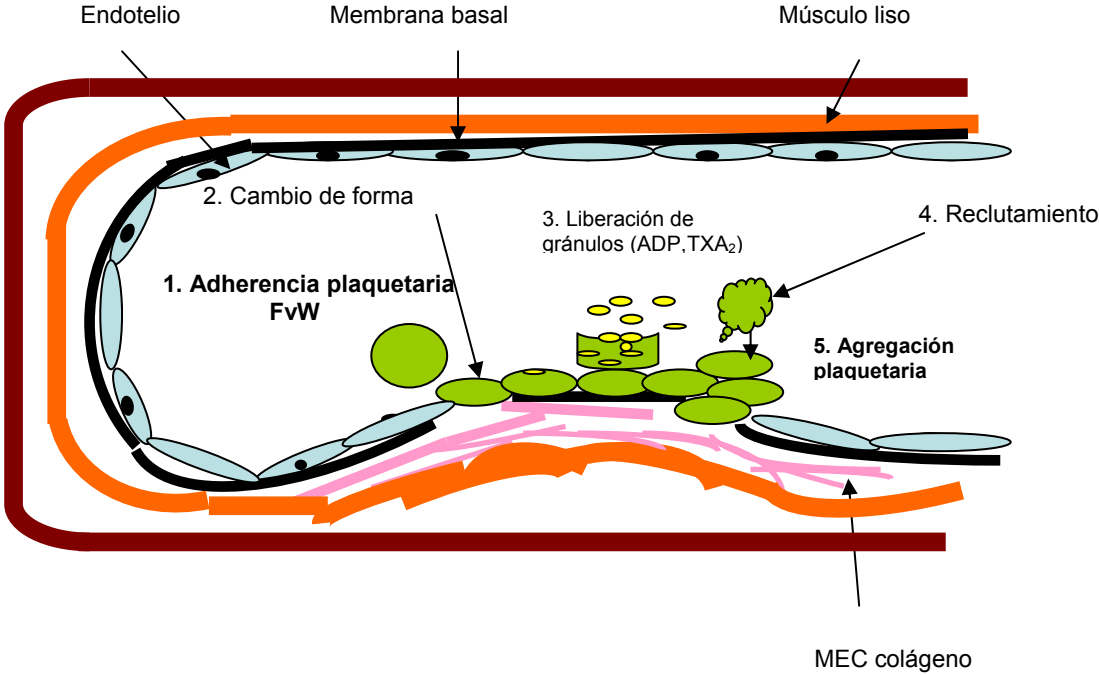
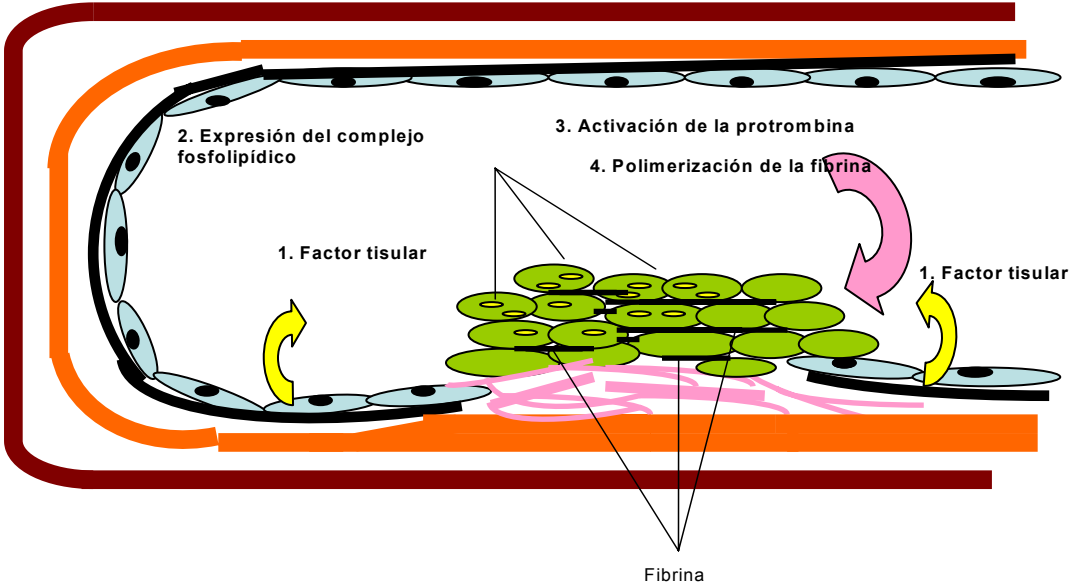


Figura 1.2 Hemostasia secundaria



1.1 Factor vascular

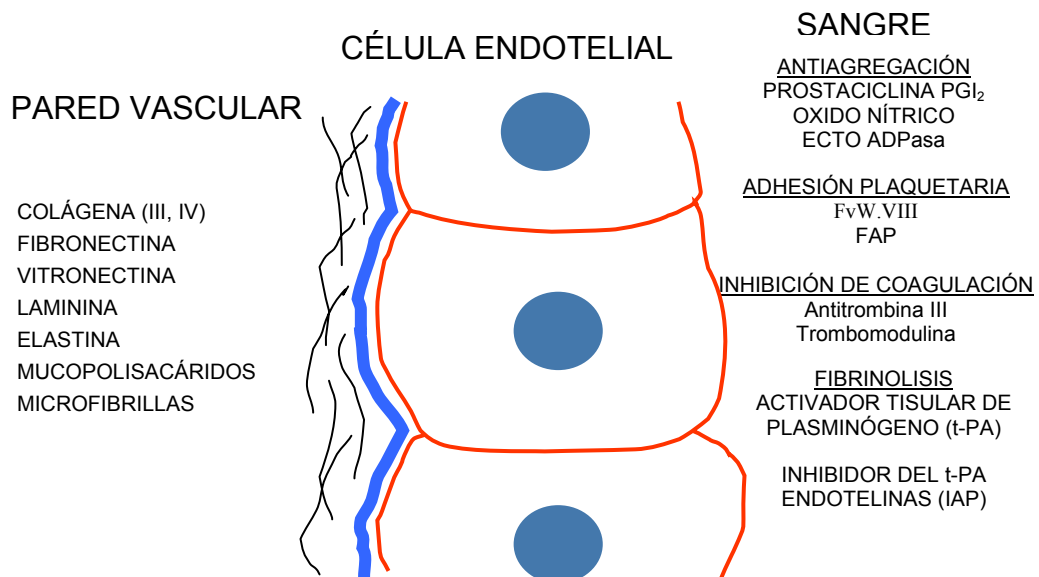
El factor vascular se refiere a los mecanismos que evitan la adhesión plaquetaria en los vasos sanguíneos en un estado de salud, limitando la reparación del daño vascular y evitar una coagulación inadecuada de la sangre.²

Esta característica se debe al endotelio vascular ya que posee un equilibrio entre sus factores procoagulantes y anticoagulantes que intervienen en la coagulación sanguínea, tanto para activarla como para retrasar su inicio o moderarla.

ENDOTELIO

El endotelio vascular es el tejido más grande del cuerpo, que separa la sangre de lo que hay debajo de las células. Posee propiedades de actividad protrombótica y antitrombótica entre las que mantiene un equilibrio para no coagular la sangre en exceso evitando la formación de trombos y al mismo tiempo evitar una tendencia hemorrágica.

FIGURA 1.3 ESQUEMA DE UN VASO SANGUÍNEO Y PROPIEDADES DEL ENDOTELIO



Las células endoteliales mantienen un ambiente que permite un flujo sanguíneo líquido por mecanismos que bloquean la adhesión y agregación plaquetaria, interfieren con la cascada de la coagulación y ayudan en la lisis de coágulos sanguíneos.¹⁴

El endotelio intacto evita que factores de la coagulación y plaquetas alcancen la matriz extracelular (MEC) subendotelial altamente trombógena. Para lograrlo secreta sustancias internas que mantienen un equilibrio en el flujo sanguíneo. Estas sustancias son:

- ◆ *Endotelina*, regula la hemostasis por ser un potente vasoconstrictor.
- ◆ *Factor Von Willenbar* (factor VIII de la coagulación sanguínea) que ayuda a la adhesión plaquetaria después de que la colágena ha sido expuesta por la ruptura de la matriz extracelular (MEC)
- ◆ *Prostaciclina*, prostaglandina que inhibe la agregación plaquetaria.
- ◆ *Proteína C* (proteína dependiente de vitamina K) que al ser activada, junto con la proteína S, inactivan a los factores Va y VIIIa de la coagulación.
- ◆ *Proteína S* (proteína dependiente de vitamina K) que funciona como un cofactor de la proteína C para inactivar a los factores de la coagulación sanguínea Va y VIIIa.
- ◆ *Trombomodulina*, receptor específico de trombina. Es una proteína secretada por todas las células endoteliales, excepto las de la microcirculación cerebral, que inhibe a la trombina, “efecto anticoagulante”. También inhibe la formación del coágulo al combinarse con la trombina por formar un complejo trombomodulina-trombina que activa a la proteína C.
- ◆ *Prostaglandina* (PGI₂) y el *Oxido nítrico*. Estos son mediadores vasodilatadores e inhibidores de agregación plaquetaria. Su síntesis en las células endoteliales se favorece por trombina y varias citocinas.

-
- ◆ *ADPasa* la cual degrada ADP, efecto que inhibe agregación plaquetaria.
 - ◆ Moléculas de *heparina* en la membrana inhiben la coagulación por inactivación de los factores V y VIII de la coagulación. Se ayudan de la proteína C activada y su complejo la proteína S. La heparina también interactúa con la *antitrombina III* para inactivar la trombina y el factor Xa.
 - ◆ *Inhibidor de la vía del factor tisular*, es una proteína que forma un complejo e inhibe las moléculas activadas de factor tisular-moléculas de factor VIIa y factor Xa.
 - ◆ Síntesis de *Activador del plasminogéno de tipo tisular*, que favorece actividad fibrinolítica por lisis de fibrina en superficies endoteliales.
 - ◆ *Factor de necrosis tumoral (TNF)* citocina inducida por productos bacterianos que inhibe la síntesis de factor tisular o (F III) de la coagulación sanguínea.
 - ◆ *Interleucina-1 (IL-1)* citocina, igual que el TNF inhibe al factor tisular.
 - ◆ *Inhibidores del activador del plasminogéno (IAP)* que disminuyen la fibrinólisis.¹⁴

En la tabla 1.1 se muestra un resumen de la actividad principal de cada sustancia en relación, a su acción protrombótica o antitrombótica.

Aunque no son sustancias secretadas, la lisura de la pared vascular es una característica del endotelio que evita la adhesión de las plaquetas y la membrana plasmática endotelial evita la activación plaquetaria para que no se adhieran al endotelio.

Si se activan las plaquetas, por lesión endotelial, estas no se adhieren en el endotelio vecino no lesionado debido a que su agregación es focal.

Las células endoteliales también están inducidas por endotoxina bacteriana o por citocinas, p.ej., para sintetizar el FIII o *factor tisular* que activa la vía extrínseca en la cascada de la coagulación.

Tabla 1.1 Factores sintetizados por el endotelio vascular	
DE ACCIÓN PROTROMBÓTICA	DE ACCIÓN ANTITROMBÓTICA
Factor de Von Willebrand (F VIII) Inhibidor del activador del plasminógeno (IAP) Endotelina	Prostaciclina (PGI ₁) Óxido nítrico Antitrombina III ADPasa Heparina Trombomodulina Inhibidor de la vía del factor tisular Proteína C Proteína S t-PA Factor de necrosis tumoral (TNF) Interleucina-1 (IL-1) Factores de crecimiento

Recordar que el inicio de los mecanismos de la hemostasis es por medio de la vasoconstricción el cual es un *mecanismo de reflejo neurógeno* aumentado por la secreción local de factores como la *endotelina*, células de músculo liso de la arteria, la bradicidina, la síntesis de TXA₂ y la velocidad del flujo sanguíneo. Pero como este efecto es transitorio se inicia la activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación para que el sangrado no continúe, mecanismos que se explicaran más adelante.

1.2 Factor plaquetario

Las plaquetas son discos lisos formados en la médula ósea producto de la fragmentación de su célula precursora el megacariocito, que a su vez proviene del promegacariocito y éste del promegacarioblasto. Este ciclo de maduración tarda 10 días. Su concentración normal en la sangre varía entre 130,000-450,000 /mm³. Tienen varios receptores en la superficie de su membrana, como se muestra en la figura 1.4, que facilitan la vasoconstricción, la fijación del fibrinógeno, la adherencia plaquetaria, etc.

Las plaquetas tienen una vida media de 9 a 12 días y su tamaño es de 2 a 4µm³. Son las primeras en actuar al iniciar la formación de un tapón blanco, llamado así porque es libre de células rojas, para lograrlo tienen que iniciar una adhesión y agregación plaquetaria en la pared vascular dañada. Como se muestra en la figura 1.2.

ESQUEMA 1.1 “PRECURSORES PARA LA FORMACIÓN PLAQUETARIA”

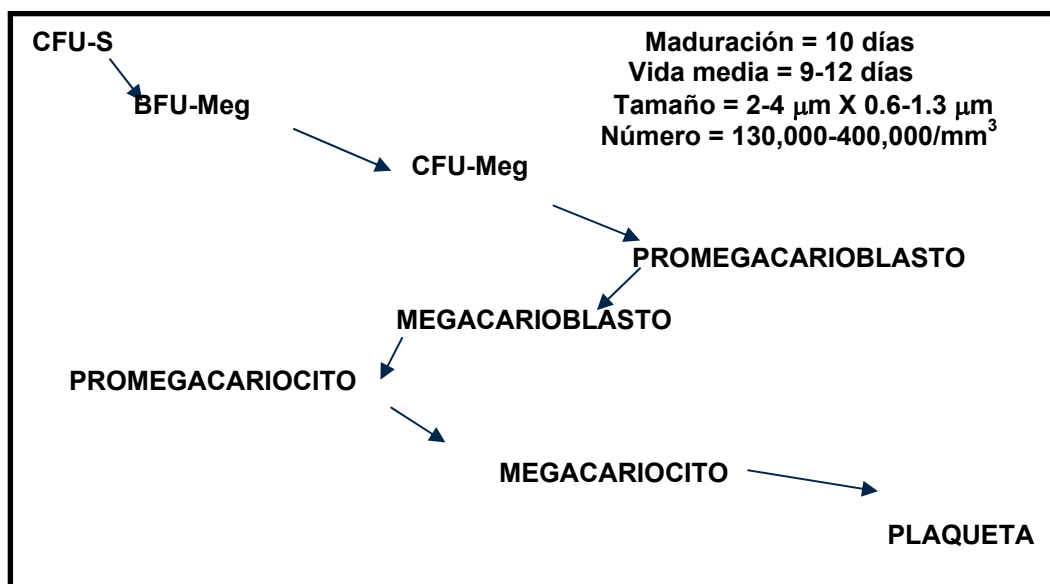
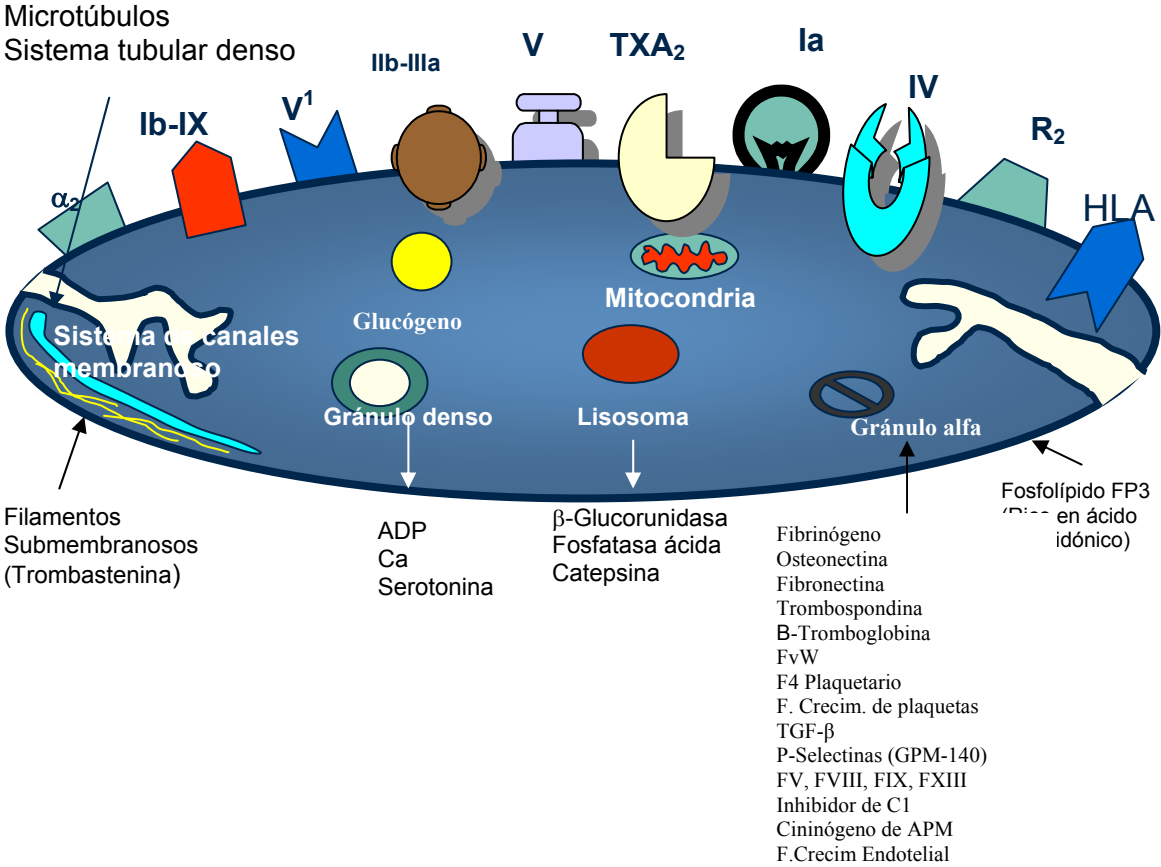


FIGURA 1. 4 ESQUEMA DE LA SUPERFICIE PLAQUETARIA



CUADRO 1.1 FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES DE MEMBRANA

α_2 -	Receptores para adrenalina
Ib-IX	Fijan FvW
V_1	Receptor para vasopresina, facilita vasoconstricción
IIb-IIIa	Fija fibrinógeno, ADP, FvW, Vitronectina, Fibronectina
V	Receptor para trombina
TXA ₂	Receptor para tromboxano A ₂
Ia	Primero en unirse al colágeno. Básico para adher.plaquet
IV	Trombospondina, Colágeno
R ₂	Laminina
HLA	Ag comunes, ABO, HLA-I

El tapón temporal plaquetario inicia su formación después de la vasoconstricción, se forma cuando las plaquetas se unen a la colágena del tejido conjuntivo subendotelial expuesto y se agrupan, “adhesión plaquetaria” para después convertirlo en un coágulo temporal, “agregación plaquetaria”.^{2,3,5,14}

El inicio para la reparación del daño es la vasoconstricción que se debe a la serotonina y a otros vasoconstrictores liberados por las plaquetas contenidos dentro de ellas como: moléculas de miosina y actina, receptores glucoproteicos en su superficie, gránulos alfa. Contienen fibrinógeno, fibronectina, factores V y VII, factor plaquetario 4, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor transformador del crecimiento β , gránulos densos con ADP y ATP, grandes cantidades de calcio ionizado almacenado, histamina, serotonina y adrenalina.¹⁴ También secreta al factor estabilizador de la fibrina FXIII (fundamental para que el coágulo permanente no se destruya) al igual que tromboxano A₂ (TX A₂) importante vasoconstrictor y agregante plaquetario.^{2,3}

Ver cuadro 1.1

Esto es la activación plaquetaria, que se puede llevar a cabo por todas las sustancias antes mencionadas secretadas dentro de la misma plaqueta.

Con la activación y función de las plaquetas es suficiente para poder llevar a cabo una hemostasis en una lesión pequeña. Si la lesión es mayor se necesitará formar un tapón firme e insoluble en el plasma de mayor tamaño para reparar el daño, lo que es el coágulo, que cerrará de forma permanente la lesión.

1.3 Factores plasmáticos

Los factores plasmáticos inician su actividad debido a que el tapón temporal plaquetario debe consolidarse y convertirse en un tapón definitivo. Son sustancias encontradas, como su nombre lo indica, en el plasma sanguíneo. Su función es la de secretar, al mismo tiempo, factores de la coagulación, inhibidores de la coagulación y activar el sistema fibrinolítico. De esta manera contribuye a la formación del coágulo, a limitar la reparación estrictamente al lugar donde ocurrió la lesión y a la retracción del coágulo.

1.3.1 Factores que activan la coagulación

Después de que el agregado de plaquetas se consolida, se convierte en un tapón definitivo por efecto de formación de fibrina, a través, de la cascada de la coagulación sanguínea. En la cascada de la coagulación se activan a proenzimas, proteínas, fosfolípidos y factores de la coagulación en forma de cascada para poder activar al principal factor que hace se continúen ambas vías (intrínseca y extrínseca), el factor Xa.

A estas enzimas también se les conoce como factores plasmáticos de la coagulación sanguínea por intervenir en la conversión de protrombina a trombina, así esta última podrá degradar al fibrinógeno en fibrina, como se muestran en la tabla 1.2. En cada reacción de activación, dentro de la cascada de la coagulación, se forma un complejo compuesto formado por los siguientes elementos:

1. Un *enzima* (factor de coagulación activado)
2. Un *sustrato* (la forma pro enzima del factor de coagulación)
3. Un *cofactor* (acelerador de la reacción)

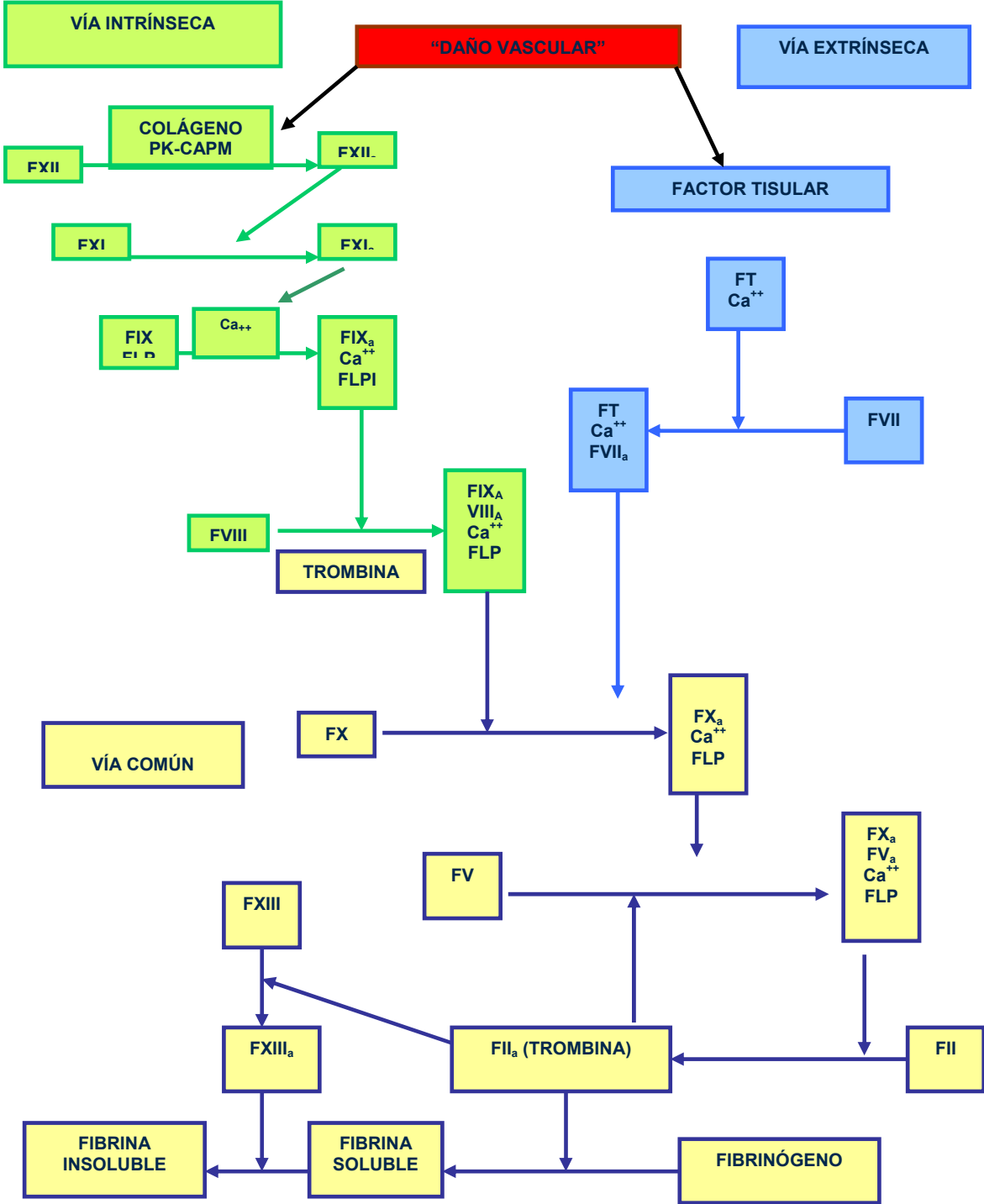
La unión de estos tres componentes es lo que se llama un “complejo fosfolipídico”, estos quedan unidos entre sí por los *iones calcio* (F IV).

Para iniciar la activación de la cascada de la coagulación sanguínea se conocen dos vías: la vía intrínseca y la vía extrínseca. Ambas convergen en el lugar donde se activa al factor X a Xa.

TABLA 1.2 FACTORES DE COAGULACIÓN

FACTOR	SÍNTESIS	PM(KD)	CONCENT. PLASMÁTICA	VIDA MEDIA	CARACT. DE LAS	CROMOSOMA
F I Fibrinógeno	Hígado	340	200-400 mg/dl	3-5 días	Dimérica	4
F II Protrombina	Hígado	73	100 µg/L	3-4 días	Dependiente de	11
F III Factor	Tejido extravasc	37			Proteína transmembr	1
F IV Calcio						
F V Proacelerina	Hígado	330	5-10 µg/ml	15-24 horas	Cofactor de FX _a	1
F VII Proconvertin	Hígado	50	0.5 µg/ml	4-6 horas	Dependiente de	13
F VIII Antihemofili	Hígado/Célula	330	100 µg/ml	8-12 horas	Cofactor del	X
F IX (CTP) Christmas	Hígado	55	5 µg/ml	18-30 horas	Dependiente de	X
F X Stuart-	Hígado	55	10 µg/ml	40-50 horas	Dependiente de	13
F XI Ant. Tromb.	Hígado	160	5 µg/ml	60 horas	Homodímero	4
F XII Hageman	Hígado	80	30 µg/ml	48-50 horas	Una sola cadena	5
F XIII Est. fibrina	Hígado	320	10 µg/ml	4.8 horas	Tetramérica	1 (β) 6α
Fitzgerald CAPM	Hígado	120	70-90 µg/ml	6.5 días	Monomérica	3
Fletcher Precalicerina	Hígado	85-100	30-50 µg/L	35 horas	Monomérica	4

FIGURA 1.4 CASCADA DE LA COAGULACIÓN (Morawitz)



La vía intrínseca inicia su activación por el factor Hageman (Factor XII) el cual se activa por factores de contacto con el plasma como la precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular y las cininas, así como algunas proteínas expuestas ante el daño vascular. Este factor se encuentra en la sangre e inicia su acción cuando la sangre se pone en contacto con estos factores activando en forma consecutiva a los factores XI y IX a factores XIa y IXa este último llegará a activar el factor X a Xa. El factor Xa es el que se encargara, en las dos vías, de continuar con la cascada de la coagulación debido a que por él se activa al activador de la protrombina.

La vía extrínseca se activa por el factor Tisular (Factor III) ante una lesión vascular externa, este factor inmediatamente se une al colágeno expuesto por romperse la matriz extracelular. Juntos el colágeno y el factor III se unirán a los fosfolípidos de membrana y formaran un complejo fosfolípido-proteína-colágena. En este mismo complejo se llega a unir el factor VII, convirtiéndose a factor VIIa por ayuda del calcio, sin el cuál no se activaría ninguno de todos los factores antes mencionados. Y así activaran al factor X a Xa.^{2,4,5,3,14}

Activado el factor X por cualquiera de las dos vías iniciara la activación del activador de la protrombina para formar trombina. La síntesis de protrombina es uno de los objetivos principales en la cascada de la coagulación para la conversión de hilos de fibrina y formar el coágulo permanente.

FORMACIÓN DE FIBRINA

La protrombina es una proteína inestable y fácil de fragmentarse. Cuando se activa se convierte en trombina, la trombina actuará sobre el fibrinógeno (factor I) quitándole cuatro péptidos y así formar monómeros de fibrina que se polimerizarán para unirse entre sí y poder iniciar la conversión del coágulo

de fibrina soluble en fibrina insoluble por acción del factor XIII (factor estabilizador de la fibrina). Después vendrá la retracción del coágulo.^{2,4,5,14}

La vía intrínseca es una vía de inicio de la coagulación lenta, por lo que la vía extrínseca ofrece una alternativa más rápida para su activación ². Esto se debe a que los tejidos dañados en la lesión segregan sustancias como la tromboplastina tisular (factor III) que activará junto con los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas y como el complejo lipoproteico al factor X y así sucesivamente, como ya se explicó anteriormente.

Un factor muy importante y el cual no se ha mencionado es el Calcio (factor IV), sin el que no se podrían llevar a cabo ninguna de las dos vías de la cascada de la coagulación pues este interviene en todas las reacciones de ambas vías por que ayuda a la activación de todos los factores. Sin presencia de calcio ningún factor podría activarse; afortunadamente el déficit de calcio en el ser humano casi nunca llega a ser tan bajo como para que no se lleve a cabo la cascada de la coagulación.

1.3.2 Inhibidores de la coagulación

Dentro del mecanismo de la hemostasia se encuentran inhibidores naturales propios del endotelio vascular y el plasma para que la coagulación no sea de forma indefinida (ver tabla 1.1) . Como ya se explicó, en el endotelio vascular se encuentran inhibidores de la coagulación que no permiten la adherencia plaquetaria en estado de salud, por tanto estas plaquetas no se activan ni liberan sus gránulos para que no se agreguen en la pared del vaso. Evitando un estado patológico, que es la formación de trombos.

No solo se evita su adherencia y agregación en el estado de salud, también cuando hay una reparación, limitan el daño al lugar lesionado sin extenderse

hacia otros sitios del vaso. El siguiente listado muestra a estos inhibidores naturales.

1. Prostaciclina (PGI_2), óxido nítrico (NO), ADPasa. Estos son secretados por el endotelio vascular y generan vasodilatación. Impidiendo la agregación plaquetaria
2. Inhibidor del Factor Tisular. Inhibe la regulación del complejo factor VII/factor tisular.
3. Antitrombina III, α -2 macroglobulina, α -1 antitripsina, Inhibidor C1. Inhiben la fase de contacto que inicia la activación de la cascada de la coagulación.
4. Proteína C y proteína S. Estas inactivan a los factores V y VIII de la cascada de la coagulación. Se pueden ayudar por el complejo trombomodulina-trombina.
5. Antitrombina III, es una globulina que remueve trombina por si sola y actúa como cofactor. La heparina potencializa su efecto para inactivar a la trombina.*
6. Heparina, se encuentra en bajas concentraciones en sangre pero es un potente anticoagulante de uso terapéutico en pacientes con alto riesgo de formar trombos.^{2, 3,5,14}

Estos inhibidores funcionan como proteínas reguladoras de la coagulación y sus características, peso molecular, síntesis y acción, se muestran en la tabla

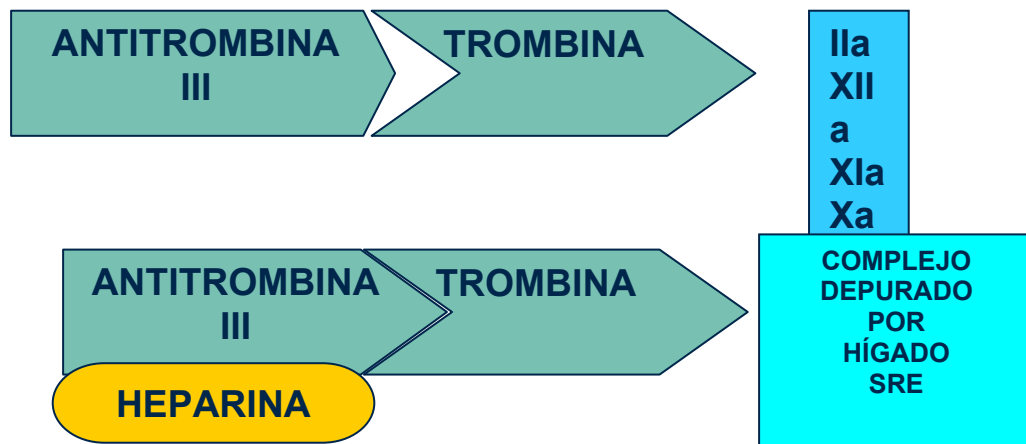
1.3

*Cuando la trombina falta, no se produce la conversión de fibrina por su precursor el fibrinógeno, pues este es convertido en monómeros de fibrina por la trombina.

TABLA 1.3 PROTEÍNAS REGULADORAS DE LA COAGULACIÓN

INHIBIDORES	CARACTERÍSTICAS	PESO MOLECULAR	SÍNTESIS	ACCIÓN
ANTITROMBINA III	GLUCOPROTEÍNA	58 Kd	HÍGADO	Ila, XIIa, XIa, IXa,
PROTEÍNA C	GLUCOPROTEÍNA VIT. K DEPENDIENTE	62 Kd	HÍGADO	V, VIII
PROTEÍNA S	GLUCOPROTEÍNA VIT. K DEPENDIENTE	70 Kd	HÍGADO	UNIÓN A PC ACTIVA
COFACTOR II HEPARINA	GLUCOPROTEÍNA	66 Kd	HÍGADO	TROMBINA
INHIBIDOR DE FACTOR TISULAR	GLUCOPROTEÍNA	45 Kd	HÍGADO ENDOTELIO	VIIa, Xa
α -2 MACRO GLOBULINA	PROTEÍNA DIMÉRICA	725 Kd	HÍGADO	CALICREÍNA PLASMINA
α -1 ANTITRIPSINA	GLUCOPROTEÍNA	53 Kd	HÍGADO	XIa, PLASMINA
INHIBIDOR C-1	GLUCOPROTEÍNA	105 Kd	HÍGADO	XIIa, XIa, PLASMINA
PROTEASA NEXINA-1	GLUCOPROTEÍNA	43 KD	HÍGADO ENDOTELIO	TROMBINA PLASMINA
PROTEASA NEXINA 2	GLUCOPROTEÍNA	120 KD	PLAQUETAS	FXI, FIX

FIGURA 1.5 ACTIVIDAD INHIBIDORA DE ANTITROMBINA III



1.3.3 Sistema de Fibrinolisis

Una vez que el coágulo ha cumplido su misión hemostática su presencia es un peligro para la formación de trombos o émbolos, así que el organismo debe de activar un sistema de disolución de fibrina. No basta con inactivar la formación de trombina, debe de hacer lisis de la fibrina, este procedimiento se conoce como “fibrinolisis”

Este sistema es un mecanismo que se activa al mismo tiempo que la cascada de la coagulación para evitar la formación excesiva de fibrina en la sangre o de evitar una coagulación anormal. Algunos autores también la denominan sistema del plasminógeno debido a que su componente activo es la plasmina.^{2, 14}

La plasmina es el componente activo del plasminógeno, este es su precursor inactivo, es decir que se forma cuando el plasminógeno es activado por el activador tisular del plasminógeno (t-PA) segregado por el endotelio vascular un día después de que el coágulo cohibe la hemorragia de forma permanente, convirtiendo al plasminógeno en plasmina y degradando el coágulo.³

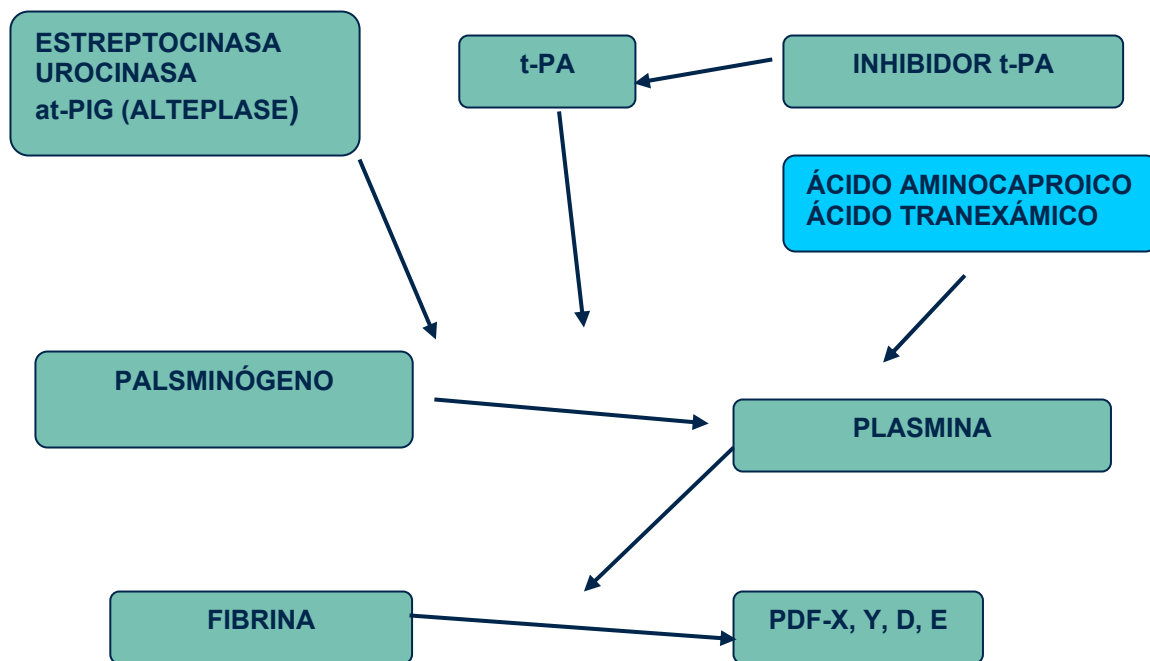
La plasmina es un enzima que destruye la fibrina y el fibrinógeno, así es como se obtienen productos de la degradación del fibrinógeno (PDF) que inhiben la trombina y realizan la disolución del coágulo. Estos productos de PDF pueden actuar como anticoagulantes débiles¹⁴. Cuando se encuentran en altos niveles y se manda realizar un estudio de laboratorio en el cual se mide la fibrina-D-dímero, resulta útil para el diagnóstico de estados tromboticos anormales intravasculares, para la trombosis venosa profunda o el tromboembolismo pulmonar. Cualquier plasmina libre forma rápidamente

un complejo con el inhibidor de la α_2 .plasmina y se activan para degradar fibrina.

El plasminógeno también se puede activar por medio del activador tisular del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA.) Si se eliminará el gen t-PA o de u-PA, aún existiría cierto depósito de fibrina y la lisis del coágulo se hace más lenta. Pero cuando se eliminan ambos hay un depósito extenso y espontáneo de fibrina. La cicatrización de las heridas se retrasa y también puede haber defectos en el crecimiento y la fertilidad, ya que este sistema no sólo degrada los coágulos sino que también participa en el movimiento celular y en la ovulación.¹⁴

Otra forma de activar al plasminógeno se da por el producto bacteriano estreptocinasa, que se cree puede tener alguna significación en ciertas infecciones bacterianas.

FIGURA 1.6 ESQUEMA DE LA FIBRINOLISIS



El sistema de fibrinolisis es un sistema que no se activa después de que se forma el coágulo, este sistema se activa al mismo tiempo que inician los mecanismos de hemostasis para que exista una regulación entre la síntesis de fibrina, evitando que los coágulos formados no sean permanentes y exista una homeostasis en la circulación sanguínea.

Los fibrinolíticos reducen la mortalidad, en pacientes con infartos de miocardio, si se administran durante las 12 h posteriores al comienzo de los síntomas y cuanto antes se administra, mejor es el resultado.¹⁹

El **ácido tranexámico** inhibe la activación del plasminógeno impidiendo la fibrinólisis. Puede administrarse por vía oral o en inyección intravenosa. Se utiliza en el tratamiento de diversos trastornos con hemorragia o con riesgo hemorrágico, como la hemorragia posterior a una prostactomía o extracción denta^{19,25}, la menorragia (pérdida excesiva de sangre con la menstruación) y hemorragias potencialmente mortales tras la administración de anticoagulantes. También se emplea en pacientes con un trastorno hereditario poco frecuente, el angioedema.

CAPÍTULO 2. VITAMINA K

La vitamina k fue descubierta, al igual que la mayoría de los grandes descubrimientos, por casualidad mientras se tenía otro objeto de estudio o motivo de investigación.

Su descubrimiento ocurrió en 1929 por Henrick Dam en Copenhague¹, estudiando el metabolismo del esteroles en pollos con una dieta libre de grasas, observando que de forma espontánea presentaron hemorragias subcutáneas y retardo en la coagulación cuando les tomaban muestras de sangre. Así se determinó la enfermedad que ocasiona su deficiencia: “hemorragia mortal”.

Fue Dam quien le dio el nombre de vitamina K por *koagulations*, él mismo descubrió en 1935 que era una sustancia liposoluble y en 1938 diversos estudios de varios investigadores en diferentes países determinaron que el tratamiento combinado con vitamina K y sales biliares aliviaba la diátesis hemorrágica en pacientes con ictericia obstructiva y hasta 1974 su función metabólica fue descubierta.

Así se estableció la relación entre vitamina K, función hepática adecuada y mecanismos fisiológicos de la coagulación.^{1,4,6}

2.1 QUÍMICA

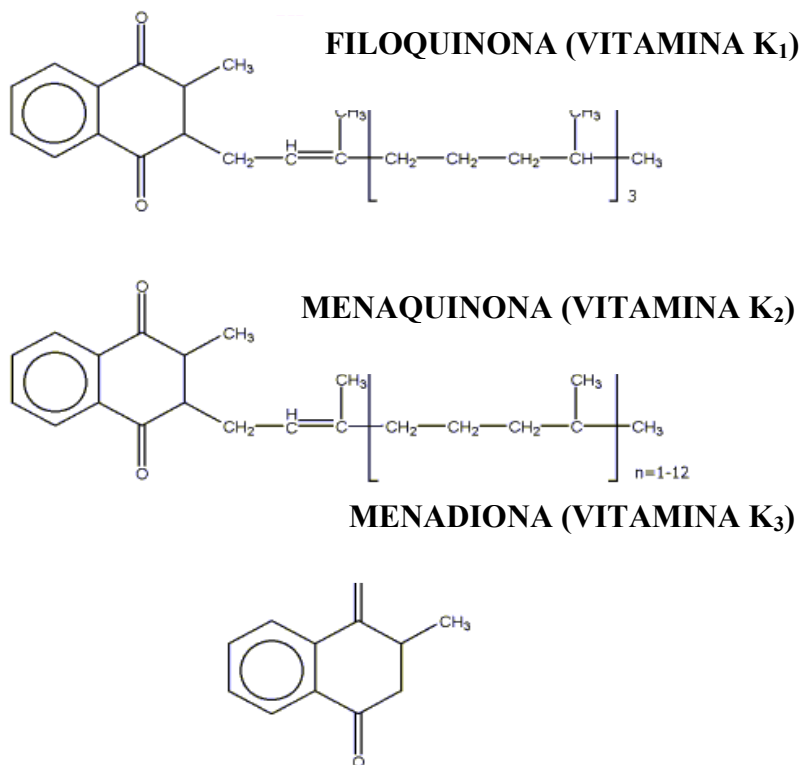
La vitamina K es un cofactor esencial para un sistema de enzimas microsomales que activa sustancias procoagulantes o precursores (proteínas vitamina K dependientes) dentro del hígado para después utilizarlas en la cascada de la coagulación. Mediante la conversión de residuos de ácido glutámico (Glu) cerca del amino terminal de cada precursor a ácido γ -carboxilglutámico (Gla) “carboxilación postranslacional” , para formar una proteína completa.^{1,4,6,7}

La vitamina K pertenece a un grupo de naftoquinonas con poliisoprenoides sustituidos. Entre los que se encuentran tres formas de utilización básicas para el cuerpo humano.

Estas son:

1. Filoquinona (K_1)
2. Menaquinona (K_2)
3. Menadiona (K_3)

FIGURA 2.1 Estructura química de las formas en que se presenta la vitamina K en el en el organismo.



De estas, la única que se encuentra en forma principal y natural en las plantas es la filoquinona. La menaquinona se encuentra en tejidos animales, en las heces fecales y también es sintetizada por bacterias en el intestino.

La menadiona no se encuentra de forma natural pero sí es administrada intencionalmente se alquila *in vivo* en una forma de menaquinona.⁴

La mala absorción de grasa es causa común de déficit de vitamina K ya que no pueden ser absorbidos sus derivados naturales, en ausencia de sales biliares.

La menadiona es la única vitamina hidrosoluble, que sí puede absorberse en ausencia de sales biliares, pasando directamente a la vena porta hepática.

Aunque la vitamina K se acumula inicialmente en el hígado su concentración en este desciende rápidamente y su almacenamiento, por tanto, es limitado.

Se ha demostrado que la vitamina K está involucrada en la síntesis y mantenimiento de valores normales de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que se sintetizan inicialmente en el hígado como proteínas precursoras inactivas. Estos factores deben ser generados en su forma activa, ya que pueden estar en la célula hepática y no ser biológicamente activos. Así, la activación de estos factores se debe a la vitamina K y a su participación como cofactor de la proteína carboxilasa, enzima dependiente de vitamina K.^{7,9,12}

Este enzima forma ácido γ -carboxilglutámico de los residuos de glutamato encontrados en las proteínas precursoras. A este proceso se le llama "modificación postraduccional"^{4,7,19}, la cuál se realiza durante el paso del factor desde la célula hepática hacia el torrente sanguíneo. Como ya se menciono, este paso se debe a la existencia del ciclo de la vitamina K dentro del hígado, específicamente en el retículo endoplásmico, para así activar a

los factores. Un ejemplo es el que le sucede a la protrombina (factor II) que contiene 10 residuos de glutamato, lo que le permite la quelación de calcio, creando una interacción proteína-calcio-fosfolípido específica, esencial para la función biológica de esta. Figura 2.2

FIGURA 2.2 CICLO DE LA VITAMINA K EN EL HÍGADO

2.2 FUENTES

La vitamina K se encuentra ampliamente distribuida en plantas y tejidos animales, utilizados como alimento por el ser humano. Su producción es llevada a cabo en la microflora del intestino delgado asegurándose de que no se presente una deficiencia de dicha vitamina. Sin embargo existen diversos factores que pueden alterar su concentración, algunos de ellos pueden ser :

1. Dieta deficiente de vitamina K
2. Diversas enfermedades hepáticas (cirrosis hepática, ausencia de sales biliares por ictericia, etc)
3. Un intestino estéril (por uso prolongado de antibióticos de amplio espectro) en niños recién nacidos.

4. Enfermedad del intestino (síndrome de mala absorción de grasas)

Si los valores de protrombina disminuyen, se presenta un síndrome hemorrágico, consecuencia de la falta de γ -carboxilación de la protrombina.

2.2.1 Filoquinona

Se distribuye ampliamente en alimentos de origen animal y en vegetales verdes, su concentración varía desde menos de 2 nM ($<0.1\mu\text{g}/100\text{g}$) en frutas cítricas, hasta 22 nM ($1\mu\text{g}/100\text{ ml}$) en leche de vaca, y más de 8.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ($400\mu\text{g}/100\text{g}$) en espinacas, col y nabos.¹

2.2.2 Menaquinona

Las menaquinonas están ausentes en la mayor parte de los alimentos ordinarios pero presentes en cantidades de hasta 200nM /kg ($13\mu\text{g}/100\text{g}$) en el hígado y 300 nM/kg en algunos quesos.¹

Los principales componentes de la vitamina son: MK-8, MK-9, y MK-10. En Asia por ejemplo, el natto es una preparación de frijol de soya endémico que se consume en este continente y el cual puede contener de 10 a 20 $\mu\text{M}/\text{kg}$ ($1\text{-}2\text{ mg}/100\text{ g}$) de MK-7.

2.2.3 Menadionas

La fuente de obtención de las menadionas no es de origen natural, ni es sintetizada por los seres vivos como las vitaminas K1 y K2.

El contenido de vitamina K en los alimentos es variable. Como se muestra en el cuadro 2.1. Los alimentos con mayor contenido en vitamina K que pueden alterar los efectos de la coagulación son: aguacate, brócoli, coles de Bruselas, lechuga, yema de huevo, hígado de res y de cerdo, té verde,

suplementos alimenticios, espinacas, coliflor, col, garbanzo, soya y todos sus derivados. ¹⁵Por ser los alimentos con mayores cantidades de vitamina esto tiene importancia por que al ser ingeridos en abundancia en la dieta de un paciente bajo terapia anticoagulante, disminuyen el efecto de los anticoagulantes utilizados.^{10,11,17}

Cuando la ingestión de vitamina K disminuye, la osteocalcina es la primer proteína dependiente de vitamina K en aparecer anormal en su descarboxilación, pues esta se vuelve insuficiente y no se utiliza de forma adecuada en el hueso. Sin embargo pudiera ser que existieran valores normales de los factores de la coagulación ante un déficit de filoquinonas y menaquinonas debido a que la diferencia entre los factores de la coagulación dependientes de vitamina K y la osteocalcina se deba a que los diversos tejidos tienen diferentes requerimientos de esta vitamina.

Leche y productos lácteos		Vegetales	
Mantequilla	30.0	Espárragos	70
Queso	2.8	Frijoles verdes	46
Leche (vaca)	1.0	Brócoli	147
Leche (humana)	0.2	Coles de Bruselas	250
Huevos		Col	110
Gallina (enteros)	11.0	Apio	5
Carne y productos cárnicos		Coilards	440
Tocino	0.1	Kale	726
Hígado de res	3.0	Lechuga	75
Hígado de pollo	0.3	Chícharos verdes (guisantes, arvejas)	33
Carne de res molida	2.4	Papa (patata)	1
Jamón	0.1	Espinaca	415
Costilla de borrego	4.6	Jitomate	5
Filete de cerdo	0.1	Nabo	1
Grasas		Nabos verdes	650
Aceite de oliva	56	Frutas	
Aceite de soya	198	Compota de manzana	0.6
Aceite de maíz	3	Plátano	0.2
Aceite de cártamo	10	Naranja	0.1
Margarina	30	Durazno	2.5
Cereales y productos de granos		Pera	4.0
Pan	2.5	Fresas	1.5
Maíz	0.1	Bebidas	
Avena	2.0	Café	<0.1
Arroz	0.1	Cola	<0.1
Hojuelas de maíz	0.1	Té	<0.1
Granola	1.8	Bebidas gaseosas	0.1
Trigo desmenuzado	1.5	Cerveza	<0.1
		Tabaco	
		Cigarrillos	5 000

CUADRO 2.1 Cantidad promedio de vitamina K expresada en $\mu\text{g} / 100\text{g}$, de los alimentos ordinarios.

No se ha identificado con precisión el requerimiento de vitamina K en seres humanos⁶; Frink y cols., en 1967 estimaron que el requerimiento diario de vitamina K para pacientes con déficit de esta vitamina por dieta de inanición y que habían recibido antibioticoterapia por un período de 3 a 4 semanas, es de un mínimo de 0.03 µg/kg, y la Association Diet Raider (RDA) se aproxima a 1 µm/kg. En lactantes es de 10µg/kg de peso corporal de filoquinona bastan para no caer en hipoprotrombinemia.^{1,6,11}

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Ingestión de vitamina K, µg/día)</i>	
		<i>Estimada de TDS^a 1990</i>	<i>RDA^b</i>
Lactantes			
6 meses	141	77	10
Niños			
2 años	152	24	15
6 años	154	46	20
10 años	119	45	30
14-16 años			
Mujeres	188	52	45-55
Hombres	174	64	45-65
Adultos jóvenes			
25-30 años			
Mujeres	492	59	65
Hombres	386	66	80
40-45 años			
Mujeres	319	71	56
Hombres	293	86	80
Adultos de edad avanzada			
60-65 años			
Mujeres	313	76	65
Hombres	238	80	80
Más de 70			
Mujeres	402	82	65
Hombres	263	80	80

CUADRO 2.2 Ingestión de vitamina K estimada y recomendada, según edad y sexo.

2.3 PROTEÍNAS DEPENDIENTES DE VITAMINA

Como ya se ha mencionado al inicio de este capítulo, existen algunas proteínas sintetizadas en el hígado, que necesitan de la vitamina K para poder ser biológicamente activas. Todas las proteínas dependientes de vitamina K que se necesitan para una adecuada coagulación sanguínea, se sintetizan en el hígado. Y es dentro del hígado, donde se lleva a cabo un ciclo de vitamina K para poder activarlas y que sean biológicamente activas. Esta activación se llama γ -carboxilación pos-translacional y ocurre en el retículo endoplasmico del hígado.

Las proteínas de la coagulación sanguínea dependientes de vitamina K son:

- Protrombina (factor II)
- Factor VII
- Factor IX
- Factor X
- Proteína C
- Proteína S (cofactor de la proteína C)
- Osteocalcina

A estas proteínas también se les conoce como factores de la coagulación dependientes de vitamina K y como zimógenos de 4 serín proteasas*. Dentro de estas proteínas se ha incluido a la osteocalcina, una proteína sintetizada en el hueso por los osteoblastos para la remodelación ósea

*zimogeno: se refiere a que son proenzimas y serin proteasas a que tienen un grupo ser en su cadena amino terminal (sitio activo)^{7,8}

Tabla 2.1 Características de las proteínas de la coagulación sanguínea dependientes de vitamina K.

Proteína	Peso Molecular	Gen (kb)	Cromosoma	RNA Mensajero (kb)	Exon	Concentración plasmática (µg/mL)	Función
Protrombina	72,000	21	11p11-q12	2.1	14	100	Proteína zymogeno
Factor X	56,000	22	13q34	1.5	8	10	Proteína zymogeno
Factor IX	56,000	34	Xq26-27.3	2.8	8	5	Proteína zymogeno
Factor VII	50,000	13	13q34	2.4	8	0.5	Proteína zymogeno

Estas proteínas son sintetizadas por el hepatocito en su forma inactiva (precursores zimogenos), circulan en la sangre como componentes traza y sufren una modificación post-translacional durante su paso de la célula al plasma. Son sintetizados con dos secuencias: 1. péptido señal, 2. propéptido.

Figura 2.3

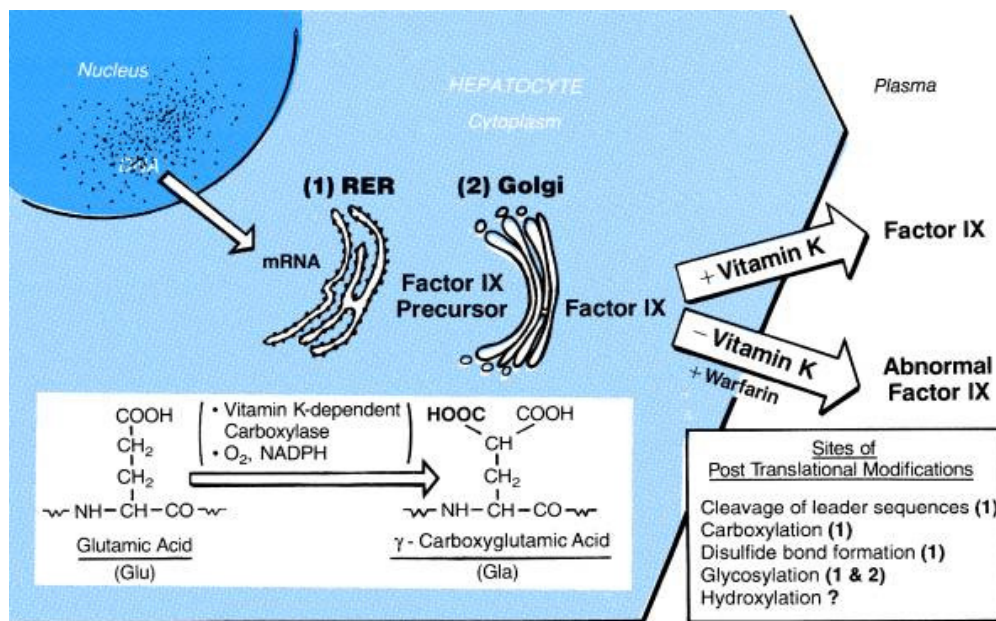
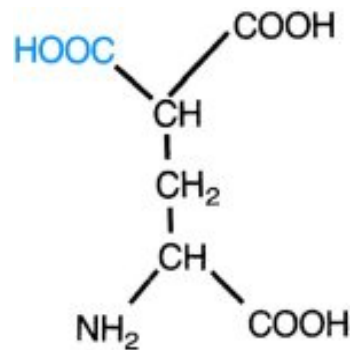


FIGURA 2.3 Síntesis de las proteínas procoagulantes o proteínas zimogeno por el hepatocito en el retículo endoplásmico del hígado.⁷

Dentro de las modificaciones post-translacionales se incluye la glucosilación, el rompimiento del péptido señal y del propéptido, la formación de unión disulfuro; todo esto antes de que la proteína madura sea secretada.

Las proteínas dependientes de vitamina K pertenecen a una familia única de proteínas enlazadoras de calcio, que contienen ácido γ -carboxiglutamico, por convertir residuos específicos de ácido glutámico a ácido γ -carboxiglutamico. Este proceso de conversión es la “síntesis de ácido γ -carboxiglutamico” y forma parte de la γ -carboxilación pos-translacional. Así, el ácido γ -carboxiglutamico se sintetiza en el hepatocito a partir de residuos de ácido glutámico específicos de las proteínas dependientes de vitamina K.

FIGURA 2.4 Estructura química del ácido γ -carboxiglutamico el grupo carboxil adicional es sustituido por un γ -hidrógeno en una reacción catalizada por la carboxilasa dependiente⁷



2.3.1 GAMMACARBOXILACIÓN

La γ -carboxilación le permite a las proteínas de la coagulación tener un cambio conformacional con la presencia de iones calcio, esto es un requerimiento importante para el complejo calcio-dependiente de proteínas vitamina K dependientes para llegar a sus cofactores en las superficies fosfolípidas⁷, así como para su actividad biológica.

Sistemas enzimáticos:

La γ -carboxilación de los factores de la coagulación se debe a una “enzima carboxilasa” que necesita de la forma reducida de la vitamina K (vitamina KH_2), de oxígeno y de dióxido de carbono para poder llevarse a cabo. Cuando esta reacción se realiza, la vitamina KH_2 se oxida a epóxido de vitamina K y este epóxido se recicla para volver a formar vitamina K, este paso lo hace con la ayuda de otra enzima denominada “reductasa de epóxido de vitamina K”. Así, la vitamina K que se reduce a vitamina KH_2 por la “reductasa de vitamina K” (quinona).

En este proceso se induce la disminución intracelular activa de vitamina KH_2 lo que limita la γ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico de las proteínas o factores de la coagulación dependientes de vitamina K.

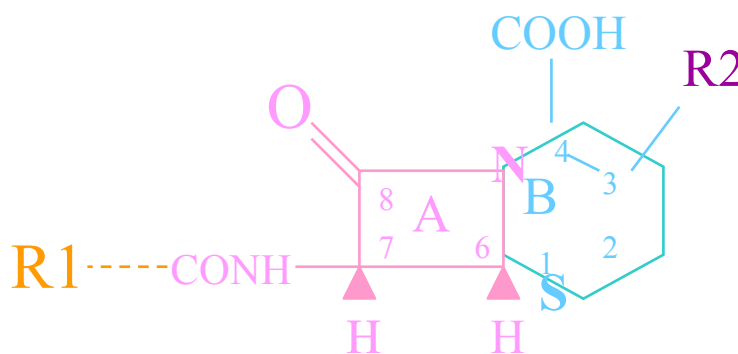
CAPÍTULO 3. CEFALOSPORINAS

HISTORIA Y FUENTES

En 1948 Brotzu aisló al hongo *Cephalosporium acremonium*, extrayendo la primera fuente de obtención de las cefalosporinas, esto ocurrió cerca de una descarga de aguas negras en la Costa de Cerdeña. Al cultivarla se inhibió la proliferación del *staphylococcus aureus* curando infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en seres humanos. Así se aislaron tres antibióticos: *cefalosporinas* P, N y C.⁶

Poco tiempo después se aisló al núcleo activo de cefalosporina tipo C, el ácido 7-aminocefalosporánico, añadiéndole cadenas laterales para producir compuestos semisintéticos con acción bacteriana mucho mayor que la sustancia original.

ESQUEMA 3.1 ESTRUCTURA BÁSICA DE LAS CEFALOSPORINAS



3.1 Química

Todas las cefalosporinas tienen un núcleo cefalosporínico en común, el cual consta de un anillo betalactámico, un anillo tiazol y dos cadenas laterales. Las cadenas laterales se representan por el símbolo R_1 o R_2 , en ellas se llevan acabo las adiciones para crear varios y diferentes tipos de cefalosporinas, lo que las hace más resistentes para actuar contra los microorganismos.^{6,19}

Las cefalosporinas N y C se relacionan químicamente con la penicilina y la cefalosporina P es un antibiótico esteroideo que se asemeja al ácido fusídico.¹⁹

La cefalosporina C puede ser hidrolizada por ácido hasta generar el ácido 7-aminocefalosporínico. Este tipo de cefalosporina es la más utilizada para modificar sus cadenas laterales y así crear toda una gama de antibióticos cefalosporínicos.

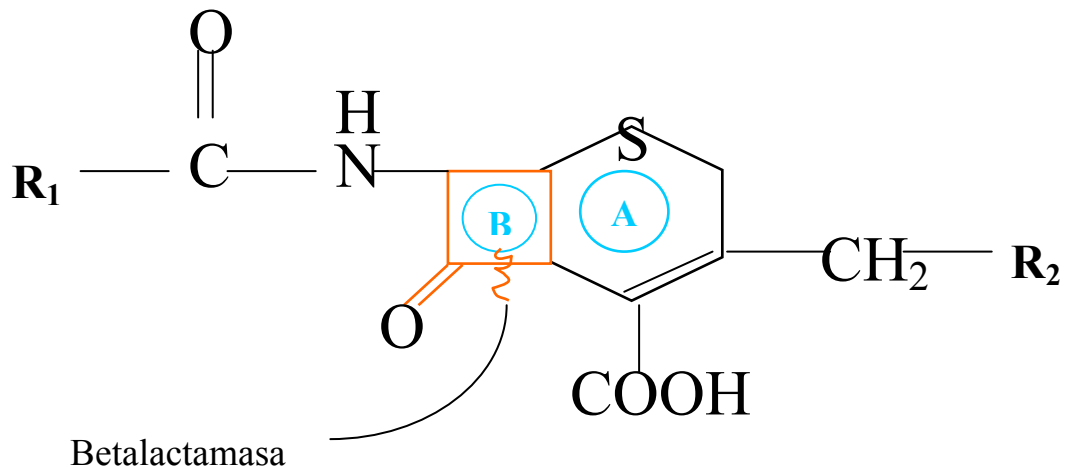
Las modificaciones suceden en la posición 7 del anillo β -láctamico, esto causa alteración de la actividad bacteriana. Su sustitución en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico es lo que hará cambios metabólicos y farmacocinéticos de las sustancias.

Mecanismo de acción de las cefalosporinas:

- Se unen específicamente a las Proteínas fijadoras de Penicilina (PBP, por sus siglas en inglés *penicillin-binding proteins*)

Todas las bacterias tienen en su estructura varias unidades de este tipo de proteínas, por ejemplo: *S. aureus* tiene cuatro PBP y *Escherichia* por lo menos siete.

- Inactivan irreversiblemente a las PBPs impidiendo la transpeptidación del peptidoglicano e inhibiendo la síntesis de la pared celular.

ESQUEMA 3.3 NÚCLEO DE LA CEFALOSPORINA Y CADENAS LATERALES (R₁ y R₂)

En la estructura se muestra el anillo betalactámico (B) y el sitio de acción de las enzimas bacterianas que inactivan a estos antibióticos. (A) anillo tiazolidínico.¹⁹

El péptidoglucano es un componente heteropolimérico de la pared bacteriana que le da estabilidad mecánica rígida, por su estructura en forma de entramado con innumerables entrecruzamientos.

Tiene cadenas de glucano en forma de cordones lineales de dos aminoazúcares alternantes (*N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico) entrecruzados por cadenas peptídicas.

- “La principal acción es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.”

Las paredes bacterianas son esenciales para su proliferación y desarrollo normal. En microorganismos grampositivos, la pared tiene de 50 a 100 moléculas de espesor y las gramnegativas sólo tienen de una a dos.

Mecanismos de resistencia bacteriana.

- Incapacidad del antibiótico para llegar a los sitios de acción.
- Alteraciones en las PBP, que son el objetivo de las cefalosporinas.
- Hidrólisis del anillo β -lactámico por presencia de enzimas bacterianas como las β -lactamasas. Que inactiva al antibiótico.

3.2 Clasificación

En los últimos 10 años se han producido muchos tipos diferentes de cefalosporinas, particularmente las semisintéticas de amplio espectro, por adición al núcleo de la cefalosporina C de cadenas laterales en R_1 y R_2 . Esto obligo a crear un sistema de clasificación. La clasificación por generaciones ha sido la más aceptada, se basa en las características generales de su acción antimicrobiana.⁶

- Primera generación: Cefazolina, Cefalotina, Cefalexina, Cefadroxilo, Cefradin. Estas actúan bien contra bacterias grampositivas pero poco contra las gramnegativas. Actúan contra casi todos los cocos grampositivos excepto con los enterococos, *S. aureus* resistente a meticilina y *S. Epidermidis*, y contra muchos anaerobios de la cavidad oral, menos el grupo de *B. fragilis*. También son eficaces para *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. miribalis*.
- Segunda generación: Cefuroxima, Cefprozilo, Cefuroxima, Loracarbef, Ceforanida, Cefonicid, Cefaclor. Tienen mayor acción contra gramnegativos. El subgrupo de *cefoxitina*, *cefotetán* y *cefmetazol* actúan contra *Bacteroides fragilis*.

- Tercera generación: Cefotaxima, Cefpodoxima, Ceftributén, Cefdinir, Cefditoren, Ceftizoxima, Ceftriaxona. Son menos activas que las de primera generación contra cocos grampositivos pero son mucho más activas contra *Enterobacteriaceae* que incluyen cepas productoras de β -lactamasa. El subgrupo de Cefazidima y Cefoperazona es activo contra *P. aeruginosa*, pero no lo es tanto como otros compuestos de la tercera generación contra los cocos grampositivos.
- Cuarta generación: Cefepima, tiene un amplio espectro comparadas con las de tercera generación. Presentan mayor estabilidad a la hidrólisis por β -lactamasas. Son muy útiles para infecciones por bacilos gramnegativos aerobios resistentes a las cefalosprinas de la tercera generación.

3.3 Aplicaciones

Como ya se ha mencionado las cefalosporinas son antibióticos semisintéticos de amplio espectro contra un gran número de microorganismos grampositivos y gramnegativos, su uso es amplio y de importancia terapéutica como profiláctico. Aunque actualmente siguen apareciendo diversos tipos de bacterias resistentes a su actividad.

Se excretan por vía renal, por filtración glomerular y sus dosis se deben modificar en pacientes con enfermedad renal.

Ahora se dispone de muchas cefalosporinas para su uso clínico, algunas de estas se muestran en la tabla 3.1

PRIMERA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de primera generación son eficaces contra infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus* y *S. pyogenes*. Una dosis única de

Cefazolina antes de una intervención quirúrgica genera una profilaxia excelente contra probables patógenos de la flora cutánea.

SEGUNDA GENERACIÓN

Las de segunda generación se han ido desplazando por las de la tercera por su menor actividad contra *S. pneumoniae*. Esto nos indica que no se debe de utilizar como tratamiento empírico de la meningitis o neumonía.⁶ Útil en infecciones respiratorias pero de menor eficacia que la amoxicilina oral contra la neumonía y otitis media.

TERCERA GENERACIÓN

Actualmente se considera que la combinación de cefalosporinas de tercera generación con aminoglucósidos, o sin ellos, es el mejor fármaco para infecciones graves por: *Kleibella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* y especies de *Haemophilus*.

La *ceftriaxona* es el mejor tratamiento contra gonorrea y las formas graves de la enfermedad de Lyme. *Cefotaxima* o *Ceftriaxona* se utilizan como tratamiento inicial de la meningitis en los adultos sin alteraciones inmunitarias y en niños mayores de tres meses de edad (combinadas con vancomicina y ampicilina, mientras se establece la causa de infección) por su actividad antimicrobiana, su penetración en el líquido cefalorraquídeo y sus antecedentes de éxito clínico.

Son los medicamentos preferentes para el tratamiento de meningitis por *H.influenzae*, *S.pneumoniae* sensible, *N.meningitidis* y bacterias entericas gramnegativas

La *Ceftazidima* con un aminoglucósido es el mejor tratamiento para meningitis por *Pseudomonas*. El espectro antimicrobiano de la *Cefotaxima* y

de *Ceftriazona* es un excelente tratamiento para la neumonía adquirida en la comunidad, esta es la originada por neumococos *H. influenzae* o *S. aureus*. Carecen de actividad contra *L. monocytogenes* y neumococos resistentes a penicilina, que pueden causar meningitis.

TABLA 3.1 TIPOS DE CEFALOSPORINAS Y USO CLÍNICO ¹⁹		
TIPO DE FÁRMACO	PROPIEDADES	FÁRMACO DE OPCIÓN
Fármacos Orales Cefalexina (t _{1/2} 1h)	Fármaco de primera generación Actúa contra microorganismos grampositivos y gramnegativos pero la actividad es menor.	Cefaclor (t _{1/2} 0.8 h) Es de segunda generación, mayor actividad para gram negativos. Puede producir reacciones adversas cutáneas
Fármacos Parenterales Cefuroxima (t _{1/2} 1.5 h)	Fármaco de segunda generación. Acción moderada contra la mayoría de microorganismos grampositivos, más potente para gramnegativos.	Cefamandol, cefoxitina (t _{1/2} de ambos -1 h). Acción contra gramnegativos, resistente a la betalactamasa. Potente para <i>Bacteroides fragilis</i> y flora intestinal
Cefotaxima (t _{1/2} 1h)	Fármaco de tercera generación, menos eficaz para grampositivos, más activos contra gramnegativos. Con cierta actividad para <i>Pseudomonas</i>	Ceftriaxona (t _{1/2} 8.5 h). Mayormente excretado en la bilis; cefoperazona (t _{1/2} 2h) Totalmente excretado en la bilis, puede producir disminución de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K.

CUARTA GENERACIÓN

Este tipo de cefalosporinas se indica en el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales, ejemplo, especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia*. Para anticipar la resistencia bacteriana al antibiótico por su lactamasa β de espectro extendido o por lactamasas β inducidas por cromosomas. *Cefepima*.

Cuadro 3.1 Aplicaciones clínicas de las cefalosporinas¹⁷

- Septicemia (p.ej., cefuroxima, cefotaxima)
- Neumonía por microorganismos sensibles
- Meningitis (p.ej., ceftriaxona, cefotaxima)
- Infecciones biliares
- Infecciones urinarias (especialmente durante la gestación o en pacientes que no responden a otros fármacos)
- Sinusitis (p. ej., cefadroxilo)

Algunas cefalosporinas pueden ser administradas por vía oral (tabla 3.1) pero la mayoría se administra por vía parenteral, intramuscular. Algunas atraviesan la barrera hematoencefálica (cefoperazona, cefotaxima, cefuroxamina y ceftriaxona) ¹⁹. En general se excretan principalmente por el riñón en la secreción tubular, pero el 40% de ceftriaxona y el 75% de cefoperazona se eliminan en la bilis.

Entre las reacciones adversas que pueden ocurrir por su uso, se incluyen las reacciones de hipersensibilidad similares a las que se presentan con las penicilinas, aproximadamente el 10% de personas sensibles a la penicilina lo son a la cefalosporinas. Otras reacciones son: nefrotoxicidad (especialmente

cefradina)¹⁹, intolerancia al alcohol, en ocasiones diarrea con las cefalosporinas orales y con la cefoperazona.

Entre las principales características de las cefalosporinas se encuentra que son:

- Fármacos de segunda elección en muchas infecciones
- Las de tipo oral como el cefaclor, se utilizan en infecciones urinarias
- Las de tipo parenteral por ejemplo, cefuroxima actúan contra *S. Aureus*, *H. Influenzae* y enterobacterias.
- Su principal efecto adverso es la hipersensibilidad.¹⁹

CAPITULO 4. ANTICOAGULANTES ORALES

4.1 Historia

El tratamiento con anticoagulantes orales es el recurso más utilizado en la actualidad para la profilaxis y el tratamiento de varios padecimientos que presentan riesgo de trombosis.

En 1941, Campbell y Link descubrieron en un ganado bovino, que cuando estos animales se comían el trébol podrido, padecían una enfermedad hemorrágica. Lo que indicó que el agente activo estaba presente en el trébol podrido, este compuesto era la bis-hidroxicumarina (dicumarol) un compuesto antagonista de la vitamina K.¹

Este descubrimiento fue uno de los motivos para investigar las complejidades de la coagulación sanguínea y el inicio de la disposición de fármacos 4-hidroxicumarina. Más tarde Bell y Matschiner propusieron que la warfarina (un antagonista de la vitamina K) inhibe la reductasa epóxido de vitamina K, evitando el desarrollo del ciclo de esta vitamina.^{1,7} Concepto confirmado ampliamente hasta hoy día.

El receptor de warfarina que describieron de manera inicial los estudios farmacológicos de Searcey y col., se identificó como la reductasa epóxido de vitamina K.^{1,7,9}

4.2 Mecanismos de acción

La cumarina y sus derivados con compuestos 4-hidroxicumarina ejercen su efecto anticoagulante por inhibir la síntesis hepática de las cuatro proteínas dependientes de vitamina K (protrombina y factores VII, IX Y X) e interfieren con la interconversión cíclica de vitamina K y su epóxido de vitamina K.⁷ A estos compuestos también se les conoce como antagonistas de vitamina K.

Los compuestos de cumarina más usados en clínica son:

- Warfarina
- Acenocumarol
- Fenprocumon

Todos tienen el mismo mecanismo de acción pero con diferentes características farmacocinéticas como más adelante se verá.

Estos “inducen su efecto anticoagulante por interferir con el cíclico de la vitamina K y su epóxido de vitamina K”^{7,9} así como se muestra en la figura 4.2. La γ -carboxilación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, se requiere para su interacción con superficies fosfolípidas y su efecto procoagulante (la vitamina K funciona como un cofactor para la γ -carboxilación postranscional de los residuos de glutamato en el amino terminal de las proteínas dependientes de vitamina K).

Sin la γ -carboxilación las proteínas no pueden sufrir un cambio conformacional (aunque halla iones calcio) ya que el calcio no se les puede unir, no forman su complejo y no podrán llegar a los cofactores ubicados en la superficie fosfolipídica para su actividad biológica.

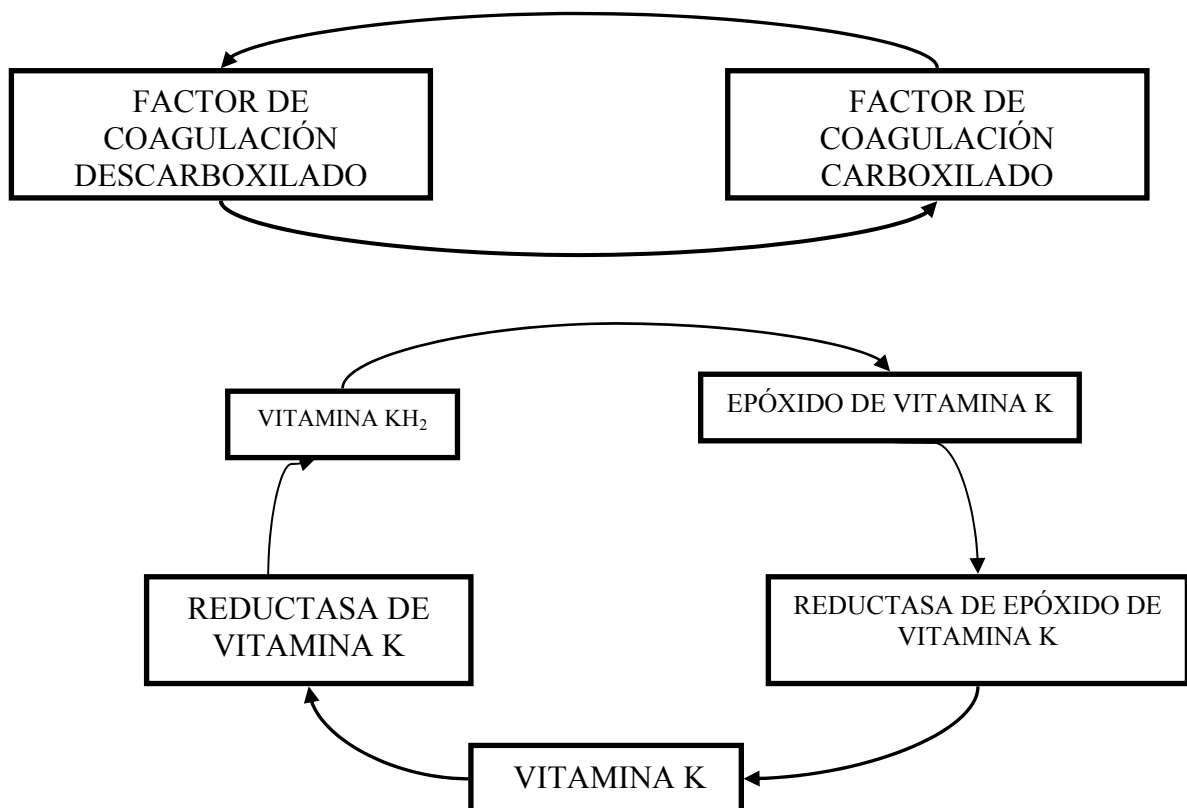
- Los fármacos cumarínicos limitan la carboxilación de las proteínas C y S pero también las deterioran en su función (son anticoagulantes naturales).
- Los efectos de estos fármacos son la base de la terapia anticoagulante oral y al mismo tiempo prolongan el tiempo de protrombina (TP), usado para monitorear la terapia.

La formación de los residuos γ -carboxil requiere vitamina K reducida. Los antagonistas interfieren con la regeneración de vitamina K reducida por inhibir competitivamente dos enzimas:

1. Reductasa de epóxido de vitamina K
2. Reductasa de vitamina K

Estas dos enzimas regeneran la vitamina K reducida.

FIGURA 4.2 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES



El proceso de γ -carboxilación le permite a las proteínas sufrir un cambio conformacional en presencia de iones calcio. Esta carboxilación es catalizada por una carboxilasa que requiere la forma reducida de vitamina K (vitamina KH_2), oxígeno molecular, y dióxido de carbono.

Durante esta reacción la vitamina KH_2 es oxidada hasta epóxido de vitamina K, mismo que se recicla hasta vitamina K por la reductasa epóxido de vitamina K. La vitamina K es, en turno, reducida hasta vitamina KH_2 reductasa de vitamina K (quinona).^{7,9}

Este proceso induce disminución intracelular de vitamina KH_2 y limitación de la γ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico de las proteínas K dependientes.

En la presente tesina se profundizará más acerca del mecanismo de acción de la warfarina por ser la más utilizada en Norte América. Esto debido a su inicio y duración de acción rápida y predecible, además de tener una excelente biodisponibilidad.

WARFARINA

Este cumarínico actúa por inducir dos efectos:

1. Anticoagulante (prolonga los tiempos de coagulación)
2. Antitrombótico (reduce la coagulación sanguínea)

Dos efectos que en la etapa crónica del uso de anticoagulantes, están muy relacionados entre sí pero que en la fase inicial de la terapia están disociados.

La warfarina administrada en dosis única se absorbe rápido y casi por completo pero su efecto anticoagulante tarda en aparecer, no es inmediato.

Este efecto se ve por la elevación en el INR retardada; y se debe a que es el tiempo que tardan los factores de la coagulación descarboxilados en reemplazar a los factores de la coagulación normales (estos últimos tienen que desaparecer de la sangre).

Un efecto anticoagulante rápido indica la pérdida total del factor VII carboxilado, el cual tiene una vida media de 6hrs, y su reemplazo por la proteína parcialmente descarboxilada. La súbita caída del factor VII se asocia con una elevación del INR que puede no producir un efecto antitrombótico debido a que los otros factores de la coagulación K dependientes (factores II, IX y X) los cuales tienen vidas medias más largas requiriendo hasta 60 horas para sus reducciones terapéuticas.^{7,1}

Ante este efecto, disminución súbita del factor VII sin efecto antitrombótico, se ha formulado una hipótesis basada en los siguientes puntos:

1. El efecto antitrombótico de los antagonistas de vitamina K se presentó hasta los 6 días, independientemente del efecto sobre el tiempo de la coagulación.
2. Zivelir et al. Demostró en un modelo animal que al disminuir los niveles del factor X y II menos el factor VII, se producía un efecto antitrombótico.⁷
3. Patel y cols. Demostraron que en el plasma adulto manipulado, los coágulos en este tipo de plasma con concentraciones de protrombina al 50% aproximadamente, se genera significativamente una menor producción de fibrinopéptido A; comparado con el plasma normal.⁷

La warfarina es una mezcla de dos isómeros: S y R, siendo S cinco veces más potente que R y eliminado por diferentes vías.

La inhibición del clearance metabólico del isomero S por algunos fármacos aumenta el efecto anticoagulante de la warfarina más que si se inhibiera el isomero R, ver tabla 4.1

Tabla 4.1 Fármacos que modifican el efecto anticoagulante de los anticoagulantes cumarínicos		
Efecto	Fármaco	Mecanismo (si se conoce)
Potencialización	Clotrimazol	Reduce el clearance de enantiomero S
	Eritromicina	Reduce el clearance no estereoselectivo
	Fluconazol	Reduce el clearance no estereoselectivo
	Isoniazida	—
	Metronidazol	—
	Miconazol	Reduce el clearance no estereoselectivo
	Amiodaron	Reduce el clearance no estereoselectivo
	Ciclofibrate	—
	Propafenon	—
	Propranolol	—
	Sufinpirazolona	Reduce el clearance del enantiomero S
	Filbutazona	Reduce el clearance no estereoselectivo
	Piroxicam	—
	Cimetidina	Reduce el clearance del enantiomero R
	Omeprazol	Reduce el clearance del enantiomero R
	Corticoesteroides	—
	Micofenolato	—
Inhibicion	Griseofulvina	—
	Nafcilli	Aumenta el clearance de la warfarina
	Rifampicina	Aumenta el clearance no estereoselectivo
	Colestiramina	Aumenta la absorción de la warfarina
	Barbituricos	Aumenta el clearance no estereoselectivo
	Carbamazepina	Aumenta el clearance de la warfarina
	Clordiazepan	—
Sucofrate	—	

El efecto anticoagulante se potencializa por fármacos que inhiben el clearance metabólico de la warfarina a través de vías estereoselectivas o no selectivas. Dentro de estos fármacos se encuentra el trimetropin con sulfametozasol y sulfinpirazone, los cuales inhiben el clearance metabólico de la warfarina S, el más potente de los isómeros.

La cimetidina y el omeprazol inhiben el isómero R, el menos potente; lo que les da un efecto potencializador moderado. La amiodarona inhibe ambos clearances (S y R) por una vía no estereoespecífica, esto le confiere un efecto anticoagulante potencializador, Tal y como se observa en la tabla 4.1

La ingesta de 9100 mg/semana o más de acetaminofen aumenta el riesgo de elevar el INR a más de 6 por diez veces (95% de intervalo confidencial, 2.6 a 37.9)⁷.

Fick y col reportaron que los antibióticos orales no aumentan el efecto anticoagulante de la terapia anticoagulante oral a largo plazo, amén de que los pacientes tuvieran una dieta deficiente en vitamina K. Esto indica que la vitamina K que se obtiene de la dieta (filoquinona K₁) y no la sintetizada por la flora intestinal (menaquinona K₂) pudiera ser el determinante para los valores plasmáticos y hepáticos de vitamina K.

Así, para reducir el efecto anticoagulante de la terapia, se tendría que aumentar la ingesta de vitamina K₁ en la dieta; hecho que sucede en los pacientes sometidos a dieta para bajar de peso porque ingieren muchos vegetales verdes, o cuando se administran suplementos nutricionales ricos en vitamina K por vía intravenosa.

Muchos fármacos potencializan el efecto de las cumarinas o prolongan el tiempo de protrombina (TP) cuando se toman en combinación con

anticoagulantes orales. Aunque la evidencia de relación causal esta ausente. Por lo tanto la monitorización de INR debe de realizarse con mayor frecuencia, ver la opción de cambiar el fármaco utilizado o de ser posible discontinuar su uso, si fuera necesario.

La warfarina se absorbe rápido en el tracto gastrointestinal y al administrarla a voluntarios sanos presenta una concentración sanguínea máxima a los 90 minutos, una vida media de 47 horas y con una fase terminal prolongada. La warfarina se puede detectar 120 horas después de una dosis única, se acumula rápido en hígado y en este se metaboliza a productos con poca actividad anticoagulante.

La respuesta a la terapia anticoagulante, es diferente en cada paciente por lo que las dosis administradas se monitorean con el fin de prevenir una dosificación inadecuada. Esta respuesta depende de varios factores como los que a continuación se mencionan:

- Farmacocinetica (diferencia en la absorción o clearance metabólico de warfarina)
- Farmacodinamia (diferencia en la respuesta hemostática a las concentraciones de warfarina)
- Factores técnicos como inexactitud en el examen de INR y en el reporte del laboratorio.
- Desconfianza del paciente ante el tratamiento o falta de comunicación médico-paciente.
- Genéticos: 1)mutación en el gen que codifica P450, enzima hepática responsable para el metabolismo oxidativo del isomero S de warfarina. 2)Resistencia hereditaria a warfarina, lo que hace que se requieran dosis de 5 20 veces mayores que para el resto de los pacientes tratados con este tipo de terapia, para poder obtener un efecto anticoagulante. 3)Mutación en el propéptido del factor IX, lo que causa un sangrado sin

elevación del INR debido a que el INR no es influenciado por este factor. Los pacientes con este trastorno tienen una actividad del factor IX que está dentro del rango normal en ausencia de cumarinas pero si estas se administran, el factor IX desciende a niveles tan bajos de 1% a 3%. Este descenso comparado con los demás factores es muy marcado ya que los otros se disminuyen al 20-40%.

- El uso crónico de alcohol potencializa el clearance de warfarina lo que disminuye el efecto anticoagulante.
- Estados hipermetabólicos producidos por fiebre, por tratamientos con tiroxina o el hipertiroidismo, potencializan el efecto de las cumarinas. Quizá por aumentar el catabolismo de los factores de la coagulación sanguínea dependientes de vitamina K.

El efecto anticoagulante se puede potencializar por un déficit de vitamina K en la dieta o por una mala absorción de esta en el intestino delgado.

Los sujetos bajo tratamiento con anticoagulantes orales, son muy sensibles a niveles fluctuantes de vitamina K, causados por variación de la dieta y de la absorción intestinal de esta.

El 99% de la warfarina se une a albúmina y el 1% circula solo⁷, uniéndose a un receptor en las células hepáticas” donde ejerce su efecto anticoagulante. Por lo que los fármacos que desplazan a la warfarina de su unión con la albúmina potencializan su efecto por aumentar la concentración de esta en la circulación. Sin embargo, este efecto puede disminuir por el rápido clearance metabólico de la warfarina.

El hígado es un tejido importante para el efecto de los anticoagulantes orales por ser el sitio de acción de las cumarinas. Como ya se ha mencionado, en él se sintetizan los factores de la coagulación sanguínea dependientes de vitamina K y además es el sitio de clearance metabólico de cumarinas y de

las proteínas de la coagulación sanguínea. Por todo lo mencionado, el hígado puede oponerse al efecto de los anticoagulantes orales.

Cabe mencionar que el efecto hemorrágico causado por el uso de cumarinas se potencializa con el uso de fármacos inhibidores de la función plaquetaria tales como la aspirina (es el principal), ticlopidima, clopidogrel y otras fármacos antiinflamatorios no esteroideos; también dosis altas de penicilina y de moxalactam por que elevan el INR, en especial la aspirina lo puede elevar de 3.0 a 4.5.⁷

EFECTO ADVERSO

El mayor efecto adverso por el uso de cumarinas es el sangrado. Este efecto va relacionado con la intensidad de la terapia anticoagulante pero disminuye en cuanto se bajan las dosis del rango terapéutico, observándose un significativo cambio en el INR que va de 3.0 a 4.5 hasta 2.0 a 3.0.

Este riesgo de sangrado también esta relacionado con el aumento de la edad (+65 años), una historia de ECV, por sangrado intestinal, insuficiencia renal o por anemia.

Las hemorragias que ocurren con niveles de INR menores a 3.0 se deben, con frecuencia, por otra causa obvia como la lesión gastrointestinal o renal oculta.

Tabla 4.2 Relación sobre la intensidad de la terapia anticoagulante oral y el riesgo de sangrado			
Studio	Paciente (n)	INR	Riesgo de sangrado (%)
Hull et al. (202)	96	3.0-4.5	22.4
		2.0-2.5	4.3
Turpie et al. (62)	210	2.5-4.0	13.9
		2.0-2.5	5.9
Saour et al. (264)	247	7.4-10.8	42.4
		1.9-3.6	21.3
Altman et al. (199)	99	3.0-4.5	24.0
		2.0-2.9	6.0

4.3 Indicaciones

En el primer capítulo se hablo acerca de la coagulación sanguínea como un mecanismo fisiológico normal del organismo para defenderse ante el daño vascular. Y que este organismo posee actividades procoagulantes y anticoagulantes para mantener un equilibrio dentro del flujo sanguíneo y que no ocurra una coagulación anormal ni una tendencia hemorrágica.

Debido a que existen circunstancias en las que el equilibrio se rompe, se debe hacer uso de métodos externos cuando se clasifica al paciente con alto riesgo de formar trombos. Dentro de este tipo de pacientes encontramos a los que presentan los siguientes padecimientos:

- Fibrilación auricular
- Angina inestable
- Infarto agudo al miocardio
- Portadores de prótesis valvulares mecánicas
- Pacientes con endoprótesis coronaria
- Tromboembolia pulmonar
- Trombosis venosa profunda
- Accidente cerebro vascular trombótico
- Trombos intracavitarios en ventrículo izquierdo
- Alteraciones de la coagulación protrombóticas por déficit de proteínas C y S

Principalmente se habla, en la terapia anticoagulante, de tres tipos artificiales de anticoagulación¹⁵

1. Intravenosa o subcutánea con heparina no fraccionada

2. Subcutánea con heparina fraccionada (de bajo peso molecular)
3. Oral (con heparina o warfarina)

Estos métodos ayudan a mantener al paciente anticoagulado por un tiempo que va de horas hasta meses o por un tiempo indefinido.

Se considera que el efecto antitrombótico de la warfarina con la heparina tiene una habilidad para reducir los niveles de protrombina en el menor tiempo posible. lo que es importante en la clínica por las siguientes razones:

- Da una razón para combinar heparina con warfarina en el tratamiento de pacientes con enfermedad trombótica hasta que el nivel de protrombina se reduzca al rango terapéutico.

Esto se debe a que la protrombina tiene una vida media de aproximadamente 60 horas, lo que hace que tarde más en desaparecer de la sangre. Y la combinación de warfarina con heparina, que debe de ser al menos de 4 días, ayuda a reducir sus niveles más rápido.

- Los niveles del antígeno nativo de protrombina reflejan la actividad antitrombótica de warfarina más estrechamente que el TP (INR) durante la terapia con warfarina.

- Apoya el uso de una dosis de mantenimiento de warfarina (aproximadamente con 5 mg) para iniciar la terapia de warfarina en la reducción de los niveles de protrombina. Y por que también el nivel de la proteína anticoagulante C se reduce más rápidamente, produciendo un estado potencial hipercoagulable, y más pacientes anticoagulados más rapidamente (INR>3.0) con la dosis de 1g.

Pero aunque el uso de la warfarina es el más común y benéfico durante la terapia anticoagulante, se debe de tomar en cuenta que la declinación temprana de proteínas C y S con niveles normales de factores II y X puede

contribuir al síndrome de necrosis cutánea inducida por warfarina. En este síndrome, los pacientes presentan lesiones cutáneas necróticas que desarrollan de 3 a 5 días después de iniciar la terapia. Esta condición se asocia con trombosis venosa microvascular.

Así, se ha reportado una anticoagulación exitosa con warfarina cuando es reintroducida en dosis bajas iniciales combinadas con heparina por 10 a 14 días, tiempo durante el cual la dosis de warfarina es gradualmente aumentada.^{7,15,16} No obstante, el tratamiento combinado con heparina no siempre previene la necrosis cutánea cuando hay deficiencia hereditaria de proteína C.

El uso de anticoagulantes orales, en especial de la warfarina, durante el embarazo, esta contraindicado en las primeras 6 a 12 semanas de gestación y de preferencia no debe de ser utilizado por que cruzan la placenta y se presentan las siguientes patologías:

- embriopatías
- anomalías del sistema nervioso
- sangrado fetal en cualquier período del embarazo

Siendo la heparina el anticoagulante de elección, si la paciente necesitara una terapia anticoagulante durante su embarazo. Pero oponiéndose a esta indicación se presenta la necesidad de anticoagular con warfarina en el segundo y tercer trimestre de embarazo a pacientes que portan prótesis valvulares cardíacas mecánicas cuando en ellas se presenten reportes de trombosis valvular o cuando se es incierto si su dosificación es la adecuada. Pese al riesgo de embriopatía y sangrado.

Aunque se insiste en preferir la administración de heparina no fraccionada subcutáneamente dos veces por día, con una dosis inicial de 35.000/día. E iniciar el uso de warfarina inmediatamente después del parto ya que no se excreta por la leche materna.

La disminución de la dosis en la terapia anticoagulante oral cuando se va a realizar un tratamiento dental con intervención quirúrgica, no debe de interrumpirse ya que se ha comprobado que no existe un riesgo de sangrado en tales procedimientos⁷ y que se podrían utilizar alternativamente enjuagues bucales con ácido aminocaproico o ácido tranexámico.

EFFECTOS ADVERSOS POR EL USO DE ANTICOAGULANTES

Al ser la terapia anticoagulante oral es el recurso más utilizado en la actualidad para la profilaxis y el tratamiento de una variedad de padecimientos que cursan con alto riesgo de trombosis. En ocasiones puede ocurrir en los pacientes una sobredosis al administrar este tipo de fármacos cumarínicos.

Para contrarrestar este tipo de efectos la administración intravenosa de vitamina K₁, reinicia en minutos la síntesis de protrombina y de otros factores dependientes de vitamina K en el hígado. Esto se debe a que se pasa por alto la reductasa de vitamina K dependiente de DTT que se bloquea en el hígado.¹ Pero esto no ocurre igual en el hueso.

.Otro de estos efectos adversos por el uso de los anticoagulantes orales es el síndrome de necrosis cutánea por warfarina, ya antes mencionado y explicado.

La principal complicación en los efectos adversos por el uso de anticoagulantes es el sangrado.

El riesgo de sangrado por la terapia, esta influenciado por la intensidad de la terapia anticoagulante. Algunos estudios han demostrado que el riesgo de sangrado clínicamente importante está reducido si se disminuye el rango

terapéutico de 3.0 a 4.5 hasta 2.0 a 3.0. Efecto que se logra por reducción de la dosis diaria de warfarina a 1 mg, lo que se observa en la tabla 4.2.⁷

Estos estudios demuestran que el riesgo de sangrado esta aumentado por la edad mayor de 65 años, historia de EVC o sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal o anemia. El sangrado que ocurre con un INR menor a 3.0, se asocia a una causa obvia o a una lesión gastrointestinal o renal ocultas.

CAPÍTULO 5. INR

Como ya se ha explicado, la terapia anticoagulante es un procedimiento para evitar la formación de coágulos trombóticos en pacientes con alto riesgo de formarlos.

Dentro de la terapia con anticoagulantes orales, se debe de estar controlando el nivel de anticoagulación. El examen indicado para hacerlo es el tiempo de protrombina (TP). Este debe medirse al tercer día después de haber administrado la primera dosis del anticoagulante, para ajustarla, después cada semana y hasta alcanzar niveles de anticoagulación adecuados cada mes.¹⁵

El TP es el método más común para monitorear la terapia anticoagulante., es responsable de la depleción de tres de los cuatro factores dependientes de vitamina K de la coagulación sanguínea (II, VII y X). Estos factores, son reducidos por la warfarina a su vida media. Durante el tratamiento con anticoagulantes orales el TP refleja la disminución del factor VII por tener el tiempo de vida media más corto (6hrs). En la terapia de mantenimiento, el examen es sensible a para detectar la disminución de factores II, VII y X.

Debido a las diferencias de los métodos utilizados para medir el tiempo de protrombina, se ha creado un Rango Normal Internacional o INR de sus siglas en ingles “International Normalized Ratio”.

El IRN es un cálculo matemático que se realiza con la finalidad de hacer más comparables los resultados tomados en diferentes lugares, y “es un rango de tiempo de coagulación comparado con el normal”.

Y es un método seguro de control durante el empleo de anticoagulantes orales.¹⁶ Este se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\text{INR (TP paciente/ TP control)}^c$$

Donde la relación TP es el TP del paciente dividido por el TP de control, y C es igual al valor del Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) para cada tromboplastina utilizada.

El ISI es una respuesta de la tromboplastina por la reducción de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. El ISIS es igual a 1.0 (referencia de tromboplastina dada por la OMS). Y es el que se utiliza para realizar el TP. Lo que nos dará los niveles de INR sugeridos para varios padecimientos o condiciones clínicas como los que se presentan en la tabla 5.1

Una persona sana tiene un INR cercano o igual a 1.0, mientras que en pacientes con enfermedad varía según la patología que presente y por el motivo que sea anticoagulado.

PADECIMIENTO	ÍNDICE INR
Paciente con fibrilación auricular	entre 2.5 y 3.5
Portadores de prótesis valvulares mecánicas	entre 2.0 y 3.0
Trombosis venosa o tromboembolia pulmonar	entre 2.0 y 3.0
Aneurismas ventriculares, múltiples stens	entre 2.7 y 4.8

Las diferencias en los rangos se deben a que un paciente portador de prótesis valvular presenta un alto riesgo de formar trombos. En pacientes con tromboembolia pulmonar o trombosis venosas solo se utiliza como medio de profilaxis por lo que es más bajo que en los anteriores.

Entre más alto sea el INR, mayores posibilidades de riesgo de sangrado habrá. Lo que conduce a la tendencia de manejar el menor índice de INR posible pero manteniendo un rango terapéutico.

Si el INR cambiara inesperadamente, se deben de revisar datos como cambios en la dieta, cambios en medicaciones, cambios en la función hepática y revisar la técnica con la que se extrajo la muestra. Dado que cuando se extrae por punción, la punción pudo haber sido tardada o difícil, que no se halla llenado correctamente el tubo o no se purgó debidamente el acceso vascular de donde se extrajo y las muestras resultan alteradas.

Capítulo 6. EFECTO ANTICOAGULANTE DE LAS CEFALOSPORINAS

El mecanismo por el cual las cefalosporinas inducen hipoprotrombinemia y por lo tanto un efecto anticoagulante que puede hacer que se presente un riesgo de sangrado (hemorragia) se ha estudiado desde los años setentas hasta hoy día^{20,21,22,23,24,25,26} con reportes de casos en pacientes que presentaban enfermedad sistémica y fueron tratados con algún tipo de cefalosporina, es especial la cefazolina, la cefoperazona y el cefamandriol .

Posteriormente se han ido realizando estudios experimentales para comprobar aún más dicho efecto. Desde las primeras investigaciones se ha encontrado que este efecto inducido por las cefalosporinas se debe a una cadena lateral encontrada en la estructura de los fármacos antes mencionados.

La primer cadena lateral que se describió fue la N-metil-tio-tetrazol (NMTT). Se encontró que dicha cadena aumentaba el efecto anticoagulante en pacientes con disminución de la concentración de vitamina K; como lo reportó Lerner P. cols. en 1974 y Hooper C, et al. en 1980.^{20,21}

Como ya se ha descrito en el tercer capítulo, las cefalosporinas tienen un anillo betalactámico y un anillo tiazol en común, así como cadenas laterales las cuales son modificadas para crear los diferentes tipos de cefalosporinas que se utilizan en la actualidad.

En la actualidad la cadena lateral que se busca también este presente en este tipo de antibióticos y generó tal efecto es la N-2-metil-1,3,4-tiaziazol-5tiol (MTD)²³ cadena lateral que se encuentra en la cefazolina.

Estas cadenas laterales, la MTT y la MTD, son de importancia clínica ya que se ha investigado que su mecanismo de acción es inhibir la reductasa epóxido de vitamina K^{23,25,26} lo que induce un estado de hipoprotrombinemia por que al inhibirse la reducción de vitamina K, esta no puede ser utilizada en la γ -carboxilación de los factores de la coagulación y por lo tanto la síntesis de protrombina se declina en su concentración plasmática en su forma biológicamente activa. Situación que causa un efecto anticoagulante en los pacientes tratados con este tipo de antibióticoterapia.

La MTT inhibe la γ -carboxilación del ácido glutámico, reacción dependiente de vitamina K para activar a los factores de la coagulación sanguínea.

Otros autores como Shearer M, et al. Investigan acerca de que los mecanismos de las cefalosporinas para causar hipoprotrombinemia se deben en conjunto a la estructura de la cefalosporina, el metabolismo de la vitamina K y el estado de vitamina K. Ya que el acumulo de 2,3 epóxido de vitamina K se relaciona con la concentración plasmática de vitamina K, isma que puede disminuir cuando esta es administrada parenteralmente, que por una alimentación normal, en presencia de estos antibióticos. Pero con factores de la coagulación normales al inicio de la terapia.

Habrá que recordar que las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro con una gran diversidad de indicaciones entre las que se encuentran:

- Infecciones en vías aéreas superiores como faringitis
- Infecciones de piel y mucosas
- Como profiláctico sobre pie y mucosas antes de una cirugía y después de esta. Forman parte del esquema de la AHA
- Contra bacterias resistentes a otros tipos de betalaticos como las cefalosporinas

Respecto a los dos últimos puntos se debe hacer especial referencia al hecho de que sí son usadas como un fármaco profiláctico y el paciente esta bajo tratamiento anticoagulante oral se potencializa tal efecto.

De igual forma se debe de recordar el hecho de que el 10% de los pacientes alérgicos a penicilina también lo serán a las cefalosporinas, por su estructura química similar (anillo betalactámico) por lo tanto no se deben de prescribir como una alternativa en alérgicos a penicilinas.

Si un paciente estuviera tomando acido acetil salisilico, al combinarse con una cefalosporina, se potencializa el riesgo de sangrado.

Ante todas estas situaciones debems recordar que el efecto anticoagulante de las cefalosporinas actúa igual que un anticoagulante oral cumarínico: inhibe la enzima reductassa de 2.3- epóxido de vitamina K. Efecto que alos 4 días de iniciado el tratamiento disminuye las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Iniciando por el rápido descenso del factor VII y continuando con los factores II, IX y X por tener una vida media más prolongada los tres últimos y nua vida media más corta el primero (6h).

La importancia del efecto anticoagulante de las cefalosporinas es una llamada de atención para todos los cirujanos dentistas a tomar en cuenta debido a que como se ha revisado, estas generan un riesgo de sangrado

significativo por inducir un efecto anticoagulante similar al de los anticoagulantes orales tipo cumarínicos, potencializan su efecto y pudieran generar un intestino estéril, todo esto combinado incrementa por mucho el riesgo de que se presente una hemorragia y por lo tanto una emergencia en el consultorio dental mientras se practicaba un procedimiento tan sencillo y común como un curetaje cerrado, una eliminación de cálculo, una extracción simple.

CONCLUSIONES

La hemostasis es una serie de mecanismos fisiológicos naturales que mantienen un equilibrio del flujo sanguíneo dentro de los vasos sanguíneos para no excederse en la recanalización de un vaso o para evitar la formación de trombos y embolos que al ocluir y tapar una vena o arteria traen como consecuencia enfermedades sistémicas graves como p. ej; un infarto al miocardio, tromboembolia pulmonar, aterosclerosis, etc.

La coagulación se inhibe cuando: hay ausencia de factores como el VIII, IX y XI causando hemofilia de tipo A o B. Según sea el factor faltante.

Cuando los factores faltantes fueran los dependientes de vitamina K, la fase de la cascada de la coagulación que se ve alterada es la fase II y esto trae como consecuencia un aumento en el tiempo de protrombina, lo que implica una falta de coagulación y riesgo de hemorragia.

Cuando el número de plaquetas ha disminuido a menos de cincuenta mil, se presentan signos de trombocitopenia y por lo tanto riesgo de hemorragia. Sin las plaquetas o número adecuado de plaquetas no hay agregación plaquetaria ni hemostasia primaria. En ausencia del factor VIII de Von Willebrand las plaquetas no se adhieren al colágeno y no se forma el tapón plaquetario; patología que se presenta por defecto genético de dicho factor. Denomina “enfermedad de Von willebrand”.

El uso de fármacos inhibidores de la COX lo que evita la agregación plaquetaria. Por ejemplo la aspirina. La cual también es utilizada como un medicamento de sostén en pacientes con riesgo de trombosis como los que han sufrido un infarto.

La deficiencia y la alteración en la función y síntesis de la vitamina K se puede presentar por diferentes causas como: ingesta insuficiente en la dieta, enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis, bilirrubinemia, etc), síndrome de mala absorción, déficit de vitamina K (sobre todo en recién nacido), un intestino estéril (por uso de antibióticos de amplio espectro)

Sí alguno de los pacientes al llegar a la consulta nos refiriere estar bajo terapia anticoagulante por alguno de los padecimientos antes mencionados, nos esta diciendo que hay que tener medidas de prevención muy particulares con él, para poder brindarle un mejor tratamiento dental sin que se presente un riesgo de hemorragia. Y también por el hecho de que si fuese un portador de prótesis cardiacas que requiere profilaxis antimicrobiana podríamos estar potencializando el efecto anticoagulante.

Ya que los anticoagulantes orales tipo cumarínicos interactúan fácilmente con muchos otros medicamentos que inhiben o potencializan sus efectos.

En la actualidad la prescripción de cefalosporinas ha ido en aumento por las formas de resistencia bacteriana que continúan presentándose. Su uso médico para tratar un gran número de infecciones en vías respiratorias superiores, vías urinarias, meningitis, etc., es necesario. Por lo que se debe recordar que un uso prolongado de estos medicamentos en los pacientes, es una pauta para el cirujano dentista, que le avisa que ese paciente presenta un riesgo de sangrado mayor que otro paciente. No solo por inducir un hipoprotrombinemia, sino porque también puede estar presentando un intestino estéril. Lo que aumenta aún más el riesgo de hemorragia.

La hipoprotrombinemia es un padecimiento que indica un falla en los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X), ya sea por que están disminuidos en su concentración plasmática o por que se ha inhibido su gammacarboxilación. Recordando que esta es inminentemente necesaria para que tengan actividad biológica dentro de la cascada de la coagulación sanguínea. Así, un aumento en el tiempo de protrombina (TP) nos indicará que se puede estar presentando esta patología y por lo tanto el paciente ante cualquier intervención que involucre sangrado dentro de la cavidad oral, podría presentar un riesgo de hemorragia.

La importancia del efecto anticoagulante de las cefalosporinas es una llamada de atención para todos los cirujanos dentistas a tomar en cuenta debido a que como se ha revisado, estas generan un riesgo de sangrado significativo por inducir un efecto anticoagulante similar al de los anticoagulantes orales tipo cumarínicos, potencializan su efecto y pudieran generar un intestino estéril, todo esto combinado incrementa por mucho el riesgo de que se presente una hemorragia y por lo tanto una emergencia en el consultorio dental mientras se practicaba un procedimiento tan sencillo y común como un curetaje cerrado, una eliminación de cálculo, una extracción simple.

Así, el cirujano dentista por medio de la historia clínica puede identificar o sospechar si alguno de sus pacientes pudiera presentar un riesgo de hemorragia durante el tratamiento dental, por preguntas que realiza en esta como: si está tomando algún medicamento (antibióticos) que tipo, dosis tiempo de estarlo tomando. Si padece o padeció enfermedades hepáticas y/o biliares. Si ha presentado o presenta pequeñas hemorragias como epistaxis, menorragias, melenas, hematuria, equimosis. Ya que estos son signos y síntomas indicadores de un déficit de protrombina. Por lo tanto el cirujano dentista cuenta con los conocimientos necesarios para poder evitar que

alguno de los pacientes que llegue a su consulta, por cualquiera que fuese su tratamiento no aumente ni presente un riesgo de hemorragia. Por añadir factores o pasando por alto signos y síntomas, que se lo estén indicando.

FUENTES BIBLIOGRAFICAS

1. Shils M, et al. NUTRICIÓN EN SALUD Y ENFERMEDAD. 9ª ed. Cd. de México: Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2002. Pp. 421-439
2. Fox S. Fisiología. 7ª ed. España: Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2004 Pp. 385-388
3. Guyton A. Fisiología y Fisiopatología. 5ª ed. Cd. de México: Editorial Interamericana McGraw-Hill. 1994. Pp.288-295
4. Murria R, Mayes P, Granner D, et al. Bioquímica de Harper. 15ª ed. Cd. de México: Editorial Manual moderno. 2002. Pp.744-746
5. Ganong W. Fisiología médica. 19ª ed. Cd. de México: Editorial Manual moderno. 2004. Pp. 344-348, 587-592
6. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, et al. GOODMAN & GILMAN Las bases farmacológicas de la terapeutica. 10ª ed. Cd. de México: Editorial McGraw-Hill Interamericana. Pp. 1803-1806
7. Handin R, Lux S, Stossel T. BLOOD PRINCIPLES AND PRACTICE OF HEMATOLOGY. 2nd ed. Philadelphia,USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. 2003
8. Ruiz G. Fundamentos de Hematología.2ª ed. México D.F: editorial Panamericana.1995.Pp.264-288
9. Takata J, Karube Y, Hanada M, et al. Prodrug for Bioreductive Activation-Indentedt Delivery of Menahydroquinone-4: Human Liver Enzymatic Activation and Its Action in warfarin-Poisoned Human Liver. Biol. Pharm. Bull. February 1999;22(2):172-178

-
-
10. Wells P, Holbrook A, Crowther N, et al. Interactions of warfarin drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994;121:676-683
 11. Frick P, Riedler G, Brogli H. Dose response and minimal requirement for vitamin K in man. *J Appl Physiol.* 1967;23:387-389
 12. Udall J. Human sources and absorption of vitamin in relation to anticoagulation stability. *JAMA.* 1965;194:127-129
 13. O'Reilly R, Rytand D. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementetion. *N Enngl J Med.* 1980;303:160-161
 14. Kamar V, et al. *Robins Patología Estructural y funcional.* 7ª ed. Madrid: Editorial Elsever..2006. Pp.
 15. Scully C, Wolf A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral pathol Oral Radiol Endon.* 2002;94:57-64
 16. Sansores L, Masluf A, Vargas F, et al. El cociente de normalización internacional en la vigilancia de la terapia anticoagulante oral. *Rev Invest clin.* 1993;45:463-467
 17. Maldonado N. Atención al paciente anticoagulantes. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica.* 2001;9(1-4):44-49
 18. Kuypers D. Intracerebral haemorrhage caused by cefazoline-induced hipoprothrombinaemia in renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:532-533
 19. Rang H, Dale M, Rister J, et al. *Farmacología* 5a ed. Madrid España: editorial Elsevier. 2007. Pp. 316-18, 624-638
 20. Lerner P, Lubin a. Coagulopathy with cefazolin in uremia. *N Engl J Med.* 1974;290(1):234

-
-
21. Hooper C, et al. Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandole. *Lancet*.1980;1:39-40
 22. Shearer M, et al. Mechanism of Cephalosporin-induced Hypoprothrombimbia: Relation to Cephalosporin Side Chain, Vitamin K Metabolism, and Vitamin K Status. *J Clin Pharmacol*.1988;28:88-95
 23. Wood T, Johnson K, Naylor S, et al. Cefazolin administration and 2-methyl-1,3,4-thiadiazole-5-thiol in human tissue possible relationship to hypoprothrombinemia. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002;30(10): 1123-1128
 24. Fantcuberta J, Tamargo J, et al. Terapia anticoagulante oral (TAO) Manual de Interacciones Farmacológicas. Barcelona: editorial Novartis.2003. Pp.8 ,54
 25. Hakan A. Severe INR Elevatuion in a Patient with Choledocholithiasis Receiving Cefoperazone. *Clini Drug Invest*.2006;26(8):481-484
 26. Wong R, Cheng G, Chan N, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency. *American Journal of Hematoiology*.2006;81(1):76