



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PROTOCOLO DE ATENCIÓN A PACIENTES
QUE TOMAN ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN
ODONTOLOGÍA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

CÉSAR ANÍBAL RAMÍREZ SÁNCHEZ

TUTOR: Esp. OSCAR MIRANDA HERRERA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a mis padres, Ana y Santiago, por siempre estar cuando los necesite, por cuidarme en los momentos que enfermaba, por su apoyo incondicional, porque nunca me faltara nada tanto en la casa como en la carrera, por los consejos que me daban, por todo lo aprendido a lo largo de los entrenamientos, tanto deportivamente como humanamente, a los dos muchísimas gracias porque siempre creyeron en mí, siempre me apoyaron en todo momento, tanto en mis aciertos pero mucho más que estuvieron allí para corregir mis errores.

A mi pareja Estrella por su apoyo en la realización de este trabajo y por estar a mi lado estos 4 años, a mi Hijo César Santiago que con su llegada me dieron más fuerzas y ganas de culminar esta etapa de mi vida y poder superarme cada día más.

A mis hermanos, Cinthya que siempre me apoyo en el transcurso de esta etapa, Yuri que fue parte importante para sacarme de dudas en materia de medicina y siempre estuvo allí como apoyo, a mi hermano Néstor que he compartido muchísimas experiencias juntos sobre todo en el fútbol, y de allí aprendí que nunca hay que bajar la cara ante ninguna adversidad, gracias a los 3 por todo; he aprendido mucho de cada uno de ustedes.

A todos mis amigos y compañeros que me acompañaron en la carrera, gracias a todos ustedes por ser que la facultad fuese un lugar donde encontré amigos, compañeros y que con ustedes pase momentos inolvidables gracias por todo.



A mis amigos del seminario por su amistad y por apoyarnos en cada momento, gracias.

A mi tutor el Dr. Oscar Miranda por su tiempo y sus conocimientos, por guiarme en este trabajo y ayudarme a concluir esta etapa académica, sin su ayuda, sus preguntas y sus consejos habría sido difícil concluirlo.

A los Doctores que participaron en el seminario de Emergencias Médico-Dentales, Dr. Ramón, Dr. Afranio, Dr. Horacio, gracias por sus enseñanzas.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser parte de la mejor Universidad del país y del mejor campus Ciudad Universitaria.

A todos los doctores de la Facultad de Odontología que me brindaron tiempo y conocimiento.



ÍNDICE	Pg.
CAPÍTULO I “Introducción”	5
CAPÍTULO II “Ácido Acetilsalicílico”	8
2.1 Historia	8
2.2 Generalidades	11
CAPÍTULO III “Efectos farmacológicos de la aspirina”	15
3.1 Farmacocinética	15
2.2 Farmacodinamia	18
3.3 Efectos adversos y secundarios	21
3.4 Indicaciones	24
3.5 Dosis y vía de administración	26
3.6 Interacciones medicamentosas	28
CAPÍTULO IV “PLAQUETAS”	35
4.1 Características estructurales de las plaquetas	35
4.2 Características funcionales de las plaquetas	40
4.3 Regulación fisiológica de la adhesión/agregación plaquetaria	44
CAPÍTULO V “HEMOSTASIA”	47
5.1 Generalidades	47
5.1.2 Pared vascular	49



5.1.3 Endotelio	50
5.1.4 Flujo sanguíneo.....	51
5.1.5 Células hemáticas circulantes	52
5.2 Fase fluida.....	52
5.3 Fibrinólisis	61
CAPÍTULO VI “Hemostáticos Locales”	64
6.1 Agentes Hemostáticos Pasivos.....	66
6.2 Agentes hemostáticos Activos	68
CAPÍTULO VII “Consideraciones Odontológicas”	71
7.1 Protocolo de Atención	71
7.1.1 Manejo Preoperatorio.....	72
7.1.2 Manejo Transoperatorio.....	75
7.1.3 Manejo Postoperatorio	76
Conclusiones.....	78
Bibliografía.....	80



CAPÍTULO I

“INTRODUCCIÓN”

El ácido acetilsalicílico es una sustancia química sintetizada por primera vez en 1897 en forma pura y estable por un joven químico alemán, Félix Hoffman, que trabajaba en los laboratorios Bayer, el origen de su principio activo se encuentra en el reino vegetal en diferentes especies, como el sauce blanco (*Salix alba*) y la reina de los prados (*Spirea ulmaria*), contienen un compuesto natural que es la base de la actual preparación del ácido acetilsalicílico en forma sintética, el uso de aspirina sigue siendo alto debido a sus actividades diversas y beneficiosas, desde el punto de vista médico, el ácido acetilsalicílico es un fármaco que baja la fiebre, reduce la inflamación y alivia el dolor, posteriormente se descubrió su capacidad como antiagregante plaquetario.

Un médico general en Glendale California, llamado Lawrence Craven, informó que dosis bajas de aspirina diaria tiene papel preventivo contra el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, prescribió a sus 400 pacientes dosis bajas de aspirina, ninguno de sus pacientes desarrolló el infarto del miocardio durante un período de 2 años (1948-1950); este fue probablemente el primer intento de usar aspirina para prevenir el infarto de miocardio.

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



La aspirina es un compuesto de salicilato disponible en el mercado desde 1899, de los diversos efectos, su acción antiagregante más contribuyente a su reciente popularidad y uso, la actividad antiplaquetaria de la aspirina en dosis bajas puede prevenir en los adultos con riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, es un agente preventivo excelente; sin embargo, su propiedad antiagregante han contribuido a un aumento del riesgo percibido para el sangrado después de tratamientos dentales, aunque por lo general la aspirina no es recetada por el dentista como analgésico de primera elección, se debe estar consciente de que los pacientes, sobre todo los adultos antes de acudir a la consulta dental se pudieron automedicar o llevar un tratamiento con aspirina debido a enfermedades cerebrovasculares; o padecer algún trastorno cardiovascular. Aquí la importancia de conocer la interacción medicamentosa de la aspirina, sobre todo con los anticoagulantes.

A pesar de la introducción de nuevos fármacos, el ácido acetilsalicílico es el antiinflamatorio y analgésico-antipirético más recetado y constituye el compuesto estándar en la comparación y evaluación de otros productos, la aspirina es el analgésico “casero” más común, aunque dado que es posible conseguirlo sin problemas, a menudo se le subestima, a pesar de la eficacia e inocuidad de la aspirina como analgésico y antirreumático, es importante conocer sus efectos secundarios adversos.

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



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



CAPÍTULO II

“ÁCIDO ACETILSALICÍLICO”

2.1 Historia

Antigüedad

chinos, egipcios, griegos y romanos utilizaron la corteza de sauce para aliviar dolores.

Siglo IV AC
Hipócrates, el Padre de la Medicina, trató los dolores con un brebaje de hojas de sauce.^{1,5}

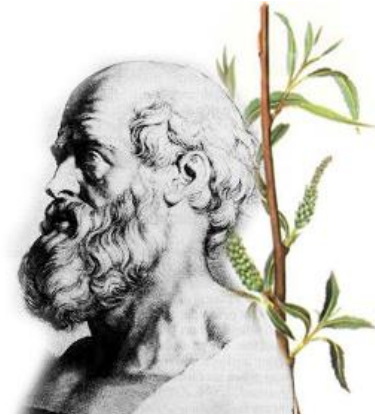


Fig. 1 Hipócrates

Fuente:

<http://www.aspirina.cl/magazine/historia.php>

1763

El Dr. Edward Stone presenta el primer trabajo científico sobre el extracto de sauce ante la Sociedad Científica de Londres.

1828

Andreas Bruchner, de la U. de Múnich, identifica como salicilina el compuesto curativo del sauce.

1897

El químico de Bayer Dr. Félix Hoffmann descubre el ácido acetilsalicílico a partir de la salicilina.^{1,2}

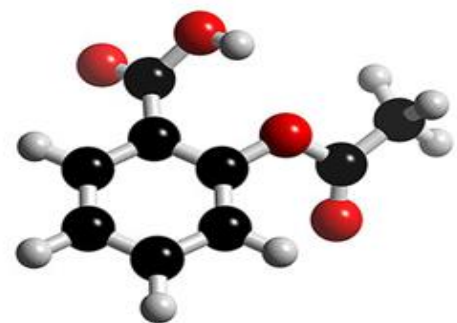


Fig. 2 Molécula de salicilina

Fuente:

<http://www.aspirina.cl/magazine/historia.php>



1899

Bayer registra el nombre de Aspirina® para esta nueva medicina.

1900

Aspirina® es fabricada primero en polvo y luego es el primer medicamento producido en comprimidos.

1948-1950

Un médico general en Glendale, California, llamado Lawrence Craven informó que dosis bajas de aspirina diaria tiene papel preventivo contra el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.



Fig. 3 Aspirina en polvo.

1952

El Libro Guinness de los Records certifica que Aspirina® es el analgésico más consumido en el mundo. ^{1,2}

Fuente:

<http://www.aspirina.cl/magazine/historia.php>

1969

Aspirina® es el primer analgésico que llega a la Luna, en el pequeño botiquín de apenas 13 cm. a bordo de la nave Apolo XI para aliviar el dolor de cabeza de los astronautas.

1982

Sir John Vane gana el Premio Nobel por sus investigaciones relacionadas con Aspirina®. ^{1,2}



Fig. 4 Sir John Vane Fuente:

<http://www.aspirina.cl/magazine/historia.php>



1989

Se publica el primer gran estudio que prueba que Aspirina® reduce riesgos cardiovasculares.

1995

La FDA certifica las acciones cardio-protectoras específicas de Aspirina®.

1999

Se celebran los primeros cien años de Aspirina®, que es incorporada ese año al salón de la Fama en Museo Smithsonian Museum de Washington DC.

2000

El futuro de Aspirina® recién comienza, al iniciarse el nuevo siglo, Aspirina® es el fármaco del futuro. ^{1, 2}



Fig. 5 Aspirina Fármaco del futuro Fuente:
<http://www.aspirina.cl/magazine/historia.php>

2002

Se publican 3.000 estudios médicos como promedio cada año, que confirman las acciones clásicas de Aspirina® y se descubren nuevas potencialidades terapéuticas.

2003

La OMS (Organización Mundial de la Salud) clasifica a Aspirina® como "medicamento esencial". ^{1, 2, 16}



2.2 GENERALIDADES

El ácido salicílico (ácido ortohidroxi-benzoico) es tan irritante que solo se le puede utilizar en forma externa; por tal razón se han sintetizado para uso sistémico varios derivados de él; comprenden dos grandes clases que son los ésteres del ácido salicílico obtenido por sustitución del grupo carboxilo y los ésteres de salicilato de ácidos orgánicos en que se retiene el grupo carboxilo del ácido salicílico, y se hace la sustitución en el grupo hidroxilo. Por ejemplo, la aspirina es un éster del ácido acético.²

Los salicilatos actúan gracias a su contenido de ácido salicílico, aunque algunos de los efectos característicos de la aspirina se deben a su habilidad para acetilar proteínas, las sustituciones en los grupos carboxilo o hidroxilo cambian la potencia en la toxicidad de los salicilatos.³

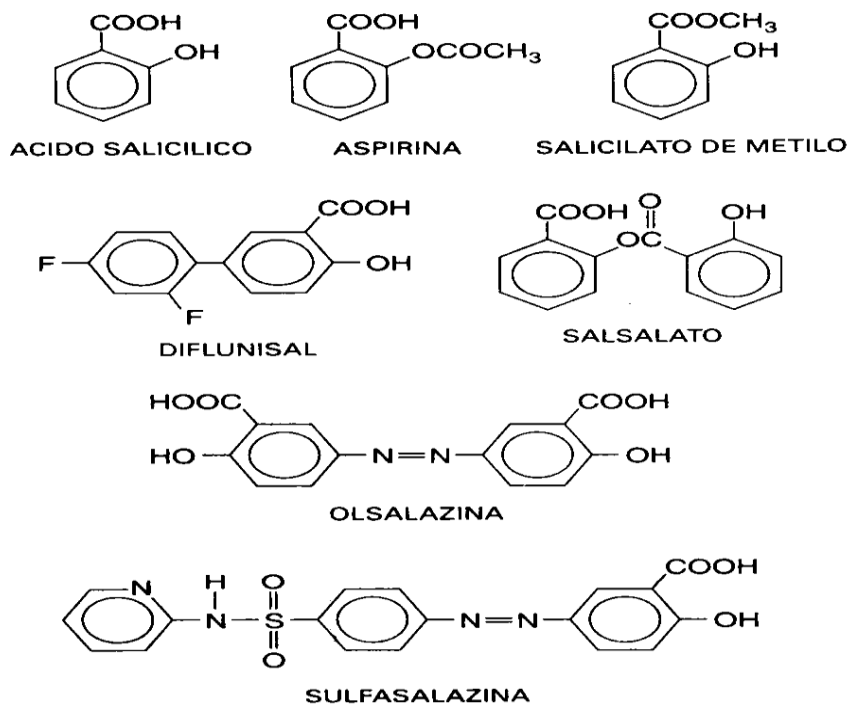


Fig. 6 Estructura química Fuente: Brunton L., Lazo John S., Parker Keith. Goodman & Gilman, Bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. McGraw Hill 2011.



Hasta la década de 1980, aspirina fue utilizada como una droga antiinflamatoria, analgésica y antipirética; los efectos secundarios de la aspirina, como la irritación gastrointestinal, úlceras y ataques de asma en pacientes asmáticos, limita la administración de aspirina a períodos cortos. Sin embargo, se produce el efecto antiplaquetario de la aspirina en bajas dosis de 0.5 a 1.5 mg/kg/día, mientras que se consiguen efectos analgésicos y antiinflamatorios a dosis de 5 a 10 mg/kg/día y más de 30 mg/kg/día, respectivamente.

Las plaquetas desempeñan un papel clave en los síndromes coronarios agudos tales como infarto de miocardio y angina de pecho, aterosclerosis y trombosis, en consecuencia, el concepto de inhibición de la actividad plaquetaria como un tratamiento antitrombótico adecuado obtuvo un apoyo considerable y se ha logrado con dosis bajas de aspirina.¹⁷

Basada en la evidencia varios estudios recomendados aspirina en el rango de 75 – 100mg/día para la profilaxis contra eventos vasculares graves en pacientes de alto riesgo, sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado reciente indica que 160mg/día es la dosis óptima de aspirina para prevenir el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en situaciones clínicas donde el inmediato efecto antitrombótico es necesario, (por ejemplo, angina inestable, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular), una carga de dosis de 300mg se recomienda.¹⁶

Más frecuentemente recomendadas las dosis de aspirina para la prevención de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares son 81, 160 y 325mg/día en USA, mientras que en Europa y otros países, estas dosis son 75, 150 y 300mg/día ¹⁶.



Forma farmacéutica y formulación del Ácido Acetilsalicílico

Cada TABLETA contiene:

Ácido acetilsalicílico..... 500 mg

Cada TABLETA efervescente contiene:

Ácido acetilsalicílico..... 300 mg

Cada comprimido contiene:

Ácido acetilsalicílico.....100 mg en un
excipiente de celulosa en polvo, almidón de maíz, Eudragit L 30, talco y
trietil-citrato.

Precauciones Generales:

Trastornos renales, molestias gastro-duodenales recurrentes crónicas, pacientes asmáticas, embarazo sobre todo en el último trimestre. No se recomienda el uso en influenza ni en varicela, ya que su uso se ha asociado al síndrome de Reye en niños menores de 14 años. Presentación de vómitos persistentes podría señalar un síndrome de Reye que requiere de tratamiento inmediato.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

La utilización durante el embarazo queda a juicio del médico; los pacientes tratados con dosis elevadas de ácido acetilsalicílico durante la gestación pueden presentar embarazos y partos prolongados, los salicilatos pueden



detectarse en la leche materna, por lo que su empleo durante la lactancia queda a criterio del médico.³

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagenésis, teratogénesis y sobre la fertilidad: No existen reportes de efectos de carcinogénesis ni mutagenésis por el uso de ácido acetilsalicílico. En estudios realizados en grandes grupos de embarazadas expuestas y no expuestas a tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico, no se encontraron diferencias en la incidencia de malformaciones.³



CAPÍTULO III

“EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ASPIRINA”

3.1 FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Luego de una administración oral, el ácido acetilsalicílico es absorbido rápido y totalmente en el tracto gastrointestinal; pero en su mayor parte lo hacen en la porción superior del intestino delgado.³

Durante y luego de la absorción el ácido acetilsalicílico es convertido en su metabolito activo principal: el ácido salicílico, los niveles plasmáticos máximos son alcanzados luego de 10 – 20 minutos para el ácido acetilsalicílico y en 18 min. a 2 horas para el ácido salicílico respectivamente, la aspirina en un medio fuertemente ácido como el estómago, se encuentra en forma no ionizada, bajo esta forma son muy liposolubles por lo cual penetra fácilmente en las células de la mucosa gástrica, en el interior de éstas se encuentra en un medio con valores de pH mucho más elevado, en esta situación se ioniza, pasando a ser muy hidrosoluble y por ello quedan gran cantidad de moléculas del fármaco atrapadas intracelularmente.³

Al penetrar los AINES hacia la mucosa pueden inducir daño micro vascular con la consecuente disminución del flujo sanguíneo a la mucosa. Otro efecto local es una disminución de células endoteliales a los pocos minutos de la ingestión de aspirina.³



Debido al recubrimiento ácido-resistente del comprimido de **ASPIRINA PREVENT**, la sustancia activa no es liberada en el estómago, pero sí en el medio alcalino del intestino. Es por ello que la absorción del ácido acetilsalicílico en forma de comprimido con recubrimiento entérico es retrasada 3 - 6 hrs. en comparación con la absorción de un comprimido de liberación normal.⁶

Tanto el ácido acetilsalicílico como el ácido salicílico se unen a las proteínas plasmáticas y se distribuyen rápidamente por todo el organismo, el ácido salicílico pasa a leche materna y atraviesa la placenta.⁶

El ácido salicílico es eliminado principalmente por metabolización hepática; los metabolitos incluyen ácido salicilúrico, glucurónido salicil-fenólico, salicilacil-glucurónido, ácido gentísico y ácido gentisúrico.⁶

La cinética de eliminación del ácido salicílico es dosis dependiente; así como también se encuentra limitado por la capacidad de las enzimas hepáticas, por ello, la vida media de eliminación varía desde las 2 a 3 hrs, a bajas dosis hasta aproximadamente las 15 hrs. con altas dosis, el ácido salicílico y sus metabolitos son excretados principalmente por vía renal.⁶

La rapidez de absorción depende de muchos factores, en particular, la velocidad de desintegración y disolución de tabletas, el pH de las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico, la absorción se **realiza por difusión pasiva a través de las membranas de vías** gastrointestinales y por tal motivo, recibe la influencia del pH gástrico.⁴



Distribución.

La aspirina después de ingerida se absorbe en forma original pero parte penetra en la circulación general en la forma de ácido salicílico (AS), por la hidrólisis que ejercen las esterasas de la mucosa de vías gastrointestinales y el hígado, la aspirina se detecta en el plasma solamente por un lapso breve, y ello es consecuencia de hidrólisis en plasma, hígado y eritrocitos; por ejemplo, 30 minutos después de ingerir una dosis de 0.65 gr solamente se detecta 27% del salicilato plasmático total en su forma acetilada, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas del fármaco son siempre bajas y casi nunca exceden de 20 *microgramos/ml* con las dosis terapéuticas ordinarias; después de una sola dosis, se alcanza una cifra máxima en dos horas, y después de este lapso hay disminución gradual de tal valor, la aspirina tiene una vida media de 15-20 minutos.⁴

El salicilato, la forma activa de la aspirina, se liga a la albúmina para ser transportado y así compiten con gran cantidad de compuestos naturales, (p.ej., las hormonas como la tiroxina y los esteroides) y fármacos (p.ej. la penicilina, la warfarina y los barbitúricos) que son transportados de manera similar y a los cuales desplaza.⁴

Los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares (líquido sinovial, espinal y peritoneal, en la saliva y en la leche materna) por difusión pasiva dependiente del pH. Los compuestos en cuestión son transportados activamente por un sistema saturable de baja capacidad, por el líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo.⁴



Biotransformación y eliminación.

Es metabolizada en su mayoría en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado hasta convertirse en AS, metabolito activo, que se une en un 90% a las proteínas plasmáticas.

Este metabolito se conjuga con glicina (ácido salicílico) y una pequeña fracción se oxida hasta su conversión en ácido gentísico; es eliminada principalmente por la orina como ácido salicílico (75%) y en menor grado como AS libre (10%), glucuronidos fenolico salicílico (10%), acilo (5%) y ácido gentísico (1%). La excreción renal del AS y de sus metabolitos depende del pH, en la orina alcalina se elimina hasta 30% del fármaco ingerido, en tanto que en orina ácida es de apenas 2%.⁴

2.2 FARMACODINÁMIA

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por bloqueo de la síntesis de tromboxano A₂ en las plaquetas. El efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico consiste en la acetilación irreversible e inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria (COX) -1, enzima crucial para la biosíntesis de tromboxano A₂, este efecto inhibitorio es especialmente pronunciado en las plaquetas debido a que éstas son incapaces de resintetizar esta enzima.⁶ La hipótesis prostanoide sostiene que la agregación de las plaquetas es equilibrada por 2 factores: el tromboxano A₂ (TXA₂) y la prostaglandina I₂ (PGI₂). TXA₂ es un prostanoide derivado de las plaquetas, y posiblemente otras fuentes, que induce la agregación plaquetaria y vasoconstricción potente (Fig. No. 7). PGI₂, una prostaciclina derivada de células endoteliales, inhibe la agregación de

plaquetas e induce la vasodilatación, TXA_2 de producción requiere la conversión de ácido araquidónico a la prostaglandina H_2 intermedio catalizada por la enzima ciclooxigenasa tipo 1 (COX-1, también conocida como prostaglandina H sintasa-1). Las células endoteliales vasculares producen PGI_2 utilizando el tipo de ciclooxigenasa 2 (COX-2) de la enzima. COX-2 también es detectable en las plaquetas, pero en menor abundancia de la COX-1. Estas 2 enzimas (COX-1 y COX-2) contribuyen al equilibrio entre la vasoconstricción-vasodilatación y la agregación plaquetaria, y se alteran diferencialmente por la aspirina.²⁰⁻²²

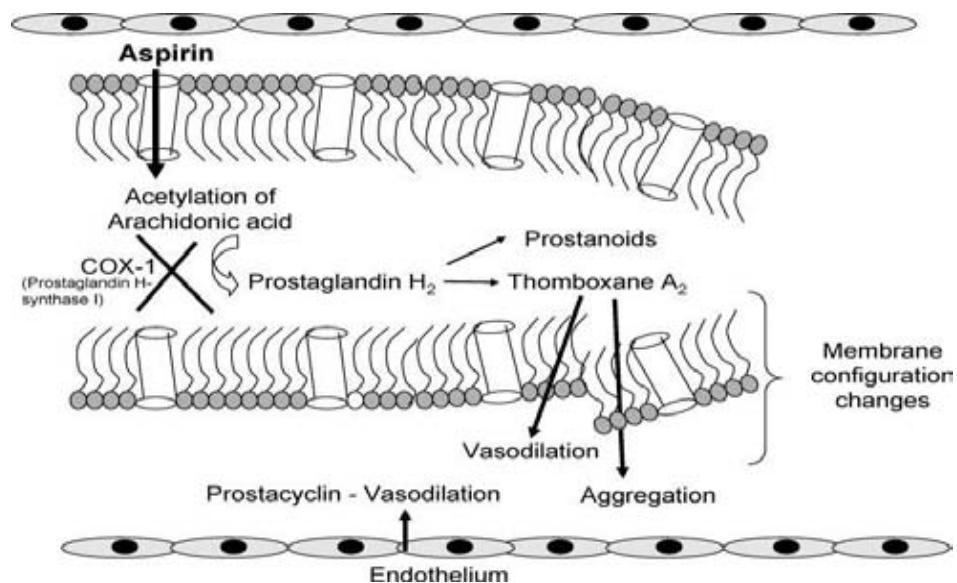


Fig. 7 AAS

Fuente Brennan MT, Wynn RL, Miller CS. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(3):316-23

Estas dos isoformas de ciclooxigenasa, ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) encontradas mediante la separación de genes. Ambas son similares en la secuencia de aminoácidos y en la función



enzimática; sin embargo, el sitio activo como la entrada en el canal de la ciclooxigenasa-1 es más pequeño, de forma que acepta un número menor de estructuras como sustratos. Esto significa que casi todos los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de COX-1 también inhiben la COX-2, pero los inhibidores selectivos de COX-2 poseen escaso poder de bloqueo sobre COX-1; además de que su distribución tisular y su función fisiológica son diferentes.²

El ácido acetilsalicílico puede también tener otros efectos inhibidores sobre las plaquetas, por lo tanto se lo puede utilizar para varias indicaciones vasculares.⁶

La función plaquetaria y la enzima COX-1 se inhibieron de forma irreversible por la aspirina a través de una acetilación selectiva de la COX-1 humano que dura hasta 10 días (es decir, la totalidad de la vida de la plaqueta). La aspirina inactiva irreversiblemente la actividad de COX-1 por difusión a través de la membrana de las plaquetas y la unión al bolsillo catalítico de la enzima en arginina 120 residuos y acetilar el residuo serina 529. La acetilación de la COX-1 en la serina 529 evita que el ácido araquidónico de ganar contacto con tirosina 385, que es el primer paso normal en su ciclooxigenación. Durante la megacariocitopoyesis humana, la COX-1 se realiza durante cada etapa de la maduración de las plaquetas y es no inducible en las plaquetas maduras.²⁰



3.3 EFECTOS ADVERSOS Y SECUNDARIOS

Efectos neurológicos diversos

A dosis altas, el AAS provocan efectos tóxicos en el SNC que incluyen estimulación (que comprenden a veces convulsiones) y después depresión. A veces se observan confusión, mareos, tinnitus, hipoacusia para tonos altos, delirio, psicosis, estupor y coma. Los salicilatos inducen náusea y vómito que son consecuencia de estimulación de los sitios accesibles desde el líquido cefalorraquídeo, tal vez en la zona de estimulación de quimiorreceptores en el bulbo.⁴

Efectos Respiratorios

Contribuyen a graves perturbaciones del equilibrio ácido básico que caracterizan a la intoxicación por este tipo de compuestos, intensifican el consumo de oxígeno y la producción de CO₂, (en particular, en músculos estriado) y dichos efectos son consecuencia del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, inducido por salicilatos; la mayor producción de CO₂ estimula la respiración, profundización de la respiración y leve aceleración de la frecuencia, las concentraciones plasmáticas de 350 µg de salicilato por mililitro casi siempre se acompañan de hiperventilación y si la cifra llega a los 500 µg/ml aparece hiperpnea extraordinaria.⁴



Efectos Gastrointestinales

La aspirina es un ácido irritante para la mucosa gastrointestinal, inhibe las prostaglandinas que preservan la integridad de la mucosa del estómago por inhibición de la secreción ácida provocando secreción mucosa los efectos adversos más comunes son malestar epigástrico, náusea, úlcera, y vómito. La pérdida de sangre gastrointestinal es menor, el sangrado oculto, y la anemia pueden resultar cuando se utiliza con mucha frecuencia.³ La ingestión diaria de 4 a 5 g de aspirina, dosis que produce concentraciones plasmáticas en límites usuales de la terapéutica antiinflamatoria (120 a 350 *microgramos/ml*) hace que en promedio se pierdan de 3 a 8 ml de sangre al día por las heces en comparación con 0.6 ml al día en sujetos no tratados.⁴

Efectos hematológicos

En sujetos sanos la ingestión de aspirina prolonga el tiempo de sangrado. Por ejemplo, una dosis sola de dos tabletas de aspirina (0.65 g) duplica el tiempo medio de sangrado en sujetos normales en un lapso de cuatro a siete días, aun cuando la vida media de la aspirina es de alrededor de 20 minutos en la circulación. El efecto anterior se debe a acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa plaquetaria, ya que las plaquetas son células anucleadas incapaces de regenerar la enzima, y como consecuencia, menor formación de TXA₂ hasta que se producen plaquetas "indemnes" a partir de los megacariocitos, es decir, sin modificaciones.⁴



Efectos en hígado y riñones

Los salicilatos ocasionan como mínimo dos formas de daño hepático; en la primera la hepatotoxicidad depende de la dosis y casi siempre surge a concentraciones plasmáticas superiores a 150µg/ml en forma constante, el principal signo de daño en el hígado es el incremento de las actividades de enzimas hepatocelulares en plasma en promedio 5% de estas personas también tienen hepatomegalia, anorexia, náusea e ictericia.⁴

El consumo de AAS constituye un factor importante de daño hepático y encefalopatía intensa que se observa en el síndrome de reye (se trata de una consecuencia infrecuente, pero a menudo letal, de infección por varicela y otro virus, y en particular el de la influenza).⁴

Los salicilatos causan retención de sodio y agua, y también disminución aguda de la función renal en sujetos en insuficiencia congestiva cardíaca, el consumo de AAS solo durante largo tiempo casi nunca se acompaña de nefrotoxicidad, pero la ingestión duradera y excesiva de mezclas analgésicas que los contienen junto con otros compuestos, como acetaminofén, pueden ocasionar necrosis papilar y nefritis intersticial.⁴

Hipersensibilidad.

Estas reacciones son tres veces más frecuentes en individuos que padecen asma bronquial, pólipos nasales, rinitis, en quienes podría ocasionar una crisis asmática al estimular la respiración.³

La alergia al ácido acetilsalicílico incluye el desarrollo en piel y mucosas de exantema, prurito, urticaria, dermatitis, mucositis, úlceras, edema angioneurítico, lesiones vasculares y erosivas: el paciente puede manifestar disnea y asma, así como hipotensión y choque.⁹



Manifestaciones Orales.

La aspirina produce manifestaciones orales sólo cuando es usada inapropiadamente, un ejemplo es cuando una tableta de aspirina es colocada en contacto directo con la mucosa adyacente al diente adolorido, el contacto prolongado resulta en una lesión blanca corrugada, expuesta, hemorrágica, cauterizada y dolorosa, ya que como es sabido la aspirina quema.³ Si embargo, el uso de aspirina como profiláctico para tromboembolismo, puede originar sangrado gingival espontáneo.⁹

Toxicidad.

La intoxicación por aspirina (salicilismo) se caracteriza por tinnitus, dolor de cabeza, vértigo, confusión mental, lasitud, sudoración, sed, hiperventilación, náusea, vómito, y diarrea, las dosis excesivas pueden resultar en delirium, alucinaciones, convulsiones, alcalosis respiratoria, hepatotoxicidad, coma, y muerte si no es tratada. La dosis letal de aspirina para el adulto es de 20 gr o 67 tabletas.³

3.4 INDICACIONES

- Antipirético
- antiinflamatorio
- antiagregante plaquetario



- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio.
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio.
- Reducción del riesgo de un primer episodio de infarto de miocardio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, p.ej. diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, fumadores, tercera edad.
- Prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares.
- Reducción de riesgo de ataques isquémicos transitorios (TIA) y accidentes cerebrovasculares en pacientes con TIA.
- Reducción de riesgo de morbilidad y muerte en pacientes con angina de pecho estable o inestable.
- Prevención de tromboembolias luego de una cirugía vascular o intervenciones, p.ej. endarterectomía carotídea, shunts arteriovenosos.
- Profilaxis de trombosis venosas profundas y embolias pulmonares luego de inmobilizaciones prolongadas, pe. Luego de cirugías mayores.
- También es útil para artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y fiebre reumática aguda.⁶
- Prevención de trombosis en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y síndromes coronarios agudos.



La aspirina es un aproximadamente de 150 a 200 veces más potente inhibidor de la enzima constitutiva COX-1 de la isoforma inducible COX-2; de nota, la COX-1 es altamente sensible a las dosis bajas de aspirina (40-80 mg al día), la inactivación completa de la COX-1, así como la inhibición máxima de la agregación plaquetaria inducida por colágeno se consigue a 160 mg de aspirina tomada diariamente, las propiedades antitrombóticas de la aspirina son eficaces hasta 320 mg al día; por consiguiente, la aspirina es eficaz al máximo como agente antitrombótico en dosis mucho más bajas que las requeridas para las funciones de anti-inflamatorios y analgésicos.²⁰

3.5 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Mayores de 14 años:

Analgésico y antipirético: 500 mg cada 3 horas, 500 mg cada 8 horas, 500 mg a 1 g cada 6 horas.

Antirreumático: 3.5 a 5.5 g al día en dosis divididas.

Antiagregante plaquetario: 75- 325 mg al día en una sola dosis.

Por vía oral disolver previamente las tabletas en agua. (Presentación efervescente)

Reumatismo, neuralgias, cefalea, estados febriles como gripe: Una tableta cada 4 horas.

Reumatismo articular agudo: 2 a 4 tabletas cada 4 horas.

Dolor consecutivo a extracciones dentarias, dolor por fractura, esguinces: 2 a 4 tabletas cada 4 horas.



Niños mayores de 6 años: 1 tableta 2 ó 3 veces al día.

Niños de 1 a 3 años: 1 tableta 2 ó 3 veces al día.

Niños de 3 a 6 años: 2 tabletas 2 ó 3 veces al día.^{1, 3}

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Los síntomas son aquellos de la intoxicación por salicilatos, en dosis moderadas éstos pueden ser: respiración rápida y profusa, náuseas, vómito, vértigo, tinnitus, bochornos, sudación profusa, sed y taquicardia.

En casos graves puede existir fiebre, hemorragia, excitación, confusión, convulsiones o coma, así como insuficiencia respiratoria, algunos pacientes adultos pueden experimentar tinnitus con niveles plasmáticos menores de 30 mg/100 ml.

Tratamiento: Lavado gástrico o inducir emesis, líquidos como solución salina para reemplazar la pérdida de sodio, si el paciente no es capaz de retener líquidos inicie la infusión de solución salina o bicarbonato de sodio, dependiendo del resultado de electrolitos y el pH.

El bicarbonato de sodio aumentará la excreción renal de salicilato, la excitación grave o convulsiones se tratarán con barbitúricos, en casos graves debe ser considerada la diálisis.^{1, 3}



3.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs, datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas de aspirina sobre la agregación plaquetaria, cuando se administran de forma concomitante.¹⁰
- Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.
- Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.
- Inhibidores selectivos de la re-captación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.
- Anticoagulantes orales: la administración simultánea del ácido acetilsalicílico con anticoagulantes como heparina y warfarina aumenta el



riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas; debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia, las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica, si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).¹⁰

- Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal, la administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente, además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.¹⁰
- Otros antihipertensivo (β -bloqueantes): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.



- Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.¹⁰
- Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
- Interferón a: el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del Interferón-a.
- Alcohol: la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.
- Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos, no se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs, las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.
- Metotrexato: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad, por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.



También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada, en casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.¹⁰

- Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfipirazona) además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.
- Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
- Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos, no se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.
- Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
- Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático, se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.



- Ácido valproico: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.
- Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.¹⁰

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

Ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre:
 - Aumento biológico de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatininfosfokinasa (CPK), creatinina, digoxina, tiroxina libre (T₄), globulina de unión de la tiroxina (TBG), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico.
 - Reducción biológica de T₄ libre, hormona estimuladora del tiroides (TSH), hormona liberadora de tirotrópina (TSH-RH), T₃ libre, glucosa, fenitoína, triglicéridos, ácido úrico, aclaramiento de creatinina.
 - Aumento por interferencia analítica de glucosa, paracetamol y proteínas totales.
 - Reducción por interferencia analítica de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, CPK, LDH y proteínas totales.



- Orina:

- Reducción biológica de estriol.
- Reducción por interferencia analítica de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3- metoxi- mandélico, estrógenos totales y glucosa.¹⁰

La aspirina desplaza cierto número de fármacos de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas, estos incluyen, fenitoína, tiopental. En dosis amplias (mayores de 2g/día potencializan el efecto hipoglucemiantes de la insulina y de los fármacos hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas, tolbutamida, cloropropamida; Incrementa la fracción libre circulante del metotrexato.¹¹

La administración concomitante de aspirina disminuye los valores de indometacina, naproxeno y fenoprofeno, cuando menos en parte, al desplazarlos de las proteínas plasmáticas.⁴ También compite por los sitios de unión con las hormonas, tiroxina y triyodotironina, el alcohol sensibiliza la mucosa gastrointestinal a la aspirina aumentando la hemorragia gastrointestinal.

La aspirina no debe darse con agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid) ya que disminuye la excreción de urato. La aspirina desplaza la warfarina de sodio cristalino (Coumadin) incrementando la actividad de este fármaco. El problema de la warfarina se agrava porque casi todos los antiinflamatorios no esteroides alteran la función plaquetaria normal.³

Los corticoesteroides reducen la concentración plasmática de la aspirina y aumenta el riesgo de úlcera péptica, la aspirina reduce la actividad



farmacológica de diuréticos como la espirinolactona; compite con la penicilina G por la secreción tubular renal aumentando su concentración. Su administración simultánea con antiácidos disminuye la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico incrementa la toxicidad de la tetraciclinas.³



CAPÍTULO IV

“PLAQUETAS”

4.1 CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LAS PLAQUETAS

La función de las plaquetas en los procesos de aterogénesis y trombogénesis arterial, las ha convertido en interés de todos los especialistas relacionados con el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades aterotrombóticas.

Los conocimientos alcanzados acerca de las características estructurales y funcionales de las plaquetas, han permitido una mejor comprensión de los mecanismos de trombogénesis y del mecanismo de acción de un fármaco antiagregante plaquetario tan antiguo como la aspirina, así como el desarrollo de nuevos fármacos antiagregantes plaquetarios.

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados, que se producen como consecuencia de la ruptura de los megacariocitos de la médula ósea, las cuáles son células extraordinariamente grandes (2-4 μ m de diámetro), con un núcleo altamente poliploide y un citoplasma subdividido por capas de membranas onduladas.⁵

Se forman a partir de vesículas que se desprenden en grandes cantidades de las membranas externas de los megacariocitos, circulan en la sangre en forma de disco biconvexo (discocitos) de aproximadamente 2-4 μ m de diámetro, 4 – 7 μ m³ de volumen y 10 pg de peso, poseen carga eléctrica negativa en su superficie, su concentración normal en la sangre es de 150 a 350 x 10⁶/mL y su tiempo de vida media en sangre es de 7 a 10 días. Junto



a los eritrocitos y leucocitos constituyen los elementos formes de la sangre, poseen algunos elementos comunes a otras células y otros que las distinguen y caracterizan.⁵

MEMBRANA EXTERNA

Su composición constituye una bicapa lipoproteica con glicoproteínas que funcionan como receptores de los agonistas fisiológicos de las plaquetas (ADP, TXA₂, trombina), proteínas adhesivas (fibrinógeno, fibronectina, laminina, trombospondina, vitronectina, factor de von Willebrand [vWF]) y paralogos fibrosos como el colágeno, además, posee enzimas importantes para el funcionamiento celular y fosfolípidos, es responsable de la interacción de la célula con el medio circundante a través de receptores entre las que figuran las integrinas las cuales se caracterizan por enlazarse a proteínas, que tienen la secuencia arginina-glicina-aspartato (RGD): fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, factor de von Willebrand, colágeno. Las integrinas más estudiadas han sido GPIIb/IIIa y la GPIb/IX.

La GPIIb/IIIa ocupa una gran proporción de la superficie plaquetaria (15 % de la proteína total de la membrana y 3 % de la célula), hay de 3 a 8 réplicas en la plaqueta en reposo, es un heterodímero de 228 kDa, dependiente de calcio, cuyas subunidades a y b son codificadas por genes diferentes.⁷

La mayor proporción de esta glicoproteína es extracelular y dispone de 2 segmentos transmembrana y 2 cortos segmentos citoplasmáticos formados por los extremos C terminales, en la plaqueta en reposo se halla en forma de monómero, ya que la asociación de las subunidades requiere calcio extracelular, que se enlaza a la subunidad IIb.



La GP Ib/IX es un heterodímero formado por la asociación de las GP Ib y IX, la GPIb consta de una cadena a y una b enlazadas por puentes disulfuro, tiene regiones extracelulares (40 nm), que garantizan la interacción con los ligandos (vWF y trombina), submembrana y citoplasmáticos, que actúan como anclaje del complejo a la célula, esta glicoproteína es rica en leucina.⁵

Después de la GPIIb/IIIa, es la mayoritaria en la membrana plaquetaria (1 – 3 x 10⁴ moléculas/plaqueta), las subunidades GP1 a y b y la GPIX son codificadas por genes diferentes, localizados en cromosomas diferentes, la región extracelular posee los dominios de identificación de la trombina y el vWF, las diferentes porciones de este complejo tienen una función: la región extracelular facilita el acceso al subendotelio y la interacción con trombina y vWF; la región intracitoplasmática, une los dominios funcionales extraplaquetarios con el citoesqueleto de actina; la región transmembrana actúa como anclaje de la glicoproteína en la membrana plaquetaria.⁵

CITOPLASMA

Contiene partículas de glucógeno diseminadas o aglomeradas que constituyen la fuente energética de esta célula en forma similar a las células musculares, contiene ribosomas en muy pocas cantidades, fundamentalmente en las células jóvenes, lo que concuerda con la casi nula actividad de síntesis proteica, soporta además, los microtúbulos que aparecen en forma de circunferencia, ubicados de manera concéntrica y que mantienen la forma discoide de la célula y garantizan su resistencia a la deformación.⁵



CITOESQUELETO

Es un gel visco elástico que contiene filamentos de actina entrecruzados, conectados a la GPIb por proteínas enlazantes de actina, tiene como funciones:

- a) la regulación de las propiedades de la membrana, tales como sus contornos y estabilidad, junto a los microtúbulos propicia el mantenimiento de la forma de la plaqueta en reposo
- b) mediación de la distribución lateral de las glicoproteínas receptoras en la membrana
- c) constituyen una barrera para la exocitosis, su alteración puede llevar a la fragmentación del citoplasma formando micropartículas.⁵

GEL CONTRACTIL

Está formado por largos filamentos de actina enrejados, conectados con el citoesqueleto submembranoso y miosina que se encuentra en forma no polimérica en la célula en reposo, constituye el cuerpo de los organelos celulares, los cuales se desplazan hacia el centro de la célula a consecuencia de la contracción del gel.

SISTEMA TUBULAR DENSO

Es un sistema de membranas que aparece en la vecindad de los microtúbulos y rodea los organelos, con apariencia y funciones similares a las del retículo endoplásmico liso de otras células, regula la activación plaquetaria mediante el secuestro o liberación de calcio, de forma similar a los túbulos del músculo esquelético y por un mecanismo más rápido que el



de las mitocondrias, también posee ATPasas, enzimas del metabolismo del ácido araquidónico y adenilato ciclasa.⁵

Las plaquetas poseen organelos inespecíficos, como mitocondrias, lisosomas y peroxisomas, que tienen características y funciones similares a los de otras células pero, además portan organelos específicos, que son los gránulos alfa y los gránulos densos.⁵

GRÁNULOS ALFA

Son organelos esféricos de 140 a 400 nm en diámetro, ricos en macromoléculas con una porción de alta densidad en electrones, constituyen un 15 % del volumen total de las células, sus membranas contienen GPIIb/IIIa, pequeñas cantidades de GPIb, GPIX y P selectina. Tienen una importante participación en el funcionamiento celular, al propiciar la interacción entre plaquetas, de ahí que la cantidad de gránulos a (como promedio 35-40) determina el valor funcional de la célula. También participan en la interacción con otras células a través de la liberación de su contenido.⁵

GRÁNULOS DENSOS

Se caracterizan por su alta densidad electrónica, que le confieren el elevado contenido en calcio (50 % del total, en una concentración 2 mol/L) y fósforo inorgánico.⁵



4.2 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas se caracterizan por un consumo muy extenso de oxígeno, es 6 veces más rápido que en las células musculares en reposo, la fuente de energía es la glucosa que se obtiene a partir del glucógeno y la vía fundamental es la glicolisis anaerobia, que convierte la glucosa en lactato e iones de hidrógeno, los cuales son captados por el acetato, que entra a las mitocondrias para su oxidación en el ciclo del ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs), lo que propicia la síntesis de ATP por la fosforilación oxidativa y la estabilización del pH celular, incorporan a su interior (por un mecanismo independiente de energía) fragmentos de membrana que contienen GPIIb/IIIa y también fibrinógeno y (por un mecanismo dependiente de energía), fragmentos de membrana que contienen GPIb, esto permite la regeneración de los receptores de membrana.⁵

Estas células concentran la mayoría de la serotonina de la sangre, la cual toman unida a calcio mediante transporte activo, también toman del plasma ligandos como fibrinógeno, colágeno, fibronectina y aminas biógenas.

ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

La participación de las plaquetas en los procesos de hemostasia y trombosis, depende de la ocurrencia de 3 eventos: el enlace plaqueta - superficie o adhesión plaquetaria; el cambio de forma y el enlace plaqueta-plaqueta o agregación plaquetaria.

ADHESIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas son capaces de adherirse a superficies artificiales sobre las cuales se expanden, utilizan como ligando al fibrinógeno, a través de su unión a GPIIb/ IIIa; también se adhieren al colágeno (fundamentalmente de



los tipos I y III), vWF, fibronectina, laminina. En condiciones de bajo flujo sanguíneo, este evento es mediado por la interacción vWF-GPIb, pero en condiciones de alto flujo también se requiere la participación de GPIIb/IIIa, se forman enlaces firmes que dependen de la estructura fibrilar del colágeno y de la cantidad de subunidades RGD.⁵

La adhesión plaquetaria al colágeno requiere de la interacción del colágeno con vWF del plasma, GPIb, GPIIIa de la membrana plaquetaria que durante la formación del coágulo establecen enlaces plaqueta-fibrina.

Se produce la internalización de las mallas de fibrina o de colágeno, que son rodeados de microfilamentos.

CAMBIO DE FORMA

La primera manifestación física de la activación plaquetaria es el cambio de forma de discocito a esferocito, que se acompaña de un incremento en la superficie desde 8 mm² (en la plaqueta en reposo) a 13 mm², (en la plaqueta activada), disminuye la longitud del subesqueleto submembrana cuya evaginación aporta membranas para este proceso, se produce la redistribución de los microtúbulos, lo que le confiere la característica de deformabilidad celular y la posibilidad de emitir pseudópodos. Los microtúbulos que están en estrecho contacto con el gel contráctil, se trasladan hacia el centro de la célula.

Se procede a la desintegración del citoesqueleto y se restituye a partir de la internalización de fragmentos de la membrana externa, es un proceso independiente de calcio (cuando el estímulo es el ADP) y dependiente de energía.⁵



AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Estímulos fisiológicos para la activación plaquetaria son la trombina, el colágeno, el ADP, la epinefrina, el tromboxano A₂ (TXA₂). Los eventos posteriores tienen elementos comunes y otros que lo diferencian, por ejemplo, ocurren como resultado de la estimulación de receptores específicos, en el caso de la trombina, el ADP y el TXA₂, se trata de receptores acoplados a proteínas enlazantes de nucleótidos de guanina (proteínas G), el de trombina es una glicoproteína con 7 dominios transmembrana, de la cual hay de 1 500 a 2 000 copias que se desensibilizan rápidamente al producirse la activación las cuales no son recuperables.⁵

El receptor del ADP es purinérgico, él se caracteriza por responder con activación frente al ADP y con inhibición frente al ATP.

Su estructura no ha sido identificada y por mucho tiempo se ha denominado farmacológicamente como receptor P₂T. Sin embargo, algunas evidencias experimentales recientes, sugieren que se trata de 3 receptores, uno P₂_{Y1}, igual al que media la vasodilatación y que es causante del aumento del calcio citoplasmático, el cambio de forma y la agregación plaquetaria, otro P₂_{Y1 cyc}, que media la inhibición de la adenilciclase y uno P₂X₁ (no acoplado a proteína G) con una menor significación.

Con respecto a la trombina, el colágeno y el TXA₂, se ha demostrado la ocurrencia de activación de la fosfolipasa C, que da lugar a la formación de 1, 4, 5 trifosfato de inositol (que libera calcio del sistema tubular denso y activa una miosina quinasa) y 1,2 diacilglicerol (que activa la proteína quinasa C, que desencadena una serie de fosforilaciones de proteínas que parecen importantes para el proceso de agregación plaquetaria). En el caso del



TXA₂ se cree que también hay entrada a la célula del calcio extracelular a través de una intensificación del intercambio Na⁺/H⁺ de lo cual depende más de la mitad del incremento del calcio citoplasmático.

Se desconocen los mecanismos bioquímicos que llevan a la activación de la GPIIb/IIIa y el enlace del fibrinógeno, pero hay evidencias de que este último es independiente del calcio.⁵

La activación plaquetaria por agentes como trombina, colágeno, ADP y epinefrina, puede conducir a la activación de la fosfolipasa A₂ citoplasmática, que requiere concentraciones fisiológicas de calcio para activarse, la cual cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana y da lugar al ácido araquidónico que se metaboliza preferencialmente por la vía de la TXA₂ sintetasa para dar lugar al TXA₂, producto inestable (sólo 5 seg dura su actividad) cuyos precursores, los endoperóxidos cíclicos, son también capaces de activar el receptor.

De esta manera el TXA₂ constituye un amplificador de la señal de activación plaquetaria, después de un estímulo fuerte los gránulos alfa y densos se alargan y emiten pseudópodos, se aproximan a la membrana plasmática (lo que es posible debido a la disolución del sistema canalicular

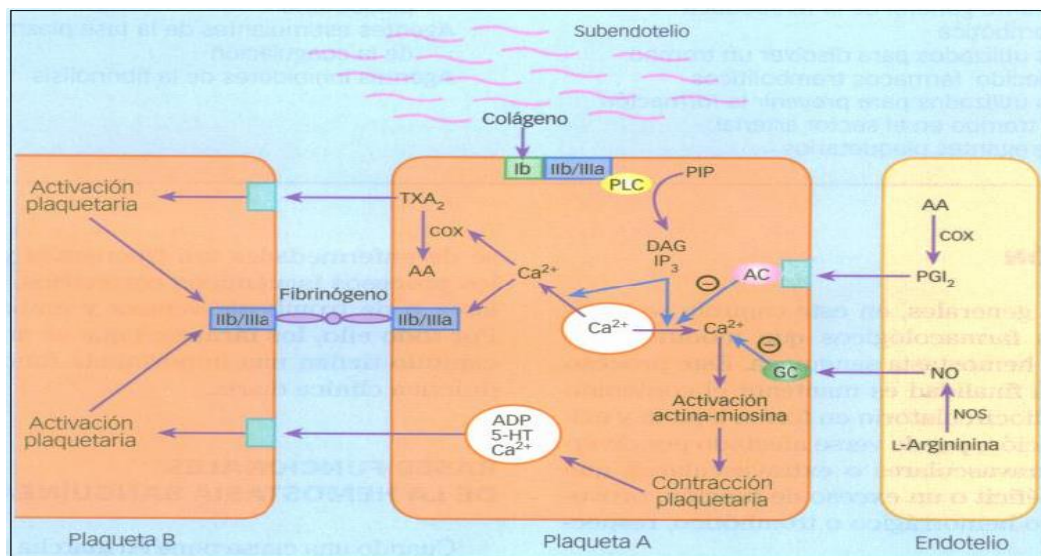


Fig. 8 Esquema de la función plaquetaria FUENTE: ²



abierto), se funden con la membrana, aumentan de volumen debido a la entrada de agua y esto propicia la liberación de su contenido al medio exterior, lo que se denomina secreción. Un elemento que distingue a los agentes inductores de agregación plaquetaria es el peso relativo que tienen la síntesis de TXA₂ y la secreción en el resultado final, por ejemplo, la agregación inducida por trombina, es resultado fundamentalmente de la señal dada por la activación de su receptor, ya que no es afectada por la inhibición de la síntesis del TXA₂ por aspirina. El ADP produce una primera fase de agregación reversible, de aproximadamente 30 segundos de duración y que es consecuencia de la señal de activación del receptor, a lo que sigue una segunda fase irreversible y que depende de la síntesis de TXA₂; el TXA₂ parece requerir de la liberación de ADP⁵⁻²¹

4.3 REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA ADHESIÓN/AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas circulantes se encuentran en una interacción dinámica con los componentes del plasma, los demás elementos formes de la sangre y con el endotelio vascular a través de las glicoproteínas de las membranas plaquetarias y de diferentes mediadores químicos. Los eritrocitos, que viajan por la parte central de la corriente sanguínea, desplazan a las plaquetas hacia las cercanías de la pared del vaso, lo que puede dar lugar a enlaces reversibles. La adhesión plaquetaria sólo será efectiva cuando se produzcan enlaces irreversibles; la célula endotelial libera mediadores químicos que impiden que ocurra la adhesión plaquetaria a un endotelio sano.⁵

Estos mediadores son la prostaciclina (PGI₂), principal metabolito del ácido araquidónico en la célula endotelial y el óxido nítrico (NO), producto del



metabolismo de los aminoácidos. La PGI₂ estimula la adenilciclase en la plaqueta y aumenta los niveles intracelulares de AMPc, mientras el NO estimula la síntesis de GMPc, que es el más potente inhibidor de la hidrólisis del AMPc, ambos inhiben la adhesión plaquetaria y además, estimulan la reducción del calcio libre intracelular así modulan la agregación plaquetaria.

Entre los mecanismos que favorecen la adhesión/agregación están la liberación de ADP de los eritrocitos, que se lisan; la liberación del factor activante de plaquetas (potente estimulante de la agregación plaquetaria cuya función fisiológica en el humano no se ha determinado) y TXA₂ de los leucocitos activados, la exposición de P selectina en las membranas de células endoteliales y plaquetas, que media la interacción intercelular a través del reconocimiento de estructuras hidrocarbonadas ricas en ácido siálico y fucosa; otro elemento influyente es el “shear stress” del flujo sanguíneo, que induce agregación plaquetaria a través del enlace del vWF con la GPIb y con una fuerte participación del ADP liberado.⁵

El estímulo para la participación de las plaquetas en los procesos de hemostasis y trombosis es la lesión del endotelio vascular, considerado como tal el daño físico con exposición de la membrana basal rica en colágeno o la disfunción endotelial con desbalance de la producción de mediadores anti y proagregantes.

Cuando las plaquetas se adhieren al endotelio atraen más plaquetas P selectina positivas, se reclutan y activan a los leucocitos, los cuales se unen irreversiblemente a la superficie plaquetaria por medio de la molécula de adhesión ICAM-2. La activación del receptor para el fibrinógeno soluble y la participación de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria como cofactores para la cascada de reacciones enzimáticas de la coagulación favorecen la formación del trombo arterial.



Por otra parte algunos componentes de los gránulos plaquetarios, que se liberan durante la activación, influyen sobre otras células, uno de ellos es el factor de crecimiento derivado de la plaqueta (PDGF), que estimula la proliferación celular y juega un papel importante en la cicatrización de heridas y al parecer también en el proceso de aterogénesis: el TXA2 y la 5HT, que son potentes vasoconstrictores y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que tiene acción antifibrinolítica.⁵

CONSIDERACIONES FINALES

A partir del análisis global de la composición de las plaquetas y los elementos que rigen su funcionamiento queda claro que se trata de una célula compleja y sujeta a la influencia de una gran diversidad de factores. Es evidente la importancia de inhibir la activación plaquetaria para prevenir la trombosis arterial, así como el significado práctico que pudieran tener los estudios de función plaquetaria para el diagnóstico de estados pretrombóticos, lo cual es reforzado por el incremento de la reactividad plaquetaria que ocurre en las horas del día en que son más frecuentes el infarto del miocardio y la muerte súbita cardíaca.

Saltan a la vista la GPIIb/IIIa, el ADP y el TXA2 como principales blancos para la modulación de la reactividad plaquetaria, conocimiento que ha tenido una gran trascendencia para el desarrollo de fármacos antitrombóticos.⁵⁻²¹



CAPÍTULO V

“HEMOSTASIA”

5.1 GENERALIDADES

Este proceso fisiológico, cuya finalidad es mantener el contenido del aparato cardiocirculatorio en forma líquida y evitar su extravasación, puede verse afectado por diversos factores intravasculares o extravasculares, que produzcan un déficit o un exceso de función, provocando un cuadro hemorrágico o trombótico, respectivamente.¹²

La trombosis constituye la base de enfermedades tan frecuentes y graves como los procesos isquémicos coronarios, cerebrovasculares o de trombosis venosa y embolia pulmonar.¹²

Es conveniente tomar en consideración los factores que inciden en la coagulación y las posibles fallas de éstos que pueden acarrear los problemas mayores, cada vez que se deba realizar un procedimiento quirúrgico.

La hemostasia se divide en dos fases.¹³

La primaria es el cierre inmediato de la lesión vascular por vasoconstricción y activación plaquetaria sin que se forme fibrina. Esta hemostasia es mínima ya que la hemorragia puede reactivarse si el coágulo plaquetario no se refuerza.¹²

La segunda fase es reforzar el coágulo plaquetario mediante la formación de una red de fibrina; a este fenómeno se le conoce como hemostasia secundaria y su función es mantener más tiempo el coágulo.¹²



Un vaso al ser dañado, el sistema de coagulación reacciona y mantiene la integridad vascular para preservar la vida, al limitar la hemorragia mediante la formación del coágulo; los mecanismos al terminar la reparación tisular igualmente se encargan de eliminar el coágulo.¹²

En condiciones normales, mantiene permanentemente la sangre líquida, condición necesaria para la vida, interviene en la inflamación, metástasis, regulación de la presión arterial y aterogénesis. Está formado por los subsistemas hemostasia, fibrinólisis y regulación natural, los cuales funcionan armónicamente, también son de gran importancia las funciones del vaso sanguíneo (pared vascular, endotelio y flujo sanguíneo) y las células hemáticas circulantes; normalmente el sistema está en reposo pero se activa rápidamente ante una lesión.¹²

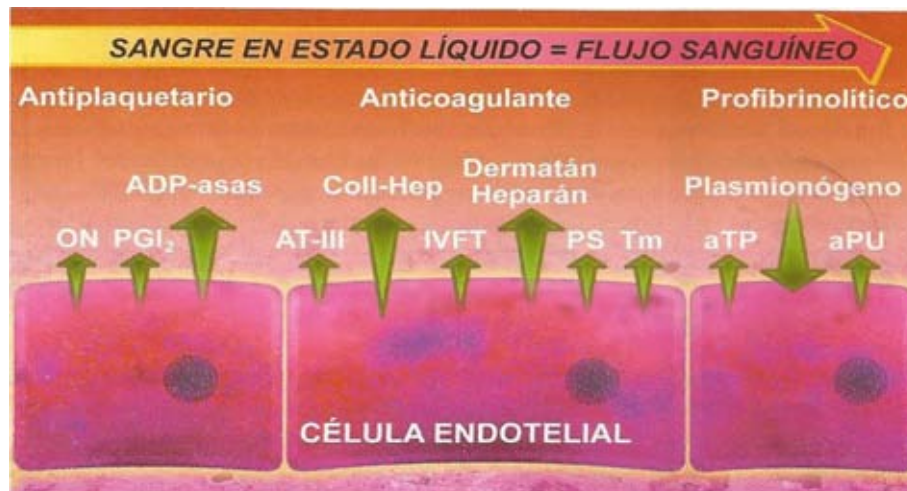


Fig. 9 Flujo sanguíneo Fuente:¹²



5.1.2 PARED VASCULAR

La vasoconstricción es importante; las arterias y venas tienen una capa de músculo liso que se contrae al dañarse el vaso con la finalidad de reducir el flujo sanguíneo en la zona dañada y facilitar las fases hemostáticas siguientes.¹²

Se desconoce el mecanismo de vasoconstricción, pero se especula que sustancias como la serotonina plaquetaria se liberan en el sitio del daño, además cuando las plaquetas se activan secretan Tromboxano A₂ (TxA₂), vasoconstrictor muy potente, el endotelio produce vasoconstrictores como la endotelina, en la activación de la fase fluida se produce bradicinina, metabolito del Cininógeno de Alto Peso Molecular (CAPM) que incrementa la permeabilidad vascular; finalmente un péptido del fibrógeno, el fibrinopéptido B, también induce contracción del músculo liso.¹²



Fig. 10 Fases de la Hemostasia Fuente:¹²



5.1.3 EL ENDOTELIO

Controla el tono vascular y activa a las plaquetas, la fase fluida y la fibrinólisis; ante una lesión vascular el endotelio se activa y cambia su patrón anticoagulante por uno procoagulante produciendo factores hemostáticos: ¹²

- Factor Von Willebrand (FvW).
- El IaTP-1 (inhibidor del aTP tipo 1).
- Factor V.
- Permite que se adhieran a él plaquetas y factores IX, IXa y X
- Estimula la agregación plaquetaria y aparece el factor Tisular (FT) el cual inicia la generación de Trombina.
- En presencia de Trombina, produce activadores de plaquetas y leucocitos que atraen y fijan estas células a la lesión vascular.
- El patrón procoagulante es estimulado por citocinas inflamatorias.
- Endotoxina, interleucina 1 (IL-1) o el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) aumentan el Factor Tisular (FT) y el IaTP-1 y disminuyen la trombomodulina (Tm).



5.1.4 FLUJO SANGUÍNEO

Normalmente en todo momento se están activando plaquetas y factores en la circulación, el flujo sanguíneo se encarga de despejar la circulación de estos componentes impidiendo que se acumulen; sin embargo, en caso de una lesión el flujo sanguíneo facilita el transporte de plaquetas y factores hemostáticos al sitio de la agresión.¹²

La sangre está compuesta por diferentes constituyentes que tienen diferentes densidades y que se mueven a diferente velocidad. En el centro corren los eritrocitos y leucocitos (más pesados, más rápidos) las plaquetas y el plasma (más ligeros, más lentos) son empujados hacia la periferia, la diferencia de velocidades entre estas dos capas de flujo permite el frote entre ellas y se crea la fuerza de rozamiento, cuando las plaquetas son expuestas a rozamientos anormalmente altos se agregan espontáneamente.¹²



Fig. 11 Flujo Sanguíneo Fuente: ¹²



5.1.5 CÉLULAS HEMÁTICAS CIRCULANTES

Eritrocitos y Leucocitos también intervienen en la hemostasia primaria liberando adenosín difosfato (ADP) y mejoran la adhesión plaquetaria al empujarlas a la periferia, también forman parte del coágulo debido a que las plaquetas activadas los atraen y fijan.

Los eritrocitos aumentan la reactividad plaquetaria mientras que los neutrófilos la inhiben, efecto que modula el tamaño del coágulo. La membrana de los monocitos puede iniciar y amplificar la hemostasia expresando tromboplastina tisular y ensamblar las reacciones hemostáticas.

12

5.2 FASE FLUIDA DE LA HEMOSTASIA

La vasoconstricción y la formación del coágulo plaquetario son importantes pero requieren de una red de fibrina insoluble que se forma en esta fase mediante una serie de reacciones bioquímicas o cascadas entre los factores de coagulación.

La mayoría de los factores se sintetizan en el hígado y se secretan en la sangre, aunque también hay factores extravasculares en concentraciones mínimas.

Los factores circulan como zimógenos, excepto los factores I, II, III y IV. Los zimógenos son proteínas inactivas precursoras de una enzima que requiere ser activada para transformarse en su forma catalítica.

La coagulación plasmática consiste en una cascada de fenómenos en los cuales las proteasas inactivas se transforman sucesivamente en sus formas activas por medio de proteasas que, a su vez, se han activado previamente;



asimismo las plaquetas desempeñan un papel fundamental en este proceso.¹²

La hipoxia, un traumatismo vascular o un proceso inflamatorio estimulan a los monocitos a que liberen su contenido en factor tisular, un compuesto fundamental para iniciar el proceso de la coagulación plasmática, el factor tisular forma un complejo con el factor VIIa y este facilita la activación de los factores X y IX, siendo este último un estimulante de la activación del primero.

La participación de los factores VIIIa y Va, el ion calcio y fosfolípidos de la membrana plaquetaria estimulan la activación de la trombina, la cual es un potente activador del funcionalismo plaquetario, incrementando de esta forma aun más, el proceso de la coagulación. La formación de fibrina a partir del fibrinógeno, mediante la participación de la trombina, constituye el punto clave de la formación de un coágulo plasmático.

La finalidad de la fase fluida es la conversión de una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en otra insoluble, la fibrina. Esta conversión es catalizada por la trombina, que deriva del zimógeno denominado Protrombina o FII.¹²

La formación de trombina se realiza mediante dos secuencias de reacciones o cascadas: La vía extrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos, ya que el único factor que se encuentra fuera de la circulación (extrínseco) es la tromboplastina tisular FT; La vía intrínseca se inicia con el contacto del factor XII con superficies extrañas en la pared vascular. La diferencia de ambas vías es la manera de activar al factor X, ya que luego de activarlo ambas comparten una vía común para activar a la protrombina FII.



Las cascadas amplifican el pequeño estímulo inicial para generar trombina y muchas de estas reacciones proceden sólo en presencia de membranas activadas de las plaquetas, leucocitos o células musculares lisas, esto es importante porque se limita la hemostasia al sitio de daño vascular.¹²

Para la formación de fibrina se requiere del fibrinógeno, que es una proteína formada por dos pares de tres cadenas polipeptídicas no idénticas llamadas $A\alpha$, $B\beta$ (unidas por puentes disulfuro).

El fibrinógeno se convierte en fibrina en tres etapas:

Primero se liberan dos fibrinopéptidos A (FPA), de las cadenas α y dos fibrinopéptidos B (FPB), de las cadenas β por efecto de la trombina, el fibrinógeno sin fibrinopéptidos se llama monómero de fibrina y tiene sus sitios de polimerización expuestos.¹²

La segunda etapa es la polimerización de los monómeros que se agregan espontáneamente formando fibrillas inmaduras de fibrina.

En la tercera etapa se forman polímeros resistentes, paso que requiere del factor XIII y el calcio. En este momento, la segunda función de la trombina es activar al factor XIII. El factor XIIIa entrecruza covalentemente los polímeros de fibrina estabilizando la malla, también refuerza la red incorporándole fibronectina, α_2 - antiplasmina (inhibidor de la plasmina aumentando la resistencia del coágulo a la fibrinólisis), α_2 microglobulina y colágeno.

El factor II se convierte en trombina, es un factor K- dependiente, los factores K-dependientes tienen de 10 a 12 residuos (γ - carboxiglutámicos Gla). Los Gla se unen al calcio, que a su vez funciona como puente entre los factores y los fosfolípidos para unir los factores a la membrana celular,



los factores sin Gla por deficiencia de vitamina K son hemostáticamente inútiles.¹²

La biosíntesis de los factores K-dependientes ocurre en dos fases:

Primero se sintetiza un polipéptido en los hepatocitos sin requerir de vitamina K, después mediante una carboxilasa un segundo grupo carboxil se inserta en los ácidos glutámicos del polipéptido; la vitamina K es el cofactor de esta reacción. La vitamina K se metaboliza a epoxi-vitamina K, pero vuelve a reutilizarse por efecto de la enzima epoxi-vitamina K-reductasa.¹²

El factor Xa convierte al factor II en trombina, este efecto se acelera 300 000 veces en presencia del Factor Va, fosfolípidos y calcio, debido a que los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares activadas permiten que, en presencia de calcio se les unan los Gla de los factores II, Va, y Xa. El complejo Fosfolípidos-FVa- FXa-Calcio se denomina complejo Protrombinasa (activa al FII), además el factor FXa unido al FVa y fosfolípidos queda protegido de la AT-III.

El Factor V es similar al Factor VIII, son inestables, los activa la trombina; al Factor V, también lo activa el Factor Xa, son cofactores y los inactiva la PCa. El factor Va acelera la activación del Factor II en tres puntos:

- Induce cambios conformacionales en el Factor II.
- Incrementa la unión del Factor Xa a fosfolípidos.
- Promueve la formación del complejo FII-Xa.



Con lo anterior se resumen las funciones de la trombina:

- Produce fibrina del fibrinógeno.
- Activa a los factores XII, V, VIII, XI, PC.
- Capaz de autoactivarse.
- Activa y agrega plaquetas.
- Induce quimiotaxis.
- Estimula al endotelio para producir y secretar PGI₂, FvW e laTP-1.
- Induce mitogénesis de fibroblastos y macrófagos, modulando las reacciones inflamatorias de la lesión vascular.¹²

Activación de los factores X y IX por vía extrínseca

La vía extrínseca inicia la fase fluida de la coagulación y la vía intrínseca mantiene y amplifica la formación de fibrina. La hemostasia comienza al activarse la vía extrínseca cuando el Factor Tisular (FT) que se encuentra en el subendotelio o en las células no vasculares hace contacto con la sangre uniéndose al Factor VII y convirtiéndolo en Factor VIIa y formando el complejo FT-VIIa. Este complejo activa a los Factores X, IX que generan trombina a partir del Factor II.

El Factor Tisular sólo es cofactor-receptor para el Factor VII. El Factor VII es una proteína K-dependiente, primera en desaparecer del plasma ante una



deficiencia de esta vitamina y requiere de G_{1a} para unirse al Factor Tisular (FT).

El Factor X es un factor importante ya que en él convergen la vía extrínseca y la intrínseca, la activación de este factor también puede ocurrir indirectamente por medio del Factor IXa, cuando hay una concentración baja del FT, la activación del Factor X disminuye sólo si el plasma es deficiente en Factor VIII o Factor IX.¹²

El complejo FT-FVII es inactivado por el Inhibidor de la vía del Factor Tisular (IVFT), el cual se une primero al Factor Xa y luego al complejo FT-FVIIa con lo que se establece un mecanismo de regulación negativa de la vía extrínseca. El IVFT limita la generación de trombina extrínseca sin interferir con la generación intrínseca de FXa por medio de FIXa. Al quedar limitada esta vía se hace insuficiente para sostener la hemostasia por lo que la activación intrínseca del FX es indispensable para la persistencia hemostática.¹²

Activación de los Factores XI XII y IX por vía intrínseca

Esta vía se inicia al contacto de la sangre con células no hemáticas o con superficies extrañas al vaso; las superficies que activan esta vía tienen carga eléctrica negativa. Algunos activadores biológicos son: los lípidos, el colesterol o la heparina entre otros.

La fase de contacto es una compleja serie de interacciones entre cuatro proteínas plasmáticas: FXI, FXII, PK y CAPM, que termina en la conversión del Factor XI en Factor XIa. Éste genera Factor IXa, el cual, en presencia de calcio, fosfolípidos y el FVIIIa, convierten al Factor X en Factor Xa. La trombina también puede activar al factor XI.



El Factor XII y la PK circulan en el complejo plasmático con el CAPM, mientras que el Factor XI lo hace aisladamente. El Factor XII y la PK se unen a la superficie por medio del CAPM.

El Factor XII en la superficie se convierte en Factor XIIa y éste activa a la PK generándose calicreína que activa más Factor XII.

Las proteínas reguladoras de la fase de contacto incluyen a la α 1-antitripsina (principal inhibidor del Factor XIa), al inhibidor del componente C1 del complemento (principal inhibidor del Factor XIIa) y a la α 2-macroglobulina (inhiben 100% a la calicreína formada).¹²

Activación del Factor IX

Se activa por ambas vías de la fase fluida, sin embargo, la vía extrínseca parece más importante biológicamente, el Factor IXa convierte al Factor X en Factor Xa en presencia del Factor VIIIa, fosfolípidos y calcio, fisiológicamente la plaqueta activada provee los fosfolípidos necesarios para ensamblar este complejo, el Factor VIIIa funciona como cofactor, para integrarse al complejo, el Factor VIII debe de ser activado por trombina, este complejo acelera la generación de Factor Xa miles de veces.

Factor VIII y el FvW

El Factor VIII o Factor VIII:C circula en el plasma junto con el FvW en concentraciones bajas. El FVIII es una proteína parecida al FV y su función es acelerar la actividad del Factor IXa sobre el FX. La activación del factor



VIII depende de que la trombina no se separe del FvW y la convierta en FVIIIa. La inhibición de este factor depende de la PCa.

El FvW funciona en la hemostasia primaria permitiendo la adhesión plaquetaria al subendotelio. En la sangre transporta y estabiliza al Factor VIII.

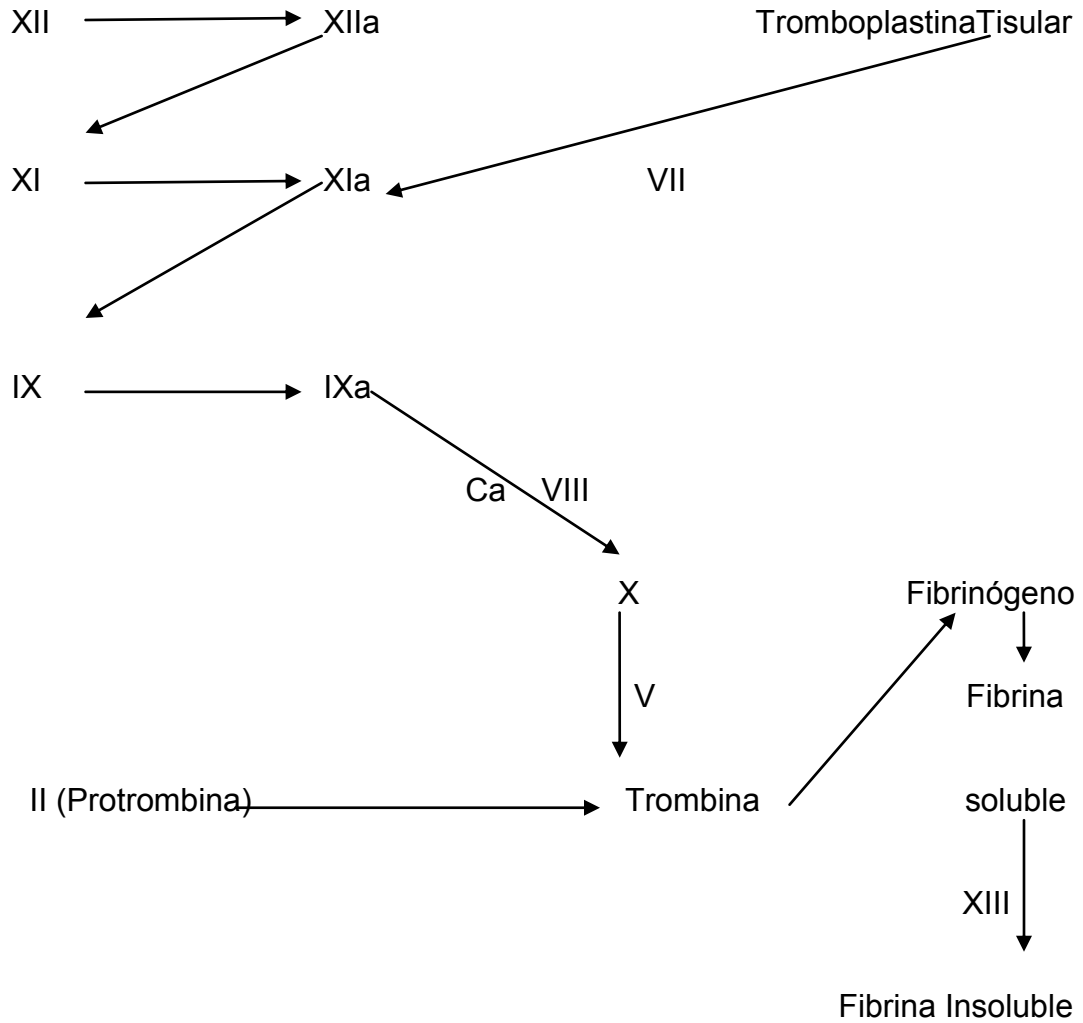
El FvW se conoce también como FVIII:Ag porque se precipita con un antisuero específico para el complejo FVIII-FvW o como FVIII:Rco, por ser responsable de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina, se sintetiza en el endotelio y en los megacariocitos, el endotelio secreta FvW al plasma y al subendotelio, ya que es necesario en ambos sitios para la adhesión plaquetaria.¹²



Las Cascada de la Coagulación

Vía Intrínseca

Vía Extrínseca





5.3 FIBRINÓLISIS

La fibrinólisis o disolución de los coágulos de fibrina es un importante sistema homeostático que previene el depósito de fibrina en la vasculatura e impide la obstrucción del flujo sanguíneo mediante una serie de procesos en cascada.³

Este proceso depende de una enzima, la plasmina. Ésta se encuentra en el plasma como su precursor enzimático, el plasminógeno.¹²

El plasminógeno tiene una región molecular única, el llamado sitio de unión mediado por lisinas, con el cual se une a la fibrina y a la α 2-antiplasmina, la plasmina es una proteasa de serina que hidroliza al fibrinógeno (fibrinogenólisis), a la fibrina (fibrinólisis) y a los Factores V y VIII, por efecto de la plasmina del fibrinógeno o de la fibrina se generan los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) o de la fibrina (PDf).

El plasminógeno se convierte en plasmina mediante los activadores del plasminógeno. Existen dos tipos de activadores: Intrínsecos y Extrínsecos.

Intrínsecos: Son proteínas sanguíneas que convierten al plasminógeno en plasmina cuando la sangre hace contacto con superficies extrañas y son: FXIIa, CAPM y calicreína, la calicreína activa al PUC (activador plasminógeno tipo UC de cadena única) para convertirla en UC.

Extrínsecos: están fuera de la sangre y se distribuyen en casi todos los tejidos, incluyendo al endotelio y son: aTP, activador del plasminógeno tipo UC (APUC) y estreptocinasa.



El aTP tiene una gran afinidad por la fibrina y se produce y secreta por el endotelio cuando existe aumento en la fuerza de rozamiento, es importante en este proceso por su proximidad al flujo sanguíneo, liberado en caso de demanda fisiológica local o sistémica, como en la oclusión trombótica venosa, ejercicio físico, administración de epinefrina o presencia de trombina⁷⁻¹²

La UC es una proteasa de serina excretada por la orina y que estimula al plasminógeno del endotelio urogenital.

La estreptocinasa es un producto derivado del cultivo de estreptococos β -hemolíticos, activa al plasminógeno cuando hace contacto con él, todos se utilizan terapéuticamente en el trombo embolismo para inducir lisis del trombo.

El sistema fibrinolítico está regulado por inhibidores plasminógenos el laTP-1 y la α 2-antitripsina: el laTP-1 se produce en el endotelio y se secreta al plasma, inactiva rápidamente al aTP y a la UC y la α 2- antiplasmina inhibe instantáneamente a la plasmina, también bloquea la unión del plasminógeno a la fibrina. Mediante el Factor XIII la α 2-antitripsina se entrecruza con la fibrina en el coágulo, lo que hace a la fibrina más resistente a la digestión por plasmina.

La secreción de aTP y del laTP-1 se debe a estímulos como fuerza de rozamiento, trombina, endotoxina y citocinas, la actividad fibrinolítica depende del equilibrio aTP/laTP-1. El sistema fibrinolítico se encuentra en reposo, la manera en que se activa depende de:

- Producción y liberación endotelial de aTP-1 e laTP-1.
- Depuración hepática del aTP.



- Activación del plasminógeno.

- Inhibición de la activación y el efecto de la plasmina

La activación del plasminógeno ocurre preferentemente en la fibrina, al formarse fibrina, se unen a ella el plasminógeno y el aTP endotelial con lo que la fibrinólisis queda localizada, la unión del plasminógeno y del aTP en la fibrina aumentan la activación del plasminógeno, cuando la plasmina y el aTP quedan unidos quedan protegidos de sus respectivos inhibidores.

Las plaquetas también intervienen en la actividad fibrinolítica ya que el laTP-1 almacenado en ellas se libera localmente en el sitio de formación del coágulo inhibiendo al aTP y previniendo la lisis prematura del coágulo.

El ensamblaje y la activación de la fibrinólisis ocurren también sobre la membrana celular. El paciente con deficiencia de los factores fibrinolíticos está expuesto a sufrir una trombosis; los pacientes deficientes en α -antiplasmina o laTP-1 sufren de hemorragias.⁷⁻¹²



CAPÍTULO VI

“HEMOSTÁTICOS LOCALES”

6.1 TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

El régimen diario de muchos pacientes consiste en la terapia antiplaquetaria como aspirina. Por lo tanto, el clínico debe ser versado en el control de la hemorragia después de un tratamiento dental. Aunque algunos médicos defienden la discontinuación de los antiplaquetarios antes de un procedimiento quirúrgico oral, es generalmente innecesario para la mayoría de estos casos, las medidas hemostáticas locales son eficaces en el manejo de la hemorragia postoperatoria.¹⁸

Control intraoperatorio de la sangría

Tratamiento del sangrado tiene muchos componentes claves que comienzan con buena técnica quirúrgica, así como apoyo anestésico. Menos sangrado y una mejor visibilidad tendrá el cirujano dentista.

Vasoconstrictor

El control de la hemorragia debe comenzar antes de la incisión con la infiltración de vasoconstrictor en el sitio quirúrgico. La epinefrina es el vasoconstrictor más comúnmente utilizada, que generalmente se combina con un anestésico local. En un paciente con enfermedad cardiovascular significativa, 0,04 mg (2 Carpules de epinefrina 1: 100. 000) es la dosis máxima. En el paciente sano, la dosis máxima de epinefrina es de 0,2 mg



(11 Carpules de epinefrina 1: 100. 000). Después de la inyección de epinefrina, una disminución en el flujo sanguíneo gingival debe ser evidente en aproximadamente 5 minutos.

El pilar de la hemostasia es la aplicación de presión en el sitio quirúrgico, si el sangrado se presenta en un sitio de extracción, puede aplicarse presión al sitio por la toma del embalaje y teniendo al paciente que muerda con fuerza sobre un trozo de gasa, la presión debe mantenerse durante al menos 3 a 5 minutos esto permite la formación de un coágulo de sangre, la gasa debe retirarse lentamente con el fin de no desalojar el coágulo.

Otra forma de hemostasia mecánica quirúrgica es la sutura, no puede utilizarse para obtener un cierre primario del sitio quirúrgico, sino también para ejercer presión continua sobre el sitio, permitiendo la hemostasia; se recomienda una sutura no reabsorbible, multifilamento en estas situaciones, ya que tiene una alta resistencia a la tracción, una sutura de figura de ocho sobre un sitio de extracción es común en combinación con otros agentes hemostáticos para proporcionar la presión dentro de las murallas del zócalo de la extracción, también se recomienda la colocación de múltiples suturas interrumpidas, aunque una sutura corriente es más rápida al lugar que múltiples suturas interrumpidas.¹⁸

6.2 AGENTES HEMOSTÁTICOS PASIVOS Y ACTIVOS

Varios agentes hemostáticos tópicos están disponibles para su uso en cirugía oral y maxilofacial. El agente hemostático ideal debe ser eficaz, asequible y seguro utilizar dentro del cuerpo.



Pueden ser divididos en dos categorías: agentes hemostáticos activos y pasivos.

Agentes hemostáticos pasivos proporcionan un marco donde las plaquetas pueden agregarse así puede formar un coágulo estable.

Agentes hemostáticos activos tienen actividad biológica y participan directamente en la cascada de la coagulación para inducir un coágulo.¹⁸⁻²³

AGENTES PASIVOS

Colágeno Microfibrilar (Avitene Davol, Warwick, Reino Unido; Ethicon INSTAT 360, Somerville, NJ)

Colágeno microfibrilar es un agente hemostático que atrae las plaquetas que se adhieren a sus fibrillas y se someten a la activación. Esto desencadena la agregación de las plaquetas en los trombos en los intersticios de la masa fibrosa, iniciando la formación de un tapón de plaquetas fisiológica.²³

Espumas de Gelatina (Gelfoam, Pfizer, Nueva York, NY, USA)

Es una esponja de gelatina absorbible, flexible y porosa que es preparada de gelatina de piel de cerdo purificada, este producto tiene propiedades que permiten absorber unas 40 veces su peso en sangre y se pueden ampliar hasta el 200% de su volumen inicial, cuando se aplica a un sitio proporciona una matriz mecánica, que facilita la coagulación y efectivamente la



detención del sangrado de pequeños vasos; las propiedades físicas de la esponja de gelatina son acelerar la formación de coágulos y proporcionan soporte estructural a la formación del coágulo, tiene muy poca reacción del tejido y se licua en la cavidad oral dentro de una semana, es totalmente absorbente dentro de 4 a 6 semanas.



Figura 12. Gelfoam. Fuente ²⁵

Cera de Hueso Ostende (Ceremed Inc, Los Angeles, CA)

Esta es una preparación de la cerosa de hueso de copolímeros de óxido alquileo soluble en agua, es inerte y son eliminados del cuerpo sin cambios dentro de 48 horas, debido a su eliminación del cuerpo, no se asocia con la falta de unión ósea, infecciones o reacciones inflamatorias.²³



Sutura

Permite la aproximación de los bordes y compresión local como medio de lograr la hemostasia. La figura de sutura en 8 (Fig.12) puede utilizarse cuando no hay ningún buque obvio para atar en el sitio del sangrado.²³

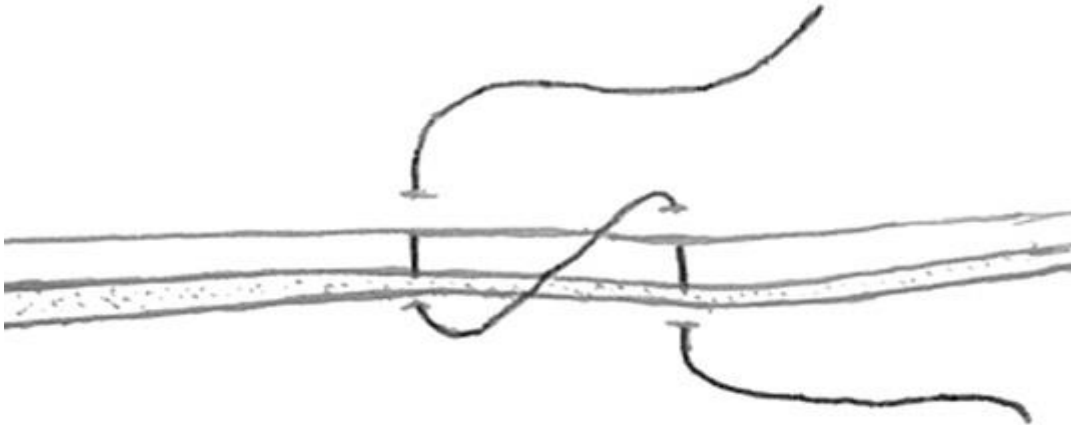


Fig. 13 Sutura en forma de 8 Fuente: ²³

AGENTES ACTIVOS

Celulosa (Surgicel, Ethicon, Somerville, NJ, Estados Unidos)

Es una celulosa oxidada regenerada, derivada de alfa celulosa vegetal, tiene propiedades ácidas debido a un pH bajo, y logra hemostasia mediante la desnaturalización de proteínas de la sangre, activación mecánica de la cascada de coagulación y la vasoconstricción local, este producto se piensa es relativamente bacteriostático en comparación con otros agentes hemostáticos, debido a un pH bajo, el ambiente ácido que crea puede ser perjudicial para cualquier estructura adyacente vital puede causar inflamación y necrosis; su absorción ocurrirá en aproximadamente 4 a 8 semanas.²³



Quitosano (HemCon Medical Technologies Inc., Portland, OR)

Productos a base de quitosano son una nueva generación de medicamentos hemostáticos que han demostrado conseguir la hemostasia temprana, así como mejorar la cicatrización postoperatoria, es un polisacárido natural, biocompatible, electropositivo, que se deriva de la quitina de cáscara de camarón, esta carga atrae a los glóbulos rojos cargados negativamente formando un coágulo muy viscoso, que sella la herida y produce hemostasia, la formación de un coágulo se produce independientemente de las vías de coagulación intrínseca o extrínseca y es eficaz para los pacientes con medicamentos anticoagulantes, aunque estos productos son derivados de mariscos, no se ha encontrado ninguna reacción en piel utilizando quitosano en pacientes sensibles a mariscos.¹⁸⁻²³

Soluciones hemostáticas

Son agentes localmente aplicados para detener el sangrado mediante la contracción de tejido para sellar los vasos sanguíneos lesionados, soluciones de aluminio son un ejemplo de ello.

Ácido tánico

Es un compuesto comercial similar al tanino vegetal polifenol, que es un agente hemostático bien establecido que efectivamente detiene el sangrado de las membranas mucosas.¹⁸⁻²³



Ácido tranexámico

Es un agente antifibrinolítico que inhibe completamente la activación de plasminógeno a plasmina, prevención de la degradación de la fibrina, en cirugía oral, solución de ácido tranexámico es comúnmente dado como un enjuague bucal postoperatoriamente para prevenir el sangrado, hay una reducción significativa de hemorragia postoperatoria en el paciente anticoagulado cuando una solución de enjuague ácido tranexámico 4.8% fue utilizado postoperatoriamente, 10 mL 4 veces al día durante 7 días.



Figura 14. Ácido Tranexámico. Fuente ²⁶

Ácido Aminocaproico

Solución aunque menos potente que el ácido tranexámico, es un agente antifibrinolítico que está más ampliamente disponible en los Estados Unidos y puede ser utilizado como una alternativa.

Pegamento de la fibrina

Compuesto de fibrinógeno y trombina, fibrina hace un coágulo de fibrina aplicado para contrarrestar la sangría.¹⁸⁻²³



CAPÍTULO VII

“CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS”

7.1 Protocolo de atención

Una historia médica cuidadosa es la mejor proyección técnica para identificar posibles problemas de sangrado, es esencial para obtener una buena información que también trae consigo todos los medicamentos en régimen del paciente.¹⁸

Al tratar al paciente con antiagregantes plaquetarios, uno debe considerar medidas preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias.¹⁸

Antes de la operación, el cirujano debe evaluar el riesgo de sangrado del paciente, así como el riesgo de sangrado de la cirugía, por ejemplo, extracción de dientes múltiples en una sola visita, aumenta el riesgo de hemorragia transoperatoria, los pacientes con enfermedad periodontal severa o inflamación gingival se colocan también en un mayor riesgo de hemorragia transoperatoria. Este plan quirúrgico podría involucrar técnica de cepillado y gluconato de clorhexidina en enjuague bucal 2 semanas antes de un procedimiento electivo, una vez que se evalúa el riesgo de sangrado, el cirujano puede entonces formular un plan transoperatorio y postoperatorio.¹⁸⁻²³

Recientemente, Brennan y colaboradores introdujeron nuevas recomendaciones para el manejo de estos pacientes, que consiste en no suspender la TAP antes de los procedimientos de tipo exodoncias, debido a



que el sangrado durante el procedimiento quirúrgico es controlable con las medidas hemostáticas locales.¹⁷⁻²⁰

7.1.1 Manejo preoperatorio

1. Completa y exhaustiva anamnesis en dónde se determine:

- Patología de base para determinar el uso de anestesia sin vasoconstrictor.
- Problemas hemorrágicos en procedimientos quirúrgicos orales anteriores.
- Hemorragia espontánea.
- Hemorragia por periodos prolongados, hematomas o equimosis ante cortes menores o traumatismos.
- Otras condiciones sistémicas que aumenten el tiempo de sangría como: enfermedades hepáticas, alcoholismo, coagulopatias congénitas, trombocitopenia, entre otros.
- Otros fármacos administrados.

1.1. En los pacientes que están recibiendo ASA para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares y tienen procedimientos menores dentales continuar ASA alrededor del momento del procedimiento en lugar de detenerse ASA 7 a 10 días antes del procedimiento.

1.2. En pacientes con moderado a alto riesgo de eventos cardiovasculares que están recibiendo tratamiento con AAS y requieren cirugía no cardíaca,



le sugerimos continuar ASA alrededor del momento de la cirugía en lugar de detenerse ASA 7 a 10 días antes de la cirugía. En pacientes con bajo riesgo de eventos cardiovasculares que están recibiendo tratamiento con AAS, sugerimos detener ASA 7 a 10 días antes de la cirugía en lugar de continuación del ASA.

1.3. En pacientes que están recibiendo ASA y requieran cirugía de revascularización coronaria (CABG), sugerimos continuar ASA alrededor del momento de la cirugía en lugar de detenerse ASA 7 a 10 días antes de la cirugía .¹⁵⁻²⁴

2. Interconsulta con el médico tratante en caso de terapia dual, para determinar la suspensión o no de uno de los medicamentos; y cirugía cardiovascular con una data menor a 6 meses.

3. Indicar exámenes serológicos como: cuenta plaquetaria, tiempo de hemorragia, TTPa, TP.

PRUEBAS HEMOSTÁTICAS

Los enfermos con hemorragia corresponden a cuatro categorías:

- Pacientes con tendencias hemorrágicas graves
- Tendencia hemorrágica leve
- Tendencia hemorrágica dudosa
- Sin tendencia hemorrágica



La hemorragia aparece por alteraciones del vaso, de las plaquetas, en la fase fluida o en la fibrinólisis; también por alteraciones hereditarias o adquiridas.

Cuenta plaquetaria. Reporta el número de estas células por milímetro cúbico de sangre. Cifras por debajo del rango de normalidad (trombocitopenia) exponen a los pacientes a hemorragia inmediata a la lesión, ya que se ve afectada la hemostasia primaria.

Tiempo de hemorragia o sangrado de Ivy (TS). Se define como el tiempo que transcurre entre la producción de una pequeña herida en la piel hasta el momento en que la hemorragia cesa, consiste en someter el antebrazo del paciente a una presión de 40mmHg, ejercida con el baumanómetro, para posteriormente hacer, previo procedimiento de asepsia, una incisión en la cara anterior y media del antebrazo, donde no existan vasos de grueso calibre. La sangre que brota se seca con un papel cada 30 segundos, pacientes con un tiempo de sangrado mayor a 6 minutos podrían sufrir de problemas vasculares, de trastornos plaquetarios cuantitativos o bien de alteraciones en la función, una razón muy común es el empleo de aspirina y de otros AINES.¹²⁻¹⁴

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa).

Evalúa el funcionamiento de la vía intrínseca del sistema de coagulación, de tal forma que cualquier retraso aislado de esta prueba, debe de alertarnos en la posibilidad de enfrentar a algún paciente con hemofilia.¹⁴

Tiempo de Protrombina (TP). Permite valorar el funcionamiento de la vía extrínseca del sistema de coagulación. Entre las principales razones para que se prolongue están todas las enfermedades hepáticas, todos los trastornos que alteren la producción de vitamina k y el uso de heparina y



anticoagulantes orales, esta prueba se realiza al agregar tromboplastina tisular a la sangre anticoagulada, se reporta en segundos y en porcentaje de actividad al comparar los resultados del paciente con los de un testigo sano, automáticamente también se calculan estos resultados el índice internacional normalizado (IRN).¹²⁻¹⁴⁻²¹

4. Planificar la cirugía en las primeras horas de la mañana y si es posible en los primeros días de la semana, de manera de resolver eventos hemorrágicos postoperatorios.

5. Toma de presión arterial.

6. Considerar la salud de los tejidos periodontales, debido a que la presencia de inflamación aumentaría el riesgo de sangrado.

7. Informar al paciente de la posibilidad de riesgo de sangrado durante y después del acto quirúrgico.

8. En pacientes con prótesis valvulares y stents coronarios, considerar la terapia profiláctica antibiótica con 2 g de amoxicilina o en caso de ser alérgico 600 mg de clindamicina 1 hora antes de la intervención, para evitar riesgos de endocarditis infecciosa.

7.1.2 Manejo Transoperatorio

1. Realizar los procedimientos en un área limitada de la cavidad bucal (por cuadrantes). En caso de que estén indicadas extracciones aisladas, se deben realizar en varias citas.



2. Las punciones anestésicas se deben realizar de manera cuidadosa, utilizando la técnica de aspiración y de ser posible evitar la técnica troncular.
3. Realizar procedimientos lo más atraumático posible.
4. Utilizar sutura 3-0 reabsorbible.
5. Tapones hemostáticos: celulosa oxidada regenerada, esponjas de gelatina reabsorbible, colágeno o fibrina y cera de hueso, productos a base de quitosano, seguido de sutura sin tensión y presión digital con gasas.
6. Recurrir a la electrocauterización cuando las medidas de hemostasia no son suficientes.²⁴

7.1.3 Manejo Postoperatorio

La educación del paciente, especialmente los de alto riesgo de hemorragia postoperatoria, es esencial en el postoperatorio inmediato; el paciente debe hacerse consciente de que ese sangrado o supuración menores puede persistir por hasta 24 horas después de una extracción, si el paciente está en tratamiento antiplaquetario, esto puede prolongar el sangrado, la importancia de la preparación de presión postoperatoriamente también es invaluable y necesita enfatizarse al paciente, todas las instrucciones postoperatorias deben incluir lo siguiente: evitar enjuagarse la boca vigorosamente o escupir durante 24 horas; evite disturbar el zócalo con objetos extraños y lo más importante es aplicar presión sobre el encaje firmemente durante 20 minutos, si comienza sangrado en cualquier momento después de la operación, el paciente puede recibir instrucciones para aplicar presión sobre el sitio quirúrgico durante 20 minutos con un



apósito de gasa o una bolsa de té húmeda. El manejo del paciente con sangrado postoperatorio puede proporcionar un desafío para el practicante, es más probable que ocurra dentro de 6 días hemorragia postoperatoria en el paciente anticoagulado.

El uso de las técnicas y agentes descrito anteriormente, así como buen anestésico será un apoyo inestimable, la aplicación de presión en el sitio quirúrgico puede retardar o detener el sangrado mientras se realiza una evaluación del paciente, en primer lugar, es prudente evaluar la cantidad de pérdida de sangre que el paciente ha tenido desde la cirugía.²⁴

El control transoperatorio de las técnicas descritas anteriormente puede utilizarse en el paciente postoperatoriamente con sangrado, a menudo cuando el paciente se presenta con sangrado postoperatorio, el sitio quirúrgico no es sólo la sangría pero a menudo contiene una gran cantidad de tejido de granulación, el mejor medio de control de la hemorragia es completamente regar el sitio quirúrgico y eliminar todo tejido de granulación visible bajo anestesia local antes de suturar, aunque uno puede estar asociado a usar vasoconstrictor en estas situaciones, esto debe evitarse, administrar un vasoconstrictor (es decir, epinefrina) ayudará a cesar el sangrado en el sitio quirúrgico; sin embargo, el problema sólo está siendo enmascarado, una vez que la epinefrina es eliminada del campo quirúrgico unas 2 horas más tarde, más probable es que se reanudará la hemorragia.¹⁸⁻²⁴

1. Toma de presión arterial.
2. Evaluar al paciente al menos una hora en la consulta antes de ser dado de alta.



3. Entregar por escrito las indicaciones postoperatorias habituales en una cirugía bucal.
4. El único analgésico que se debe indicar es el acetaminofén o paracetamol, debido a que los AINE's aumentan los riesgos de episodios hemorrágicos.
5. En caso de que se presente sangrado por más de 1 hora no controlable, hematomas de gran tamaño o equimosis, advertir al paciente que debe acudir a la consulta odontológica.¹⁸⁻²⁴

Conclusiones

En la actualidad es más frecuente encontrar a personas que están ingiriendo ácido acetilsalicílico, no todos se emplean de manera preescrita, sin embargo, existen pacientes que frecuentemente se auto medican.

Tanto en la consulta privada, las escuelas de odontología y las instituciones de salud pública, la mejor herramienta primordial es una exhaustiva y completa Historia clínica.

La interrupción de la terapia antiplaquetaria con AAS es innecesaria, sólo que existan circunstancias específicas que el médico de cabecera indique.

El beneficio de la terapia continua de AAS para prevenir el evento tromboembólico supera claramente el riesgo de un episodio de sangrado mayor, la hemorragia provocada por el uso de aspirina se puede controlar si se toman medidas preventivas para evitar un posible sangrado excesivo durante algún acto quirúrgico, como es contar con los medios hemostáticos



locales necesarios para poder solucionar la hemorragia lo más rápido posible y el conocer los valores normales de las pruebas de coagulación realizadas a los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico.



Bibliografía:

- 1.- <http://www.aspirina.cl/magazine/historia.php>
- 2.- VELÁZQUEZ, P. Lorenzo. *Farmacología Básica y Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina 2004. pp. 513-536 y 751-773.
3. <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gj>
4. Brunton L., Lazo John S., Parker Keith. Goodman & Gilman, Bases farmacológicas de la terapéutica. 12^a ed. McGraw Hill 2011.
5. Lic. Milagros García Mesa y Lic. Cristina Coma Alfonso; Características estructurales y funcionales de las plaquetas; Rev. Cubana Angiol y Cir Vasc 2000;1(2):132-41;
6. http://www.bayer.com.bo/productos/aspirina_prevent_100.pdf
7. Guyton, A. C. e Hall, J.E. Tratado de Fisiología Médica, 12^a Edicion. Editorial Elsevier, 2011
8. LLAU JV, Fármacos que alteran la hemostasia y técnicas regionales anestésicas y analgésicas: recomendaciones de seguridad (foro de concenso). Rev Soc Esp Dolor 2001; 8: 337-348.
9. Díaz Guzmán Laura, Castellanos José L Farmacia y multifarmacia en odontología. Analgésicos y Antiinflamatonos Revista ADM Vol 55'161-172,1998.
10. http://www.vademecum.es/medicamento-a.a.s. ficha_2



11. Jorge Fuentes de la Mata, Francisco Medina Rodríguez, Antonio Fraga Moure. A cien años de la síntesis del ácido acetilsalicílico, emergen los conceptos COX-1 COX 2. Rev. Med. IM5S Vol 35.93-97,1997.
12. RUIZ Argüelles G.J. Fundamentos de Hematología, ed. Médica Panamericana, 3ª edición, México D.F. 2003.
13. Malagón-Londoño Gustavo., Arango Gavina Juan Manuel."Urgencias Odontológicas" Ed. Panamericana, Bogotá Colombia, 1998. Cap. 3 y 4,
14. DÍAZ Guzmán Laura María, y et.al. *Series en medicina bucal IX. Pruebas de laboratorio en trastornos de la hemostasia.* Revista ADM. Vol. LXI, No. 4 Julio-Agosto 2004, pp. 155-158.
15. *Douketis JD, Spyropoulos CA, Spencer AF, Mayr M, Jaffer KA, Eckman H. M; Dunn S. A; and Kunz R. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy.* CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e326S–e350S.
16. Verma G, Dental Extraction Can Be Performed Safely in Patients on Aspirin Therapy: A Timely Reminder. ISRN Dentistry Volume 2014, Article ID 463684, 11 pages.
17. *Krishnan, Shenoy, and Alexander. Exodontia and Antiplatelet Therapy. J Oral Maxillofac Surg . doi:10.1016/j.joms.2008.06.027*
18. Amandio Kamoh, Jason Swantek. Hemostasis in oral surgery. Dent Clin North Am. 2012 Jan; 56(1):17:23.
19. Stuart Ira Fox. Fisiología Humana; 12 Edición. Editorial McGraw Hill



20. Brennan MT, Wynn RL, Miller CS. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(3):316–23.

21. W. Little W. J. *Tratamientos odontológicos del paciente bajo tratamiento medico.* 6ta edición.

22. Harrison. *Principios de Medicina Interna.* Editorial McGraw-Hill. 17. Edición. 2007.

23. *Ladi Doonquah, Anika D. Mitchell, Oral Surgery for Patients on Anticoagulant Therapy: Current Thoughts on Patient Management. Dent Clin N Am* 56 :25–41,2012.

24. Cedeño MJA, Rivas RN, Tuliano CRA, *Manejo odontológico en pacientes con terapia antiagregante plaquetaria; Revista Odontológica Mexicana, Vol. 17, Núm. 4 Octubre-Diciembre 2013*

25. <http://es.slideshare.net/nata1941/gelfoam>

26. http://maule.quebarato.cl/talca/vendo-espercil-acido-tranexamico-inyectable_99B653.html