



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEÍTIS ALVEOLAR: FACTORES DE RIESGO.

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:

ADÁN TERÁN DÍAZ

TUTOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA
ASESOR: Dr. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO



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.

“Curar pocas veces, aliviar a menudo, consolar siempre”

Bérard y Gluber

Siglo XIX



INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
1. ANTECEDENTES.....	6
2. REPARACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO POST EXTRACCIÓN.....	11
2.1 HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.....	12
2.1.1 ESTRUCTURA VASCULAR	13
2.1.2 ANTICOAGULANTES.....	19
2.1.3 PROCOAGULANTES.....	25
2.1.4 ESPASMO VASCULAR.....	30
2.1.5 TAPONAMIENTO PLAQUETARIO	32
2.1.6 CASCADA DE COAGULACIÓN: TEORÍA CLÁSICA	41
2.1.7 MODELO ACTUAL DE LA COAGULACIÓN (HOFFMAN)	43
2.1.8 PRUEBAS DE COAGULACIÓN.....	47
2.2 FIBRINÓLISIS	48
2.3 CICATRIZACIÓN ÓSEA.....	49
3. OSTEÍTIS ALVEOLAR.....	51
4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	53
5. EPIDEMIOLOGÍA	54
6. ETIOLOGÍA	57
6.1 Teoría fibrinolítica	57
6.2 Teoría bacteriana.....	59
7. FACTORES DE RIESGO	61
8. PREVENCIÓN	69
9. MANEJO.....	71
CONCLUSIONES	75
BIBLIOGRAFIA.....	76



INTRODUCCIÓN.

Dado que la Osteítis Alveolar es una de las complicaciones más dolorosas seguidas a una extracción dental, es de suma importancia conocer el desarrollo de esta condición, sus posibles manifestaciones y variables, la probable etiología y las teorías que tratan de explicarla, así como los factores de riesgo que pueden favorecer a su aparición.

En el medio de la Odontología existen muchos mitos, sugerencias, y opciones de tratamiento ante la aparición de esta condición. Algunos de estos fundamentados sobre los estudios realizados y bibliografías reconocidas. Otras tantas sustentadas en el empirismo, la experiencia, y el conocimiento transmitido de generación en generación que algunos profesionales de la salud bucal han adquirido en el ejercicio de esta profesión. Un estudio de este tema permitirá tener criterio suficiente para adoptar una postura ante tantas variantes, ya sean cimentadas en estudios o por la experiencia.

El objetivo de esta revisión bibliográfica, es profundizar en los factores de riesgo que son propicios a la aparición de esta complicación, para tomar las medidas preventivas necesarias antes a la extracción dental, durante la intervención y en el postoperatorio. Así como tener conocimiento de los mecanismos fisiológicos que intervienen en la reparación del hueso alveolar, suficiente información y herramientas que permitan al Cirujano Dentista, abordar correctamente esta complicación en caso de presentarse; partiendo de un correcto diagnóstico y la exclusión de otras afecciones que podrían parecerse a una osteítis alveolar para determinar los probables desencadenantes y contar con opciones para el manejo de esta afección.



1. ANTECEDENTES.

En 1896 el Dr. J. Y. Crawford fue la primera persona en describir esta complicación. El nombre que usó para describir esta peculiar condición fue *"dry socket"* traducido al español como *"alveolo seco"* debido a que no tenía otra forma de llamarla. La descripción dada por Crawford fue la siguiente: *"después de la extracción de cierto diente, el alveolo permanece abierto y seco por doce meses"* posteriormente describe otro caso similar, donde se realiza la extracción de un tercer molar inferior izquierdo a un paciente femenino. Esta extracción se realizó con gran dificultad, no se presentó sangrado en el alveolo y la paciente experimentó dolor moderado después de la extracción, que con el paso de los días el dolor aumentó de tal manera que la calidad de vida de la paciente se vio afectada. El dolor se irradia hacia el oído. Y a pesar de que la paciente consumió un derivado del opio para calmar el dolor, este disminuyó de intensidad más no desapareció.¹

La forma en que Crawford abordó esta complicación dolorosa, fue utilizando agua tibia para irrigar y limpiar el alveolo, para después colocar una gasa con iodoformo en el interior del alveolo. Crawford realizó este procedimiento por siete días seguidos observando ligera mejoría pero el dolor no desapareció por completo.¹

La paciente refería que el dolor era provocado por el molar contiguo al sitio de extracción, al que previamente se le había realizado el tratamiento pulpar y colocado una corona. Aunque clínicamente Crawford no observó lesión en el diente procedió a retirar la corona dando como resultado que la paciente refiriera alivio completo del dolor.¹

Estos son los primeros registros que se tiene de esta complicación, creando una gran interrogante en relación a lo sucedido. A partir de esta publicación se comenzó a hacer referencia de esta condición usando varios nombres para describirla, algunos de los nombres que encontramos en la literatura



son: osteítis alveolar (OA), osteítis localizada, osteítis postoperatoria, alveolalgia, alveolitis seca dolorosa, alveolo séptico, alveolo necrótico, osteomielitis localizada, alveolitis fibrinolítica,² osteítis alveolar localizada, síndrome osteomielítico postextracción.³

En 1929, Morris A. Zimmer publica: *“Dry socket: A clinical and method of treatment”* en donde propone la clasificación de los diferentes tipos de alveolos después de realizar la extracción. Para Zimmer existían tres tipos distintos:

- ✚ Un alveolo epitelizado sin dolor
- ✚ Un alveolo con granulación hipertrófica.
- ✚ Un alveolo seco en el que encontramos mucho dolor.⁴

La descripción de Zimmer con respecto a la primera clasificación hace referencia a una cicatrización normal de la zona del alveolo indolora que no representa ningún problema. La clasificación II es descrita como el exceso de tejido de granulación en la zona. Para Zimmer podía ser causado por algún secuestro óseo remanente, que se encontrara lesionando tejidos blandos y estimulando la producción excesiva del tejido de granulación.⁴

La clasificación III la describe como un proceso necrótico del hueso y las principales causas propuestas eran el trauma excesivo durante la extracción, la presión al momento de la infiltración del anestésico, una inflamación ósea previa a la extracción, infección externa, poca higiene por parte del paciente. Otras causas que menciona es realizar la extracción durante el periodo menstrual, diabetes, anemia.⁴

Para el año de 1931 Cannon realiza una publicación llamada: *“Dry sockets: Suggested Causes, treatment how to prevent them”*. En donde basándose en su experiencia y observaciones plantea que algunos de los factores que



contribuyen a desarrollar un "*alveolo seco*" son: realizar la extracción de un diente con pulpa desvitalizada, tiempo prolongado en la realización de una extracción en la cual una de las raíces se fractura, la infiltración anestésica y el uso de anestésico adicionado con suprarenin que ocluye los capilares impidiendo el aporte sanguíneo para la formación del coágulo.⁵

En 1990 Kirk L. Fridrich menciona como factores predisponentes: la edad, consumo de anticonceptivos orales, e infección previa como pericoronitis. Las edades en donde detectó que se presenta mayormente esta enfermedad es de los 20 a los 40 años y antes de los 18 años ni después de los 50 años no existen reportes de Osteítis Alveolar.⁶

En cuanto al consumo de anticonceptivos orales en mujeres reporta el aumento de la actividad fibrinolítica a partir del primer día de uso, siendo más propensas a la lisis del coágulo sanguíneo o su desprendimiento del interior del alveolo.⁶

En su publicación Kirk menciona que numerosos autores reportaron un incremento en la incidencia de Osteítis Alveolar en presencia de infección, la cual se disemina e invade el hueso alveolar y al coágulo sanguíneo.⁶

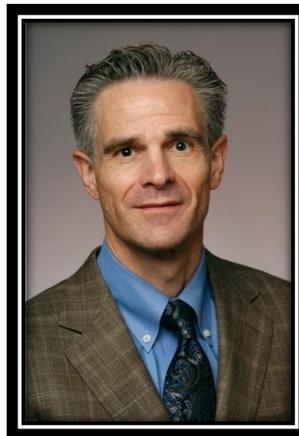


Figura 1. Kirk L. Fridrich.



I.R. Blum, en 2002, contribuyó dando una definición estandarizada. Haciendo un análisis de varias definiciones dadas por numerosos autores, (Fig.2) Blum proporcionó la siguiente definición de osteítis alveolar: dolor postoperatorio en y alrededor del sitio de la extracción, que aumenta en severidad en cualquier momento entre día 1 al 3 después de la extracción, acompañada de la desintegración parcial o total del coágulo sanguíneo dentro del alveolo, puede presentarse o no halitosis.⁷

Table 1. The variety of definitions used in the literature for the clinical assessment of alveolar osteitis

Author(s) and Year	Definition
AKOTA et al. ¹ (1998)	The presence of a disintegrated blood clot, and/or increased pain in the socket region, and/or foul odour, and/or exudate or pus in the socket
BERWICK & LESSIN ⁴ (1990)	Evidence of a denuded socket with or without necrotic debris or foetid breath
BIRN ¹¹ (1972)	Partial or complete loss of the blood clot, exaggerated pain radiating to the ear and temporal region, and a putrid odour
BLOOMER ¹² (2000)	Complain of pain in the extraction site and the presence of exposed bone or necrotic debris
CRAWFORD ²² (1896)	Severe, neuralgiform, irradiating pain and partial or total disintegration of the blood clot in the socket have to be present simultaneously
DAVIS et al. ²³ (1981)	Loss of an adequate clot and development of delayed pain, 2 to 5 days after surgery, that was suffice to require active medical intervention
FRIDRICH & OLSON ²⁶ (1990)	Absence of a demonstrable clot and symptomatic pain in or around the surgical site 36 h after surgery that was suffice to require active medical intervention
HERMESCH et al. ⁴⁶ (1998)	Loss of blood clot and/or necrosis of blood clot and persistent or increasing postoperative pain after the surgery, with throbbing pain at the surgical site that is not relieved with mild analgesics
LAIRD et al. ³⁴ (1972)	Evidence of breakdown of clot together with the characteristic foul odour
LARSEN ³⁵ (1991)	Persistent or increasing postoperative pain beginning after the second day, which is associated with necrotic tissue in the socket, exposed bone, or loss of the clot on clinical examination
MEECHAN et al. ⁴¹ (1987)	Pain from the extraction site and empty or necrotic material containing socket
RITZAU et al. ⁵⁰ (1992)	The simultaneous presence of a severe irradiating pain originating from the empty socket and the disintegration (partial or total) of the socket coagulum
ROOD & MURGATROYD ⁵¹ (1979)	A painful socket which is increasing in severity 24 h after the extraction
SORENSEN & PREISCH ⁶¹ (1987)	Return of patient 2 or more days postoperatively complaining of pain in the extraction area and the presence of a denuded socket on clinical examination
SWEET & BUTLER ⁶⁴ (1977)	Severe pain, foul, greyish exudate, and necrotic odour and debris at the extraction site
TJERNBERG ⁶⁷ (1979)	Disintegrated blood clot in combination with pain that is not adequately relieved by analgesics
VEDTOFTE et al. ⁷¹ (1974)	Complete or partial loss of the blood clot with denuded bone in the alveolus and severe irradiating pain

7

Fig. 2 Tabla de definiciones de Blum



En el desarrollo de su publicación, Blum menciona algunos factores relacionados con la aparición de Osteítis alveolar, entre los que encontramos la: presencia bacteriana, la dificultad para realizar la extracción y el trauma excesivo producido durante el procedimiento, el uso de anticonceptivos orales y el hábito de fumar fueron los más significativos; dentro de su escrito incluye otros factores que probablemente pudieran influir en la aparición de esta condición a pesar de no tener fundamentos de carácter científico, entre los que él menciona están: la presencia de secuestros óseos y restos radiculares que dificultan la cicatrización alveolar, el uso de anestésicos locales con vasoconstrictor, provocando la constricción de los vasos sanguíneos por lo tanto menor aporte sanguíneo, un intenso curetaje del alveolo e irrigación excesiva interfiriendo en la formación del coágulo. Blum consideró que es difícil determinar la cantidad correcta para irrigar y la fuerza con que se debe realizar el curetaje. Por carecer de mayor evidencia estos factores no eran significativos pero tampoco fueron descartados.⁷

Torres Lagares, para el año 2004, mencionó que el trauma al momento de realizar la extracción, la inexperiencia del cirujano, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la técnica anestésica, el uso de vasoconstrictor, y enfermedades como la diabetes y pacientes inmunosuprimidos son factores que pueden propiciar la aparición de una Osteítis alveolar.⁸



Figura 3. Daniel Torres Lagares.

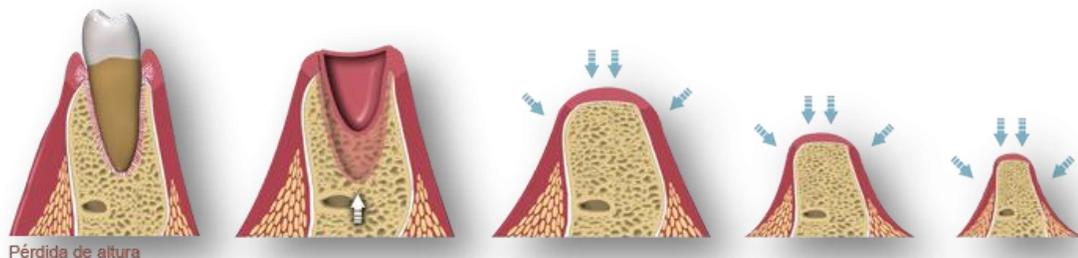
2. REPARACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO POST EXTRACCIÓN

La osteítis alveolar es una complicación postoperatoria que suele presentarse después de la realización de una extracción dentaria, entre el segundo y el cuarto día, caracterizada por dolor que puede ser desde leve a severo en relación al sitio de la extracción, pérdida parcial o total del coágulo formado en el alvéolo, inflamación de las paredes alveolares del hueso y en ocasiones halitosis.^{9,10,11}

La etiopatogenia de este padecimiento es desconocida aunque existen teorías que tratan de explicarla.^{12,13,14,15,16} Para lograr entender estas teorías, es necesario entender el curso natural de la cicatrización de la herida que resulta del tratamiento de la extracción dental. Esta se da aproximadamente de 4 a 6 meses en el hueso alveolar y 6 semanas para tejidos blandos.^{17, 18}

Los mecanismos fisiológicos involucrados en el cierre de dicha lesión son el proceso de hemostasia y de cicatrización ósea, que interactúan en la reparación y remodelación del hueso alveolar.¹⁸

El conocimiento de estos procesos son pilares indispensables para la comprensión de los postulados, que tratan de comprender y explicar la etiología de esta enfermedad: La teoría fibrinolítica de Birn y la bacteriana.¹⁹



Pérdida de altura

Figura 4. Cambios en el hueso alveolar después de la extracción de un diente.

2.1 HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.

Después de realizar una extracción dentaria, se crea una herida la cual se repara en gran medida por la formación de un coágulo sanguíneo.¹⁹

El significado del término hemostasia hace referencia a los mecanismos involucrados en la prevención de la pérdida sanguínea. La hemostasia es uno de los más importantes sistemas de defensa del organismo.^{20,21}

Es un proceso que evita fugas y obstrucciones en los vasos sanguíneos por medio de secuencias que se relacionan entre sí: espasmo vascular, formación del tapón plaquetario, formación del coagulo sanguíneo y proliferación del tejido fibroso en el coagulo sanguíneo para la reparación del vaso. (Fig. 5) Los factores de coagulación circulan en la sangre como proenzimas hasta que son activados por el daño vascular. Estas enzimas amplifican y difunden la secuencia, luego se detienen por los inhibidores naturales y el sistema fibrinolítico.²²

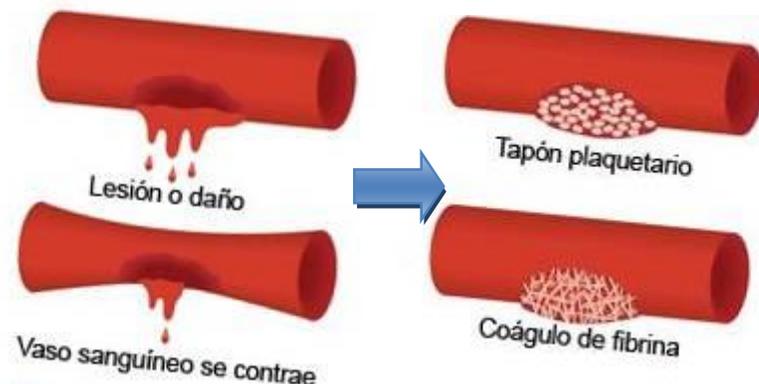


Figura 5. Fases de la hemostasia.

2.1.1 ESTRUCTURA VASCULAR

Los vasos sanguíneos son una estructura tubular hueca (Fig. 6) por donde se transporta la sangre, forman una red tubular en todo el cuerpo que permite el flujo de la sangre desde el corazón hacia todas las células vivas del organismo. Los vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares) pertenecen al sistema sanguíneo que está conformado además por: corazón y sangre.^{23, 24, 25}

La sangre que sale del corazón pasa a través de vasos de diámetros progresivamente menores en su diámetro, llamados: arterias, arteriolas y capilares. La sangre que regresa al corazón desde los capilares atraviesa una red de vasos progresivamente mayores llamados vénulas y venas.^{23, 24, 25}

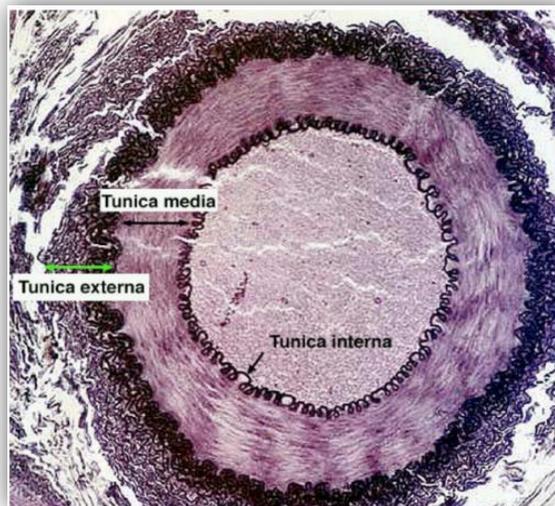


Figura 6. Imagen Histológica de un corte transversal de la estructura del vaso sanguíneo.

Las arterias, son vasos que parten del corazón para dar inicio al recorrido que llevará la sangre, transportan sangre rica en oxígeno para distribuirla al organismo. Poseen paredes gruesas, resistentes y flexibles, que de acuerdo

a su especialización clasificamos en arterias elásticas, musculares y arteriolas, las capas de la pared celular pueden variar en espesor dependiendo su especialización. (Fig. 10 y 11) ^{23,24,25}

Venas: las venas son la vía de regreso de la sangre al corazón, son menos flexibles que las arterias y de menor calibre, en su recorrido las venas cuentan con un sistema de válvulas que impide el retorno de la sangre por su peso. Las venas transportan sangre con anhídrido carbónico el cual es llevado al corazón y pulmones para el intercambio gaseoso. Los vasos sanguíneos se menor tamaño se conocen con el nombre de capilares. ^{23,24,25,26}

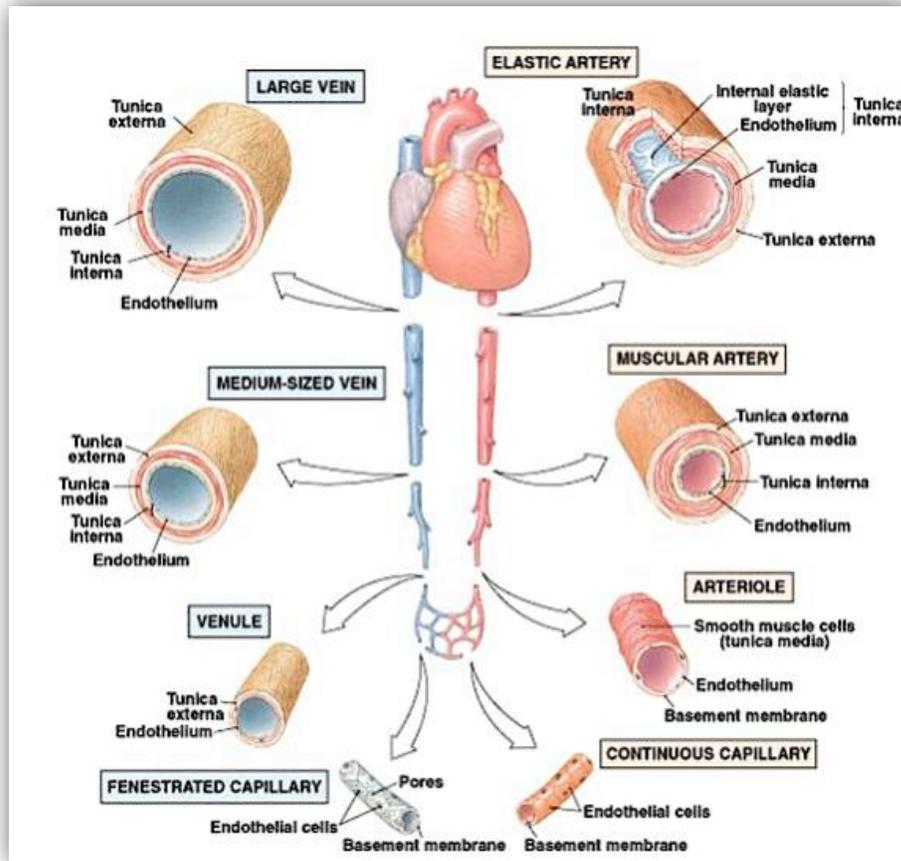


Figura 7. Diagrama de la estructura vascular en su recorrido por el organismo.

Los capilares son vasos sanguíneos de menor tamaño, están constituidos tan sólo por una capa que forma a estos diminutos conductos. El diámetro que pueden llegar a tener es entre 8 y 12 micras lo que impide el libre paso de los elementos formes de la sangre, los capilares son permeables a las sustancias disueltas tanto en sangre como en el líquido tisular.^{23,24,25,26}

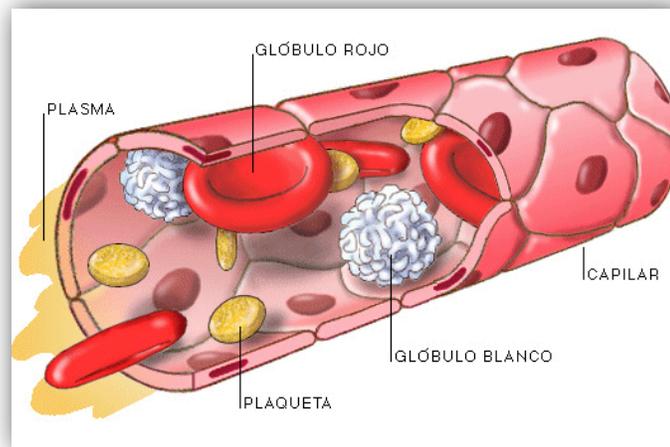


Figura 8. Estructura capilar.

El transporte del interior del capilar al medio externo puede regularse por estos tres tipos de transporte: Transportadores celulares, difusión y filtración.

Las paredes de las arterias y de las venas están compuestas por tres capas o tunicas. La capa exterior es llamada túnica externa, después sigue la túnica media y en la parte interior del vaso encontramos a la túnica interna. La pared de los vasos sanguíneos se compone de elastina colágeno y músculo liso. (Fig.9)^{23,24,25,26}

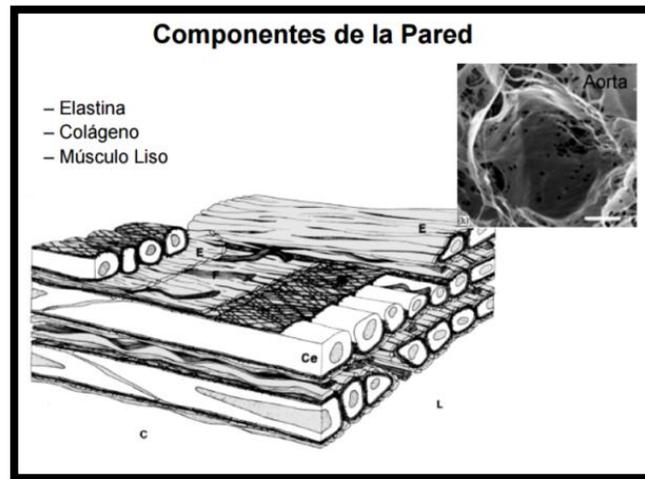


Figura 9. Componentes de la pared vascular.

La túnica interna o íntima consta de tres partes:

- ✚ una capa de fibras elásticas, o elastina que forma una lámina elástica interna.
- ✚ membrana basal esta es una capa de glucoproteínas que está sobre algunas fibras de tejido conjuntivo.
- ✚ el endotelio un epitelio escamoso simple que reviste la luz de todos los vasos sanguíneos, esta es la parte más interna del vaso y se encuentra en contacto con la sangre.^{23,24,25,26}

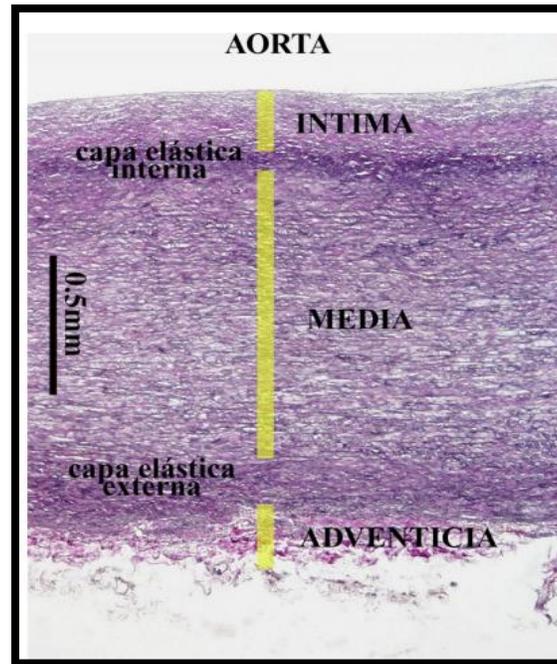


Figura 10. Imagen histológica de un corte longitudinal de la aorta.

El endotelio posee funciones múltiples y reguladoras, esta capa libera sustancias que estimulan la coagulación llamadas procoagulantes; así como sustancias que inhiben la coagulación llamadas anticoagulantes (descritos más adelante).^{23,24,25,26,27}

La túnica media está formada por capas concéntricas de células musculares lisas. Esta capa muscular está inervada por el sistema nervioso autónomo por lo que su función es involuntaria. Esta capa es mayor en las arterias, de menor tamaño en las venas y nula o casi inexistente en los capilares.

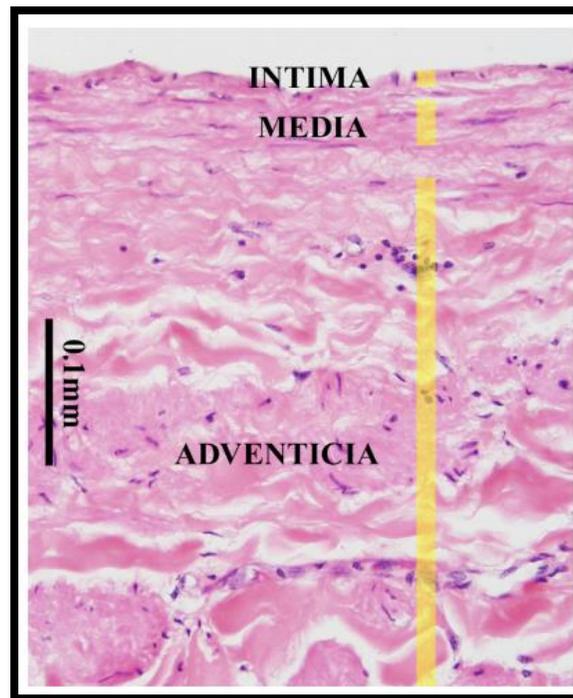


Figura 11. Imagen histológica de una vena. Nótese la diferencia en el grosor de las capas comparado con la fig. 10

La túnica externa o adventicia está formada principalmente por fibras de colágeno y fibras elásticas. El espesor de esta capa varía según su ubicación en algunas zonas puede ser muy gruesa y constituir la mayor parte del vaso y en otras puede ser una capa relativamente fina y delgada. En esta capa encontramos el medio de irrigación propio de los vasos sanguíneos llamados *vasa vasorum* que irrigan a los vasos de gran calibre como la aorta.^{23, 24, 25, 26,27}



2.1.2 ANTICOAGULANTES

En situaciones fisiológicas la sangre se mantiene en estado líquido dentro de los vasos, al mismo tiempo es capaz de generar coágulos en caso de necesitarlo para la reparación de los vasos sanguíneos.²⁸

Estas funciones de autorregulación son mediadas por una serie de moléculas que interactúan para mantener el equilibrio homeostático, a las cuales llaman anticoagulantes y procoagulantes. Para evitar la formación de trombos en el interior de los vasos sanguíneos encontramos a los Anticoagulantes necesarios para mantener el flujo sanguíneo y su composición líquida. Y para evitar la pérdida sanguínea cuando un vaso es lesionado, tenemos a los procoagulantes moléculas que favorecerán el proceso de hemostasia. La mayoría de los procoagulantes y anticoagulantes son liberados por el endotelio.^{29,30,31}

Las interacciones entre estos dos grupos de sustancias permiten la preservación de las funciones del sistema circulatorio.^{29,30,31}

A continuación se describirán algunas de las sustancias anticoagulantes que actúan en el sistema circulatorio.

NO óxido nítrico (vasodilatación)



Fig.12 Dr. Robert F. Furchgott ganador del premio Nobel (1998)

En 1980 Furchgott y Zawadski descubren el “vasodilatador endotelial”.

Observaron que la relajación del musculo liso vascular era dependiente del endotelio. Ellos realizaron observaciones de anillos vasculares

contracturados, donde la acción de la acetilcolina sobre el vaso daba como respuesta la vasodilatación. Cuando no se presentaba la capa endotelial, al adicionar acetilcolina sobre el vaso, este permanecía contracturado.³²

Estas observaciones sugirieron que la vasodilatación estaba regulada por alguna sustancia derivada del endotelio a la que llamaron Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF).^{32,33}

Posteriormente se demostró que el EDRF era el óxido nítrico (NO). El NO liberado al músculo liso vecino activa a la enzima guanilato-ciclase soluble, aumentando los niveles del GMPc; el GMPc disminuye los niveles de Ca en el citosol que es necesario para la contracción muscular.^{32,33}

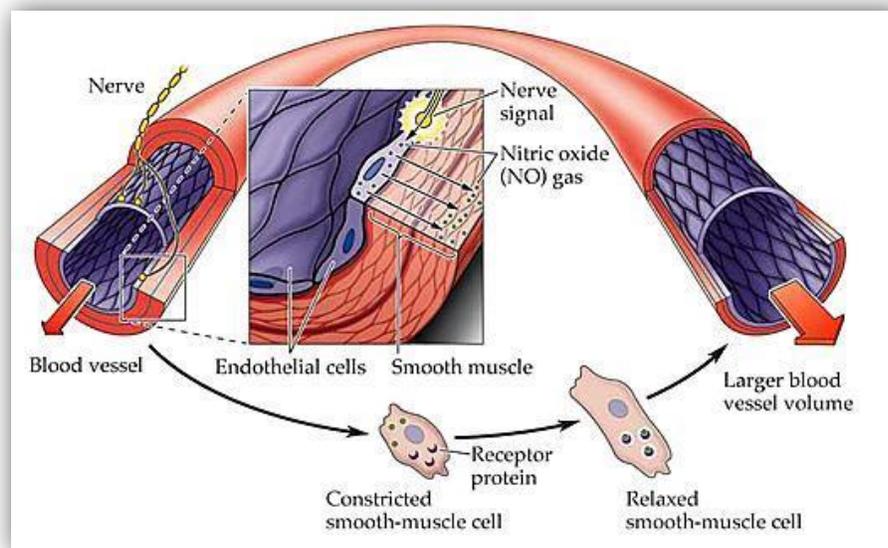


Fig. 13 Acción del NO sobre el vaso sanguíneo

El endotelio libera el NO por estímulos como son el flujo sanguíneo y agonistas de membrana acoplados a proteína G. Así explicamos porque cuando una persona realiza ejercicio existe una vasodilatación; la presión incrementa en la pared interna del vaso, estimulando al endotelio para la liberación de NO.^{32,33}

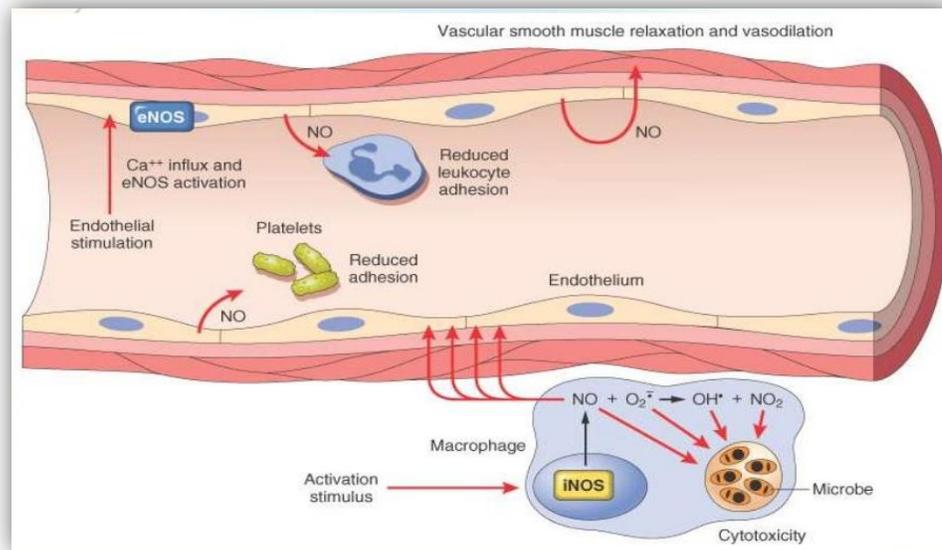


Fig. 14 Función del NO sobre plaquetas, leucocitos y musculo del vaso sanguíneo.

ProstaciclinaPGI₂ (Vasodilatador y antiagregante plaquetario)

La síntesis de la prostaciclinaPGI₂ al igual que el NO es mediada por las células endoteliales, forma parte de la familia de las moléculas lipídicas conocidas como eicosanoides (moléculas de 20 carbonos). Actúan principalmente previniendo la formación y agregación plaquetaria, además de ser un eficaz vasodilatador.^{34,35}

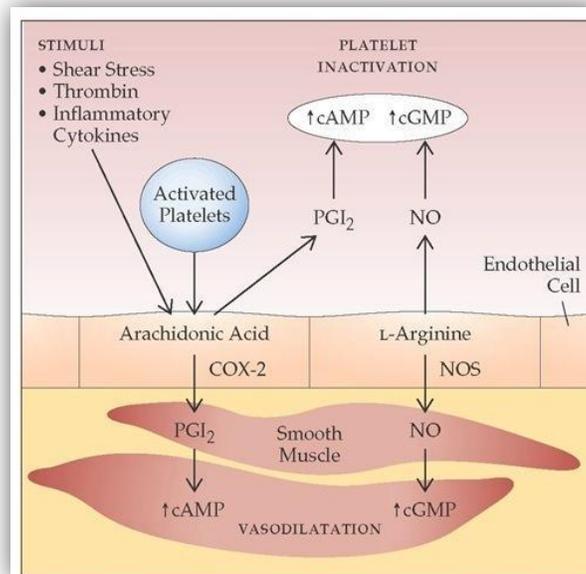


Fig.15 acción simultánea del NO Y PGI₂ evitando la activación plaquetaria y vasodilatación.

La PGI₂ actúa en conjunto al TXA₂ (Tromboxano A₂ sustancia procoagulante) logrando un equilibrio dinámico ante daños vasculares. Ambas hormonas forman un sistema de autorregulación vasodilatación-vasoconstricción. En presencia de una lesión al vaso, la síntesis de PGI₂ disminuye permitiendo el aumento del TXA₂. La PGI₂ también tiene implicaciones en el proceso de inflamación. Aumenta la inflamación de los tejidos y refuerza el dolor actuando sobre las fibras nerviosas nociceptoras.^{34,35}

CD39 (antiagregante plaquetario)

Esta enzima endotelial es la encargada de hidrolizar el ATP y el ADP convirtiéndolo en AMP. Esta función es importante para la inhibición de la activación plaquetaria. El sitio activo del CD39 mira al interior del vaso y está en contacto con la sangre.³⁵

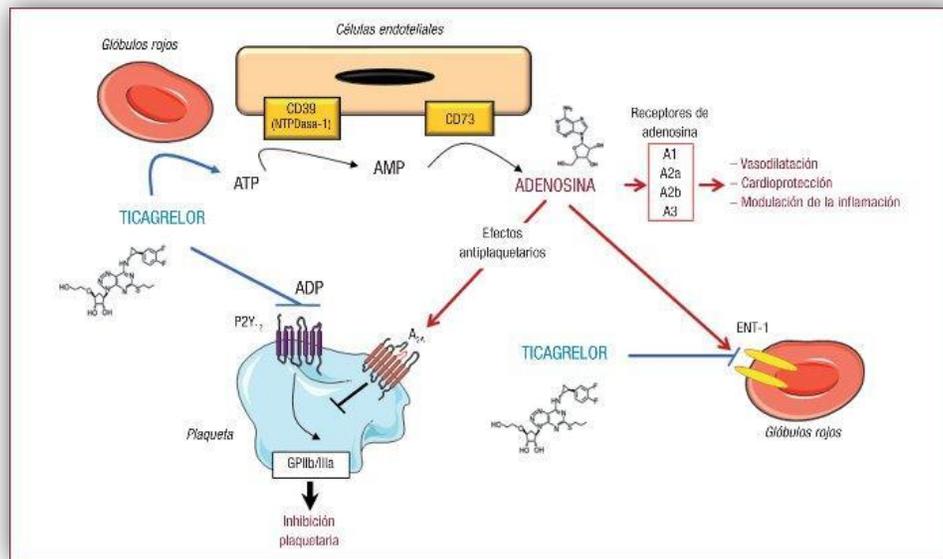


Fig. 16 Acción del CD39 para evitar la activación plaquetaria

Cuando una plaqueta se activa, libera ATP lo que estimula a que otras plaquetas se activen y liberen más ATP permitiendo la secuencia de activación plaquetaria en la zona. En ausencia de lesión vascular las CD39 evitan la activación plaquetaria por liberación de ATP.³⁵

Activador Tisular del Plasminógeno (anticoagulante)

El activador tisular del plasminógeno (t-PA) es una proteína proteolítica implicada en la degradación de coágulos de sangre; al igual que las anteriores esta proteína se encuentra en las células endoteliales. Esta enzima, cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina; la plasmina es la enzima principal que lleva a cabo la disolución de coágulos sanguíneos. La t-PA rompe la cadena única del plasminógeno dando como resultado la molécula de la plasmina.^{25,26} La plasmina es considerada la principal enzima causante de la lisis prematura del coagulo.³⁶



Trombomodulina (anticoagulante)

La trombomodulina (TM) es una glicoproteína que juega un papel importante en los mecanismos inhibitorios de la formación de trombos. La TM se encuentra en las membranas celulares endoteliales de arterias, venas, vasos, capilares y vasos linfáticos, principalmente encontramos a esta proteína en el pulmón y la placenta.³⁷

Las TM se unen a la trombina por endocitosis, al unirse forman un complejo 1:1 donde la trombina es modificada en su estructura física y propiedades funcionales. En el sistema de coagulación la trombina tiene funciones en las que convierte al fibrinógeno en un gel de fibras de fibrina las cuales forman posteriormente el coagulo.³⁷

La TM al internarse en la trombina, hace cambios estructurales y funcionales que impide que la trombina lleve a cabo su función en la cascada de coagulación.³⁷

Bradicininas (*cininas*)

Son un grupo de sustancias que provocan una vasodilatación potente al formarse en la sangre. Son pequeños polipéptidos que se separan por enzimas proteolíticas (calicreína) a partir de la α_2 -globulinas del plasma. La enzima proteolítica calicreína se activa por la maceración de la sangre, inflamación tisular o por efectos físicos o químicos similares, que al activarse actúa rápidamente sobre la α_2 -globulinas que libera una cinina llamada calidina, para convertirse posteriormente en Bradicinina por la acción de enzimas tisulares. El tiempo de acción de la Bradicinina dura pocos minutos y es inactivada por la carboxipeptidasa. La Bradicinina provoca una dilatación arteriolar potente además de aumentar la permeabilidad de los capilares. También se cree que la bradicinina regula el flujo sanguíneo en la piel, glándulas salivares y gastrointestinales.³⁸



2.1.3 PROCOAGULANTES.

Dentro de las sustancias procoagulantes revisaremos algunas incluyendo solo algunos factores de coagulación, el resto se mencionaran en el apartado de cascada de coagulación.³⁹

Serotonina.

Fue inicialmente identificado como una sustancia vasoconstrictora en el plasma sanguíneo (o serum) de ahí su nombre serotonina, un agente serum que afecta al tono vascular. Es un vasoconstrictor, liberado por las plaquetas que inhibe la secreción gástrica, estimula el musculo liso entre otras funciones.⁴⁰

Leucotrienos.

Los leucotrienos son constrictores extremadamente potentes de la musculatura lisa. Como las vías aéreas periféricas de los pulmones son muy sensibles, es posible relacionar entonces este tipo de sustancias con las dificultades respiratorias de los pacientes asmáticos. Los leucotrienos participan en los procesos de inflamación crónica, aumentando la permeabilidad vascular y favoreciendo, por tanto, el edema de la zona afectada.^{41,42}

Factor de von Willebrand (factor de coagulación).

El factor de von Willebrand (FvW) es sintetizado por dos tipos de células las del endotelio vascular y los megacariocitos. Esta proteína tiene unos sitios de unión al colágeno en la matriz subendotelial, al factor VIII, y a las plaquetas estos sitios son indispensables para las funciones de este factor dentro de la cascada de coagulación. Una vez sintetizado el FvW es almacenado en organelos citoplasmáticos en el endotelio en unidades llamadas cuerpos de



Weibel-Palade y en las plaquetas llamadas gránulos alfa (subendotelio-cuerpos Weibel-Paladede o plasma-gránulos alfa).⁴³

A diferencia de la mayoría de los otros factores de coagulación, el FvW tiene funciones como una proteína de adhesión que se une a varios ligandos para formar complejos importantes en el proceso de hemostasia. El FvW se une a las plaquetas y al subendotelio, a fin de fomentar la adhesión plaquetaria y al FVIII para evitar la degradación prematura de este cofactor.⁴³

Factor III (tisular).

El factor tisular o FIII, es una glicoproteína membranal que consta de una de una porción extracelular la cual funciona como receptor del factor VII y VIIa. Por técnicas inmunohistoquímicas se ha visto al factor tisular aislado de la circulación por medios físicos. Principalmente en la capa adventicia de los vasos sanguíneos. Es el principal iniciador de la coagulación; al presentarse una lesión de la barrera endotelial provocará el contacto entre la sangre y el FIII. En este momento comenzaría la expresión del factor tisular permitiéndole unirse al FVII y FVIIa formando un complejo que catalizara la activación de los factores X y IX para desencadenar la cascada de coagulación.^{44,45}

Factor V (proacelerina).

Es una proteína clave en la hemostasia, jugando papel crucial tanto en el procoagulante y vías anticoagulantes. En su forma activada, FV sirve como un cofactor a FXa en el complejo de protrombinasa que cataliza la conversión de protrombina en trombina. En su forma no activa, FV sirve como cofactor de APC en la regulación de la actividad de FVIII. Dado el doble papel de FV en la cascada de coagulación, los defectos que afectan a la actividad o nivel de expresión de la molécula de FV pueden repercutir tanto en los eventos trombóticos o hemorrágicos.⁴⁶

Inhibidor del activador del plasminógeno

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) es una glicoproteína formada por 359 aminoácidos perteneciente a la familia de las serpinas tiene funciones primarias de inhibición. Es el principal inhibidor tisular del plasminógeno (precursor de la plasmina encargada de la degradación de trombos en sangre). El PAI-1 es producido en el endotelio y actúa sobre proteasas tPA y uroquinasa, inhibiendo así el proceso de fibrinólisis.⁴⁷

Endotelina

La endotelina es una proteína de la cual se conocen tres isoformas de 21 aminoácidos: La endotelina-1(ET-1), endotelina-2 (ET-2) y la endotelina-3 (ET-3).

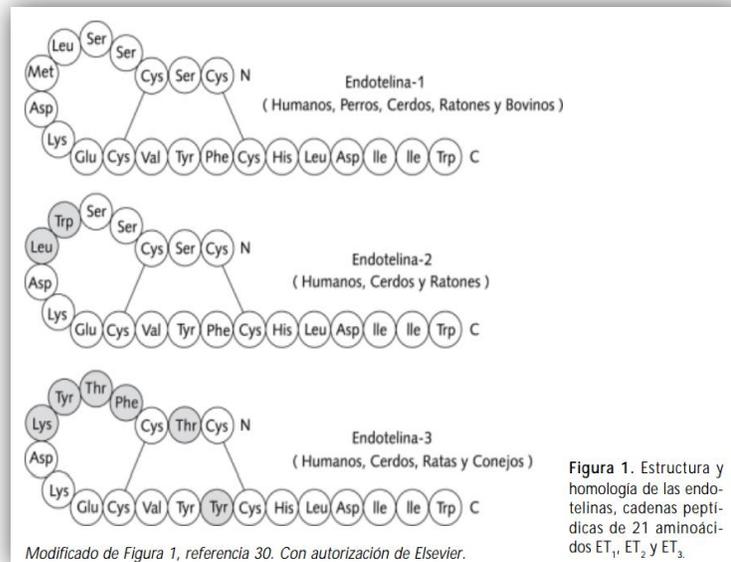


Fig. 17 Estructura de las endotelinas 1, 2 y 3

Las endotelinas tienen funciones presoras endógenas y son liberadas por diferentes tejidos del organismo. De estas tres isoformas se conoce que la ET-1 se sintetiza principalmente por el endotelio vascular y posee funciones inductivas de vasoconstricción e inflamación, además de activar la mitosis celular para la reparación de tejidos.

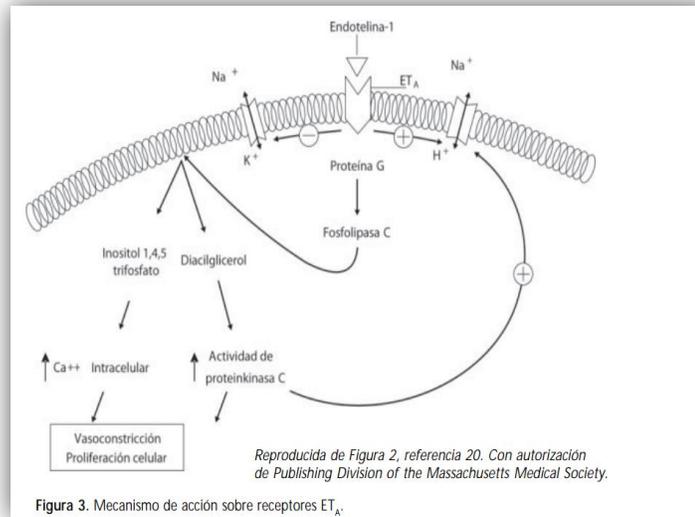


Fig. 18 Acción de la endotelina 1.

Se reconocen dos tipos de receptores de ET-1 que son: ETA y el ETB. Los receptores ETA están localizados en el músculo liso de la capa media vascular. A la unión de ET-1 con el ETA se induce a la proliferación celular y a la vasoconstricción. Los receptores ETB están localizados en el endotelio y son mediadores de vasodilatación al activar al NO y la PGI₂.⁴⁸

TromboxanoA2 (TXA2 Vasoconstrictor)

El TXA₂ es un potente agregante plaquetario (el mayor descubierto hasta ahora) y vasoconstrictor, el cual se transforma en el tromboxano B₂, que es inactivo, pero más estable que el anterior. Su principal función biológica es participar en la Hemostasia, es decir en los procesos de coagulación y



agregación plaquetaria. En el sistema respiratorio, particularmente el TXA₂, es un potente broncoconstrictor. Debido a su función en la agregación plaquetaria, el TXA₂ es importante en el cierre de las heridas y hemorragias que permanentemente se producen en nuestro organismo. Las plaquetas son ricas en la enzima tromboxanosintetasa y producen una cantidad elevada de tromboxano A₂. Por medio de la liberación de TXA₂ el espasmo vascular puede durar de 20-30 minutos, permitiendo en este lapso de tiempo el desarrollo de los demás mecanismos de hemostasia.^{49,50}

Angiotensina II

La angiotensina II es otra sustancia con gran poder vasoconstrictor. Una millonésima de gramo puede aumentar la presión del ser humano en 50mm/Hg o más. La angiotensina II tiene un papel importante en la regulación de la presión arterial.^{50,51}

2.1.4 ESPASMO VASCULAR

Seguido de la lesión a un vaso sanguíneo, comienza un proceso de vasoconstricción con la finalidad de reducir el flujo sanguíneo; como consecuencia reducir la pérdida de sangre. Además de acercar a las plaquetas a las paredes del vaso para facilitar su llegada a la herida.^{50,51}

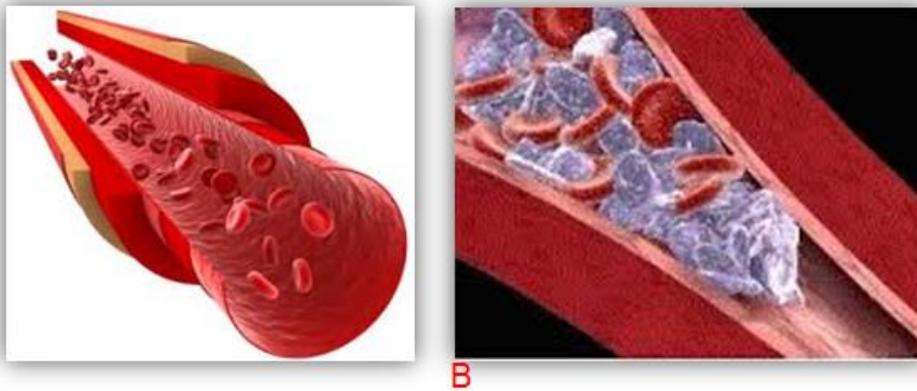


Fig19 A: estructura del vaso sanguíneo y transporte de los elementos formes por el centro del conducto. B: Bloqueo del flujo de los elementos formes de la sangre en vasoconstricción

Esta reducción de la luz del vaso sanguíneo se logra a través de:

Espasmo miógeno local, factores autacoides locales de los tejidos dañados (endotelina y angiotensina) y de las plaquetas (TXA₂), reflejos nerviosos (impulso nervios del dolor, PGI₂)

Espasmo miógeno: Es la vasoconstricción propiamente dicha de la capa muscular. Es mediada por algunos factores autacoides locales, sin embargo otros elementos como las plaquetas intervienen en vasos pequeños al liberar tromboxano A₂.^{50,51}



Factores vasoconstrictores autacoides: son sustancias que están presentes en el organismo (sintetizadas por el propio organismo) en circunstancias normales, pero que en algunas circunstancias patológicas actúan como reguladores humorales. Poseen propiedades fisiológicas y farmacológicas.^{50,51}

De las sustancias responsables del espasmo miógeno encontramos proteínas como la endotelina la cual se libera como vasoconstrictor y estimula el crecimiento celular y la angiotensina.^{50,51}

Tratándose de los capilares (vasos sanguíneos de menor tamaño) se debe considerar la ausencia de la capa muscular con la que cuentan los vasos de mayor diámetro, en estos no puede existir un espasmo muscular, por lo que las plaquetas son las principales responsables de la vasoconstricción. Por la liberación de TXA₂.^{50,51}

2.1.5 TAPONAMIENTO PLAQUETARIO

De los elementos que forman la sangre, la plaqueta es el último en ser descubierto. Se considera al francés Alfied Donne (1801-1878) como el descubridor de las plaquetas, aunque también se atribuye al médico inglés George Gulliver (1804-1882). Para finales del siglo XIX Giulio Bizzozero (1841-1901) aisló las plaquetas de los trombos e identificó la hemostasia y la trombosis como procesos complementarios.⁵²

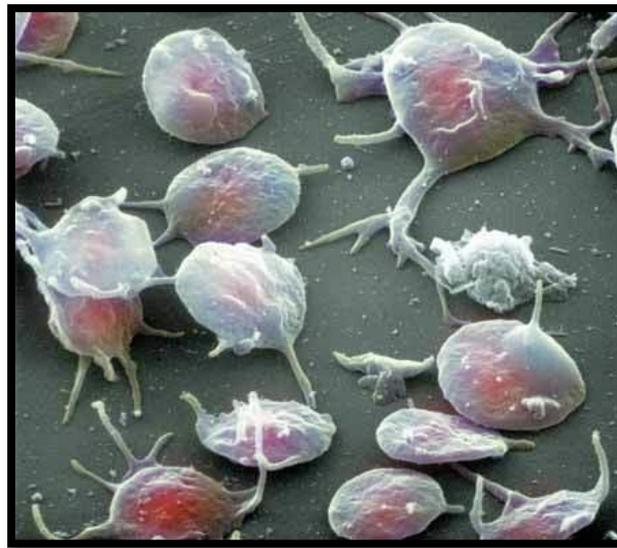


Fig. 20 Fotografía microscópica editada muestra el comienzo de la activación plaquetaria.

Las plaquetas son los elementos de menor tamaño; poseen forma de disco que va de 1 a 4 μ m de diámetro, las plaquetas provienen de células de gran tamaño llamadas megacariocitos que se originan en la médula ósea.

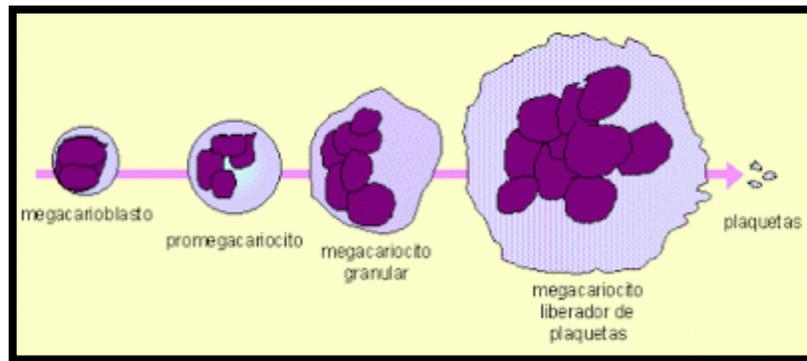


Fig. 21 Proceso de fragmentación del megacariocito.

Los megacariocitos experimentan una fragmentación celular dando origen a las plaquetas(Fig. 21 y 22); estos elementos son carentes de núcleo y tienen un periodo de vida 5-9 días. La producción plaquetaria es regulada por la trombopoyetina una hormona que es producida por el hígado y el riñón.^{53,54,55}

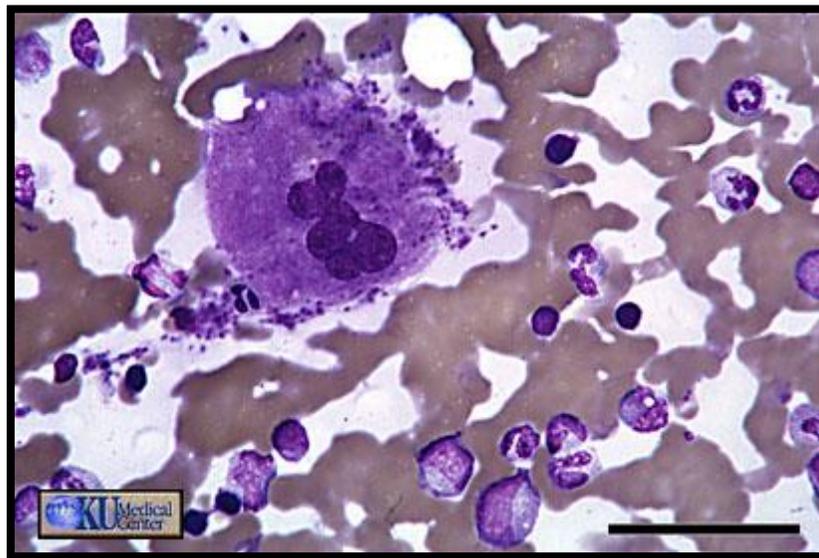


Fig. 22 Fotografía microscópica de un megacariocito en proceso de fragmentación

La trombopoyetina también estimula la proliferación de megacariocitos y la liberación de las plaquetas desde la medula ósea.

Estos mecanismos tienen un sistema de autorregulación es decir; la trombopoyetina es eliminada por las plaquetas y los megacariocitos que se encuentran en sangre: Entre más plaquetas y megacariocitos presentes en sangre, menor la cantidad de trombopoyetina y viceversa. El conteo plaquetario normal en sangre es de 150,000 a 450,000 por mL, un conteo por debajo de estos estándares se denomina trombocitopenia.^{53,54,55}

Por no poseer núcleo, las plaquetas no pueden reproducirse, pero en su citoplasma contiene moléculas de actina y miosina, estas son proteínas contráctiles, también posee tromboastenina que es el que contrae a las plaquetas. Poseen restos del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, estos sintetizan y almacenan grandes cantidades de Ca^{++} . Posee mitocondrias y sistemas enzimáticos que forman ATP Y ADP. Posee un sistema enzimático que sintetiza prostaglandinas.⁵⁶

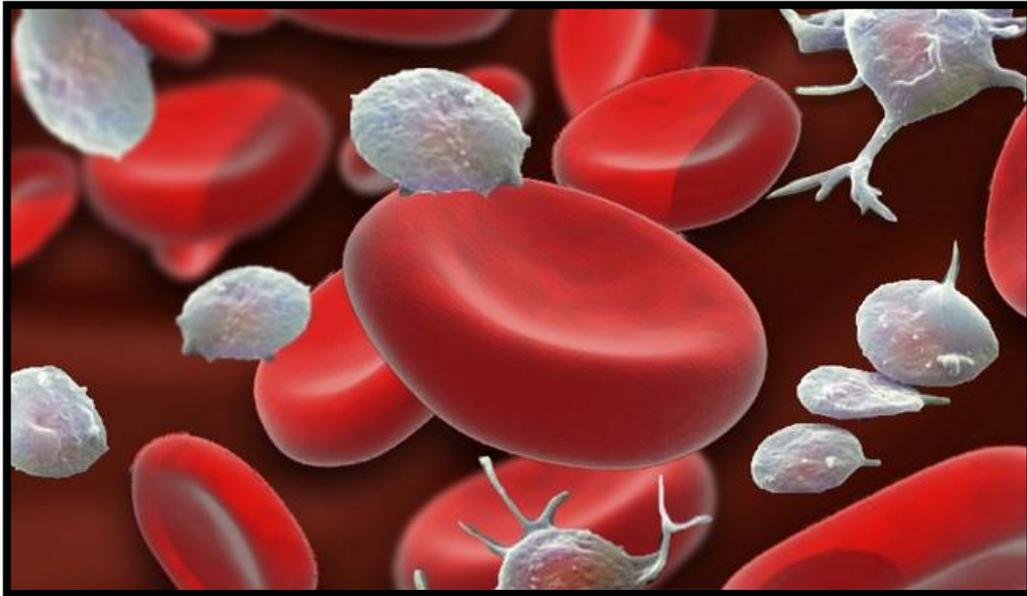


Fig. 23 Imagen digital. Plaquetas (estructura en color gris) en proceso de formación de Pseudópodos.



Posee un factor de crecimiento celular, para que las células endoteliales, células de musculo liso del vaso y los fibroblastos crezcan y se multipliquen después de una lesión.⁵⁶

La membrana de las plaquetas están hechas de glucoproteínas; las glucoproteínas son muy importantes ya que no les permite adherirse a las paredes endoteliales, pero si a las paredes dañadas, y más aún al colágeno expuesto. Poseen gran cantidad de fosfolípidos, la importancia de los fosfolípidos, radica en activar múltiples fases de la coagulación.⁵⁶

Dentro de la formación del trombo plaquetario se distinguen cuatro etapas:

- ✚ Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja.
- ✚ Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso.
- ✚ Unión de más plaquetas a las ya adheridas, que sería la fase de crecimiento del trombo.
- ✚ Estabilización del trombo, la última fase.

Al estimular a la plaqueta, experimenta modificaciones en su estructura física, pasa de ser una estructura aplanada, a una esfera con prolongaciones llamadas pseudópodos que favorecen la adhesión al sitio dañado. (Fig. 23) En la fase inicial la GPIIb α actúa sobre la pared vascular, se expresa de forma constitutiva en la superficie plaquetaria e inicia el proceso de adhesión uniéndose al colágeno y al factor de von Willebrand (FvW). El FvW inmerso en las fibras de colágeno, especialmente en el colágeno tipo I, III y VI. Una de las funciones que posee el FvW es la reducción del flujo rápido de las plaquetas. Cuando un vaso tiene alto estrés de rozamiento, el dominio A1 del FvW interactúa con la GPIIb α de la plaqueta disminuyendo la velocidad que lleva su curso. La interacción transitoria entre el FvW y la GPIIb α permite el desplazamiento de las plaquetas sobre la pared interna del vaso hacia la zona dañada, este desplazamiento de caracteriza porque la plaqueta rueda

por la pared endotelial hasta el sitio afectado. El daño efectuado sobre el vaso permite la exposición de colágeno, el cual al entrar en contacto con las plaquetas induce a su activación adhiriéndose con firmeza a la pared vascular.⁵⁶ (Fig. 24)



Fig. 24. Plaquetas migrando al sitio de la lesión.

El colágeno y el FvW actúan en conjunto para dar inicio a la formación del trombo. El FvW realiza la captura primaria de las plaquetas hacia la superficie interna del vaso y el colágeno proporciona mayor estabilidad de la unión de la plaqueta a la superficie dañada. En el proceso de interacción entre plaqueta y colágeno participan dos receptores plaquetarios, la GPVI y la integrina $\alpha 2\beta 114$. La activación de las plaquetas mediada por GPVI permite una firme adhesión de las plaquetas y la secreción de las sustancias procoagulantes y proinflamatorias contenidas en ellas, lo que hace que el trombo crezca y se consolide su formación. Además, a la unión de las plaquetas al colágeno sigue la expresión de fosfatidilserina sobre la membrana plaquetaria. La fosfatidilserina proporciona actividad protrombinasa, que aumenta la formación de trombina.⁵⁶

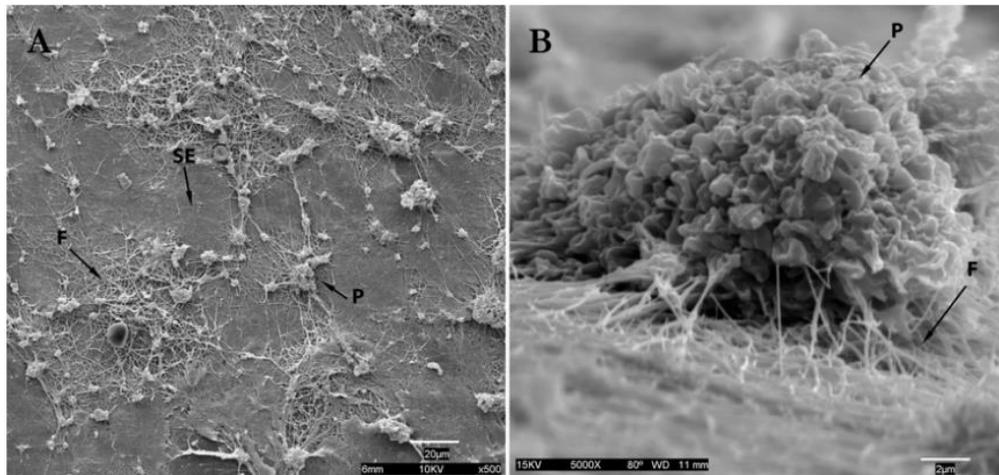


Fig. 25 Micrografías obtenidas por microscopía electrónica de barrido de segmentos vasculares perfundidos con sangre entera durante 10 minutos. A) Las plaquetas (P) se depositan sobre el subendotelio (SE) expuesto, mientras paralelamente se forma una malla de fibrina (F) que estabiliza el tapón plaquetario. B) Imagen a mayor aumento.

Las plaquetas adheridas permanecerán vivas durante horas o días en el sitio de la lesión vascular y liberarán micro vesículas con actividad proinflamatoria y protrombótica. Después de la unión de las plaquetas, el FvW y el colágeno, se requiere el reclutamiento de nuevas plaquetas desde la circulación, a este proceso se le llama agregación plaquetaria. (Fig. 25) La agregación, es posible por la acumulación local de agonistas que permitan la activación de plaquetas circulantes, estas sustancias agonistas son liberadas desde las plaquetas ya adheridas a la pared del vaso. Entre estos agonistas se incluyen el ADP, el TxA₂, la epinefrina y la trombina. La etapa final es la activación de los receptores $\alpha\text{IIb}\beta_3$, que posibilitan la unión del fibrinógeno y también del FvW, lo que permite el establecimiento de puentes estables entre plaqueta y plaqueta.⁵⁶

El proceso de estabilización participan también otras moléculas, quizá una de las de mayor interés sea el ligando de CD40 (CD40L).

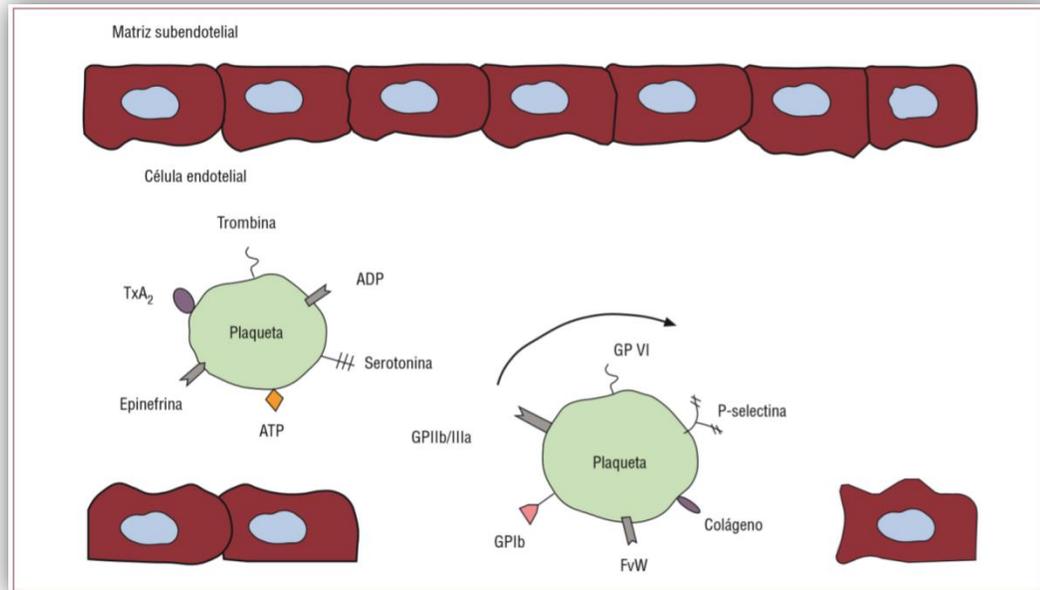


Fig. 26 Principales agonistas y proteínas de adhesión que en la plaqueta participan en el proceso de activación plaquetaria. ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; FvW: Factor de von Williebrand; GP: glucoproteínas; TxA₂: Tromboxano A₂

El CD40L es una glucoproteínas almacenada en los gránulos plaquetarios que, tras la desgranulación plaquetaria, pasa a expresarse en la superficie de la plaqueta. Desde allí puede liberarse desde la plaqueta al plasma mediante la actividad de la metaloproteasa-2. Tanto el CD40L unido a la plaqueta como el CD40L soluble interactúan con el CD40, expresado en los linfocitos B, los neutrófilos, los monocitos, otras plaquetas, las células endoteliales, las células dendríticas, los fibroblastos y las células de músculo liso vascular, entre otras. No se conoce bien el papel de esta interacción CD40L-CD40, pero sí se sabe que la interacción del CD40L de la plaqueta



con el CD40 de las células endoteliales estimula la expresión y la liberación de moléculas asociadas al proceso inflamatorio¹⁵. Además, la interacción del CD40L expresado en las plaquetas con las células endoteliales de origen coronario reduce la capacidad de estas de liberar óxido nítrico (NO) y aumenta el estrés oxidativo.⁵⁶

Función del TxA₂ la fase de amplificación plaquetaria

Después de la activación inicial de las plaquetas se produce el fenómeno de reclutamiento plaquetario, en el que diferentes mecanismos, como el TxA₂ que se sintetiza en la plaqueta como consecuencia de la liberación de ácido araquidónico (Fig. 27), cooperan para que esta activación se transmita al mayor número de plaquetas posible.⁵⁶



Fig.27 Síntesis de TxA₂

Se sabe que el ac. acetil salicílico actúa sobre la COX-1 plaquetaria de manera irreversible, inhibiendo su actividad enzimática y por lo tanto evitando la activación de más plaquetas; pero también actúa sobre la COX-1 endotelial quien normalmente libera un inhibidor de activación plaquetaria, la prostaciclina. Sin embargo, cada día se genera un 10% de nuevas plaquetas del total en el torrente sanguíneo, por lo que 48hrs después de la última toma de ac. acetil salicílico, el 30% de las plaquetas circulantes tendrá una producción normal de TxA2 por la activación de la COX-1.⁵⁶

El TxA2 también utiliza la reducción de la formación de AMPc como mecanismo de la activación plaquetaria. Éste, requiere la liberación de ADP para inhibir la actividad de adenilatociclasa.⁵⁶ (Fig. 28)

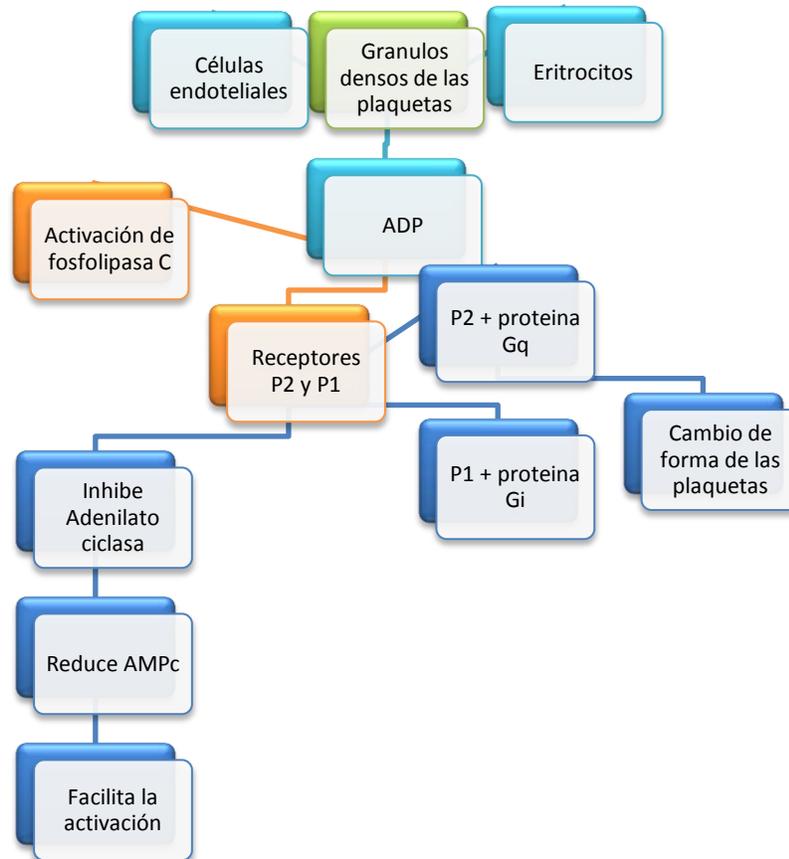


Fig. 28 Activación de plaquetas por medio de ADP



2.1.6 CASCADA DE COAGULACIÓN: TEORÍA CLÁSICA

La coagulación plasmática consiste en una serie de reacciones que tiene por fin transformar una proteína soluble (Fibrinógeno), en otra insoluble (Fibrina) por acción de la trombina.⁵⁷

En los años sesenta dos grupos (Mc Farlane y Ratnoff) propusieron la llamada cascada enzimática de la coagulación, que consistía en una secuencia de pasos, donde la activación de un factor de la coagulación conducía a la activación de otro hasta entonces inactivo y así sucesivamente hasta llegar a la formación de trombina. Su velocidad de interacción se acelera enormemente cuando se absorben y concentran en una superficie. *In vivo*, son los fosfolípidos plaquetares los principales responsables de esta función. Algunos de estos factores (Va, VIIIa) actúan como cofactores, acelerando las reacciones hasta 1000 veces.⁵⁷

Se dividió la coagulación en dos sistemas o vías: intrínseca y extrínseca, cuya actividad se mide en el laboratorio con los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA) y de Protrombina (TP) respectivamente. Ambas vías confluyen en la activación del FX de la coagulación. Este modelo es de gran utilidad para comprender el mecanismo de formación del coagulo *in vitro*, pero existen varias evidencias de que *in vivo* el mecanismo fisiológico de la coagulación es diferente.⁵⁷

Casi todos los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado. De ellos los Factores II, VII, IX y X son las serinproteasas (contienen el aminoácido serina en la zona activa de la molécula), así como la Proteína C y su cofactor la proteína S, necesitan para su síntesis la presencia de vitamina K.⁵⁷

La vía intrínseca se inicia con la fase de contacto, al entrar en contacto el plasma con una superficie extraña, cargada negativamente, fibras de colágeno, cristal o caolín. El FXII se activa parcialmente y actúa sobre la



precalicreína formando calicreína, está junto al quininógeno de alto peso molecular, intervendría amplificando la activación del FXII, el cual actuaría sobre el FXI produciendo FXIa, este activaría el FIX pasando a FIXa, el cual provocaría la activación del FX.⁵⁷

La vía extrínseca se inicia con la unión del FVIIa con el Factor Tisular (FT), formando el complejo FT-FVIIa, constituyendo en condiciones fisiológicas el inicio de la coagulación. Una vez formado el complejo FT-FVIIa, la cascada de la coagulación puede seguir dos caminos: uno de ellos es la activación del FIX; el otro camino es la activación directa del FX. El FXa también es capaz de activar al FIX, acelerando el proceso de formación del FIXa.⁵⁷

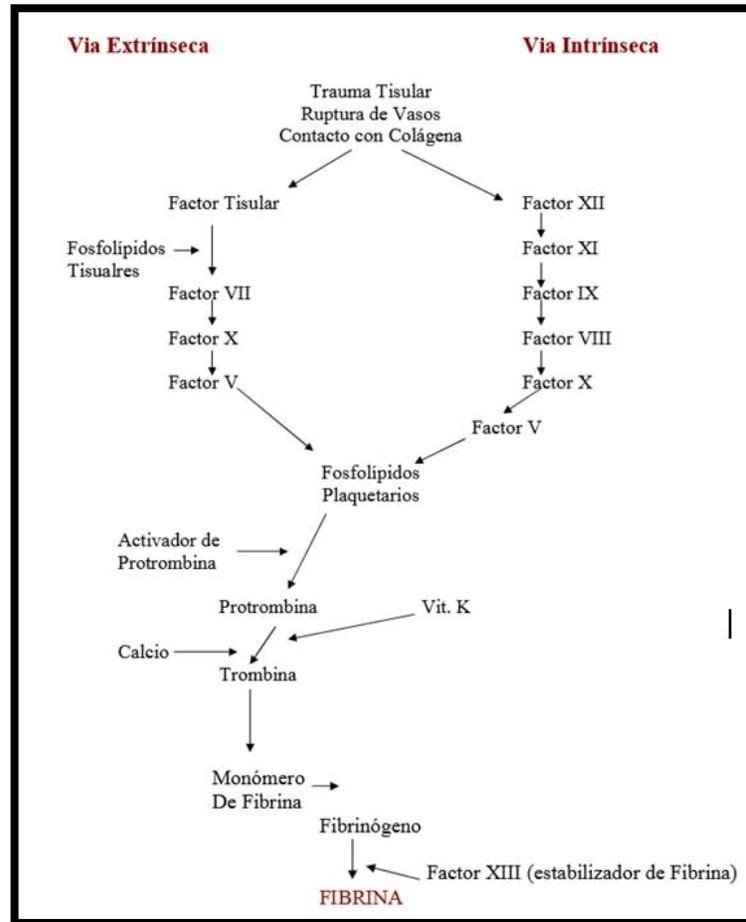


Fig. 29 Esquema de cascada de coagulación (clásica).



En condiciones normales, el complejo FT-FVIIa es responsable de inicial la generación de FXa, el cual proporciona suficiente trombina para inducir la agregación local de las plaquetas y activación de los cofactores FV y FVIII. Sin embargo, el FXa producido por el complejo FT-FVIIa se encuentra amortiguado por el inhibidor del Factor Tisular (FTI), siendo insuficiente para sostener la hemostasia y debe ser amplificado por la acción del FIXa y FVIIIa para finalizar y que persista la hemostasia. El FXa formado por cualquiera de las dos vías mencionadas, forman a su vez un complejo con el FVa y el FII (Protrombina) transformándolo a FIIa (Trombina). En una última etapa, la trombina abandona la superficie celular para transformar el Fibrinógeno en fibrina.^{57,58}

2.1.7 MODELO ACTUAL DE LA COAGULACIÓN (HOFFMAN)



Fig. 30 Profesora de patología Maureane R. Hoffman Duke University School of Medicine.

Fase 1 de iniciación: Exposición de Factor tisular tras la lesión vascular El FT es el principal iniciador de la coagulación in vivo y un componente integral de la membrana celular. Se expresa en numerosos tipos celulares, y está presente en monocitos circulantes y en células endoteliales en respuesta a procesos inflamatorios. Durante el proceso hemostático que tiene lugar tras la lesión vascular, se produce el contacto de la sangre circulante con el subendotelio, lo que favorece la unión del FT con el Factor VII circulante y su posterior activación.^{59,60}

El complejo FT/VIIa activa los factores IX y X. El factor Xa se combina en la superficie celular con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, que jugarán un papel importante en la activación de plaquetas y factor VIII durante la siguiente fase.^{59,60}



Fig. 31 Fase de iniciación en el modelo actual de Hoffman

Fase de 2 de amplificación: trombina generada en células donde se expone el FT El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y componentes plasmáticos con tejidos extravasculares. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial, siendo activadas en lugares donde se ha expuesto FT.

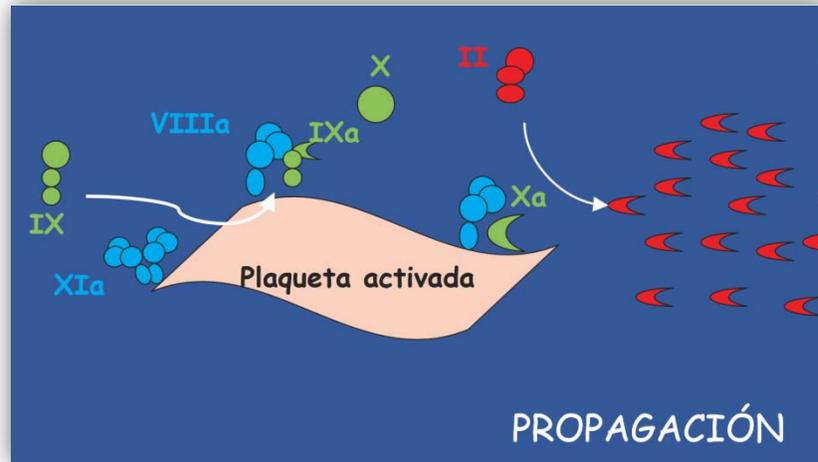


Fig. 33 Fase de propagación en el modelo actual de Hoffman

La protrombinasa es 300.000 veces más activa que el factor Xa en catalizar la activación de protrombina. La trombina generada activaría, asimismo, al factor XIII o factor estabilizador de la fibrina, y a un inhibidor fibrinolítico (TAFI) necesarios para la formación de un coágulo de fibrina resistente a la lisis (Figura 2C)16-18. Por consiguiente, según el modelo celular actual de la hemostasia, la coagulación fisiológica depende de la exposición de FT (subendotelial), que se pone en contacto en el lugar de la lesión con el factor VIIa y del ensamblaje de las reacciones de coagulación a nivel de superficies celulares como las plaquetas, lo que favorece la formación de trombina a nivel local y la generación de un coágulo estable de fibrina. Este modelo contempla una vía única y la focalización del proceso en las superficies celulares (Figura 33)^{59,60}



2.1.8 PRUEBAS DE COAGULACIÓN

Tiempo de hemorragia: Una hemorragia dura de 1 a 6 minutos, dependiendo de la profundidad de la herida y del grado de hiperemia. La ausencia de varios factores de coagulación puede retardar el tiempo de coagulación.

Tiempo de coagulación: El método que más se utiliza es recoger sangre en un tubo de ensayo de vidrio y se agita cada 30 segundos hasta que la sangre se coagule. El tiempo de coagulación normal será de 6 a 10 minutos. Interfiere el largo del tubo y la limpieza del mismo.

Tiempo de protrombina (TP): Indica la rapidez de la formación del coágulo sanguíneo, evalúa la vía extrínseca, es la única prueba que mide el factor VII, el valor normal 10 a 15 segundos.

Tiempo de Tromboplastina Parcial (TPT): Evalúa la vía intrínseca sensible a todos los factores excepto el VII el valor normal es de 40 a 45 segundos.

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA): Mide FXII, FXI, FIX, FVIII y los comunes FX, FV, FII y Fibrinógeno.

Tiempo de trombina: Es una prueba que permite explorar de forma rápida y simple el tiempo para la formación de fibrina. Este indicador se mantiene normal en deficiencias del factor XIII; debe ser determinado antes de cualquier cuantificación analítica en caso de prolongación inexplicable de los test globales (TP, TPTA).⁶¹

2.2 FIBRINÓLISIS

Es un proceso, el cual tanto en estado fisiológico como patológico, produce una destrucción del Fibrinógeno y de la fibrina por medio de una enzima llamada plasmina produciendo los productos de degradación del Fibrinógeno y de la fibrina (PDF). El efector final del sistema es la plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación (PDF y dímero D). La plasmina es producida a partir del plasminógeno, por acción de dos activadores del plasminógeno: activador tisular (t-PA) y activador tipo urocinasa (u-PA). La plasmina es la enzima encargada de producir la lisis de la fibrina, la cual se encuentra en el plasma. La fibrinólisis se inicia por la t-Pa liberada desde el endotelio en respuesta a diversos estímulos (trombina, oclusión venosa, ejercicio físico, etc.). Una vez liberado se une a la fibrina donde activa el plasminógeno a plasmina que degrada la fibrina del coágulo. La trombina puede activar otro inhibidor fibrinolítico, el TAFI, el cual elimina residuos de lisina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno y ulterior degradación del coágulo.⁶²

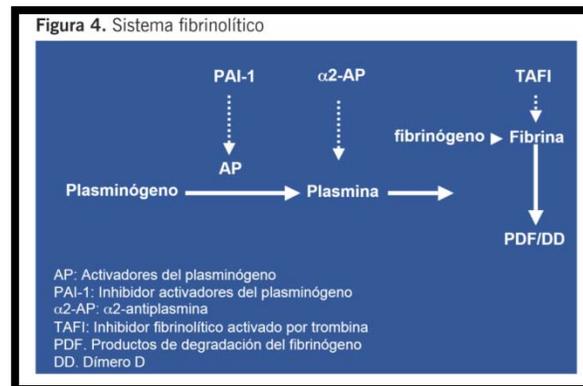


Fig. 34 Vía de activación del sistema fibrinolítico



2.3 CICATRIZACIÓN ÓSEA

La cicatrización del hueso alveolar después de una extracción dentaria es básicamente el mismo proceso de cicatrización que en una fractura. El proceso de cicatrización se puede dividir en cinco estadios; esta división es para tener una mejor comprensión al momento de su estudio, ya que en realidad muchos de los cambios son simultáneos.

Primer estadio.

La realización de una extracción dental trae como consecuencia una herida en el alveolo, causando: una hemorragia en su interior debido al desgarramiento de los vasos sanguíneos apicales y de los vasos del tejido periodontal. De los primeros minutos a media hora, la función hemostática y de coagulación cumple su papel causando el cese del sangrado y forma un coágulo sanguíneo en el interior del alveolo. El coágulo es una red tridimensional de fibrina que atrapa células sanguíneas y plaquetas. A partir de 24 a las 48 horas siguientes comienza en los tejidos circundantes un proceso inflamatorio acompañado de hiperemia, exudado del plasma e inflamación donde actúan principalmente leucocitos y macrófagos.⁶³

Segundo estadio.

Llegando al 2^{do} o 3^{er} día posterior a la extracción, comienza la organización del coágulo; que se caracteriza por la proliferación de los distintos tipos de células. El crecimiento de células como fibroblastos va desde la periferia del alveolo y los espacios medulares contiguos hacia el interior del coágulo. Del remanente de los vasos sanguíneos provenientes del periodonto y hueso existe la proliferación de células provenientes del endotelio que formarán una red capilar. Estos dos sistemas proveerán de soporte e irrigación al coágulo sanguíneo, para el día 7 posterior a la extracción, el coágulo será sustituido



por tejido de granulación a la par en la cresta alveolar se inicia un proceso de remodelación por la activación de osteoclastos.⁶³

Tercer estadio.

En esta etapa se da la sustitución del tejido de granulación por tejido conectivo; se inicia al 3^{er} o 4^{to} día y se completa hacia los 20 días, pero el primer signo de formación ósea se produce entre el 5^{to} y 8^{vo} días. En la base del alvéolo se ven unas delicadas trabéculas de hueso fibrilar inmaduro que corren desde el hueso alveolar hacia el interior del coágulo. Al mismo tiempo la resorción osteoclástica de la cresta alveolar continúa de manera que mientras la cavidad se rellena de hueso, su profundidad total disminuye dando como resultado la disminución de la altura del reborde alveolar. La cavidad comienza a epitelizarse en el margen gingival hacia el 4^{to} día; pero no se completa hasta los 24 - 35 días, o más.⁶³

Cuarto estadio.

Regularmente a la 5ta semana el alvéolo está ocupado en sus dos terceras partes por hueso fibrilar grueso; este proceso puede tardar de 6 - 8 semanas en completarse. Radiográficamente podemos apreciar un escaso incremento de la densidad ósea a causa de la radiolucidez del hueso inmaduro.⁶³

Quinto estadio.

A los 40 días cuando la cavidad puede estar ocupada por completo de hueso fibrilar, aun se puede apreciar radiográficamente el contorno de la lámina dura de la pieza. Mucho después, se establece una trama trabecular uniforme de hueso maduro y se forma una capa de hueso compacto sobre el alvéolo; la cantidad y distribución de las nuevas trabéculas óseas dependerá de la presión funcional ejercida sobre el hueso alveolar.⁶³



3. OSTEÍTIS ALVEOLAR

En la literatura se han reportado hasta 17 definiciones diferentes; la siguiente definición fue encontrada en nuestro idioma por Torres Lagares en el año 2004: “*Dolor postoperatorio en y alrededor del alveolo dentario, el cual se incrementa en severidad en algún momento entre el primer y el tercer día postextracción, acompañado de la desintegración parcial o total del coagulo sanguíneo intralveolar, acompañado o no de halitosis*”.⁶⁴

El término osteítis concierne a los procesos infecciosos, aunque también a procesos inflamatorios no infecciosos como los que se observan en algunas condiciones en las que nunca puede demostrarse una causa infecciosa que afecta algún hueso, tal es el caso de la osteítis alveolar. Algunos autores llaman osteítis a las osteítis infecciosas postoperatorias o postraumáticas, es decir, producidas por inoculación directa, y osteomielitis a las contaminaciones hematógenas.⁶⁵

El termino Osteomielitis fue introducido por Nelaton en 1844, haciendo referencia a un proceso infeccioso del hueso y de la medula. Por lo tanto es correcto el uso del término osteítis para definir lesiones de tipo infecciosas o a las de tipo inflamatorias, por lo que el termino mayormente empleado para referir la afección que trata este trabajo es Osteítis⁶⁵

Otra de las definiciones encontradas es la que proporciona Camila Lopes Cardoso en la publicación “*Clinical subjects of dry socket*” del 2010: Complicación dolorosa en la que acontece la desintegración parcial o total del coagulo sanguíneo dentro del alveolo en un periodo de aparición de 2 a 4 días después de la extracción dentaria.⁶⁶

Publicaciones más recientes hacen énfasis en que algunos autores la definen como un proceso infeccioso y otros como un proceso inflamatorio, sin



embargo todos hacen referencia a que esta complicación es caracterizada por sintomatología dolorosa referente al sitio de la extracción dental.

Sinónimos

Existen muchas formas para hacer referencia de esta complicación algunos de los nombres encontrados son osteítis alveolar (OA), osteítis localizada, osteítis postoperatoria, alveolalgia, alveolitis seca dolorosa, alveolo séptico, alveolo necrótico, osteomielitis localizada, alveolitis fibrinolítica, osteítis alveolar localizada, síndrome osteomiélfítico postextracción.^{67,68}

Término sugerido

Esta afección, es sin duda causada tras la intervención quirúrgica o remoción dentaria. Muchos autores la asocian al trauma quirúrgico o a la inexperiencia del operador por otra parte existen evidencias de actividad bacteriana en el desarrollo de la enfermedad y aun que no se ha determinado si es la acción fibrinolítica o la bacteriana, incluso una combinación de ambas. De lo que se está seguro es que es una complicación postoperatoria: no hay extracción, no hay afección.⁶⁹

Entre tanto se descubre la etiología el termino más apropiado para llamarla es osteítis. Considerando que el termino es utilizado para nombrar inflamación ósea infecciosa postoperatoria o postraumáticas. Una vez determinado el vocablo adecuado se debe especificar de qué osteítis se habla; ya que existe la osteítis del adulto, osteítis en el paciente diabético, osteítis de la sífilis, osteítis fúngicas etc.⁶⁹

Esta osteítis es única ya que se relaciona íntimamente con los dientes y su hueso de soporte. Y ya que no existe otro hueso parecido al alveolar es el nombre que algunos autores usan para describir esta condición: Osteítis Alveolar. Y es el nombre que se ha decidido usar en este trabajo.⁶⁹

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La Osteítis Alveolar verdadera está caracterizada por la pérdida prematura del coagulo sanguíneo ya sea de manera parcial o total, dejando expuesto el alveolo después de realizar la extracción. Debe diferenciarse de otras condiciones como la osteoradionecrosis, osteoporosis, osteonecrosis por uso de bifosfonatos, enfermedad de Paget, y otras en las que si se da la formación del coagulo en el interior del alveolo. Por medio de la anamnesis podremos distinguir entre una condición y otra. Preguntas como: uso de medicamentos, enfermedades sistémicas, tiempo de evolución, son determinantes para excluir otras condiciones.^{70,71,72,73,74,}

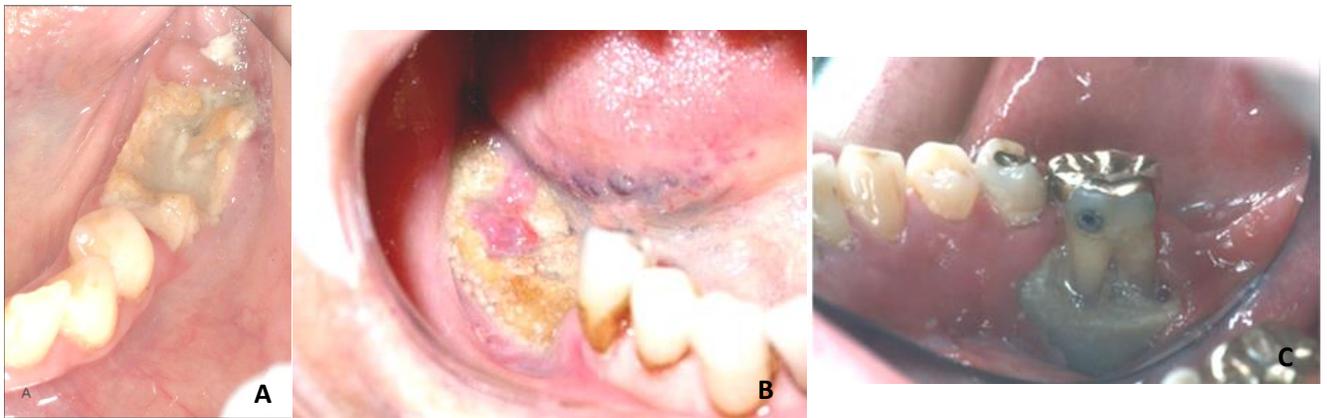


Fig. 35 Imágenes A y B; hallazgo clínico de osteonecrosis por uso de bifosfonatos en zonas mandibulares. Imagen C; hallazgo clínico de osteoradionecrosis asociada a un molar



5. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de Osteítis Alveolar que se ha reportado tiene rangos muy amplios se ha reportado desde el 1% hasta el 70%. En extracciones dentales simples se tiene registros del 0.5% hasta un 5% y los valores más elevados son hasta del 7% a diferencia de los procedimientos de extracciones dentales de terceros molares inferiores donde se reporta un 15%, 30%, 45%, 68.4%,70%. Promediando la incidencia de todas las extracciones (terceros molares inferiores y el resto de las extracciones) la incidencia de Osteítis Alveolar según varios autores es del 3%-4%.^{75,76,77,78,79}

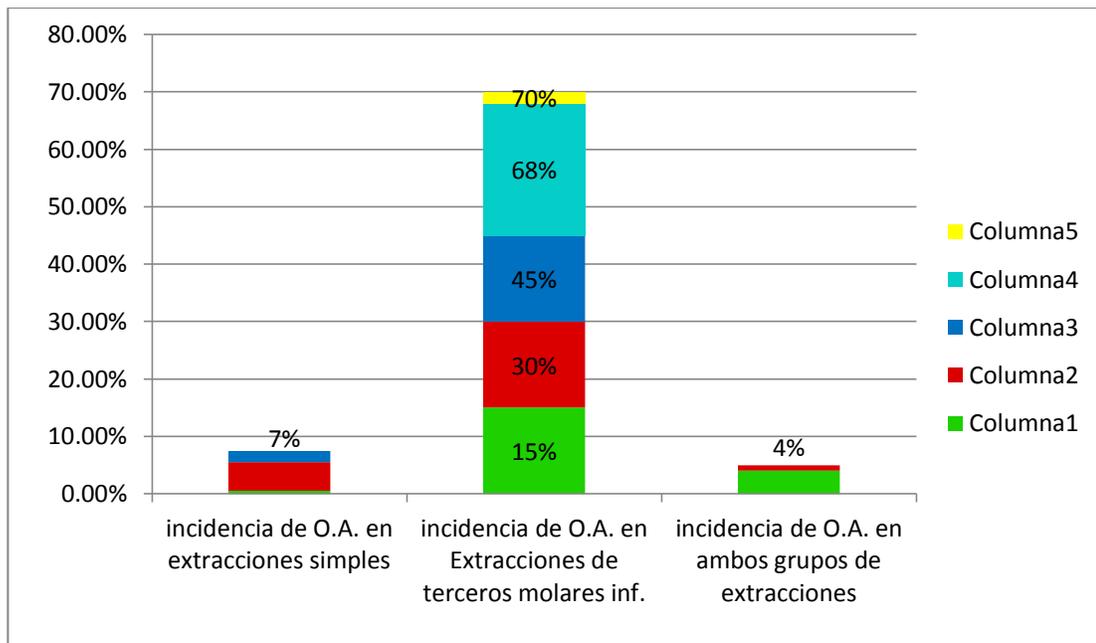


Fig. 36 Registro de reportes de incidencia de O. A. en la literatura.

Las variaciones tan amplias en los reportes de los estudios, se debe a los diferentes criterios diagnósticos, criterios de inclusión, manejo operatorio, indicaciones post operatorias, posición del diente a extraer, magnitud de la muestra, mezcla de datos de extracciones simples y tratamiento quirúrgico de dientes retenidos son algunas de las variables que pueden influir en los resultados estadísticos. En algunos casos los pacientes suelen requerir de



extracciones múltiples y presentar Osteítis Alveolar en 2 sitios distintos en el mismo paciente lo que puede arrojar resultados diferentes; en un estudio realizado en el 2011 se realizaron un total de 564 extracciones en 284 pacientes de los cuales 12 presentaron Osteítis Alveolar relacionados 13 sitios de extracción dando como resultado una incidencia de 2.3% del total de dientes extraídos y un 4.2% de los pacientes afectados.^{75,76,77,78,79}

Los estudios realizados con un mayor control reportan incidencias de un 25-30% después de la extracción de terceros molares mandibulares. Con respecto a los estudios realizados que presentan resultados menores al 1% o mayores al 35% es recomendado dudar de ellos por falta de credibilidad clínica, por tener variables no controladas, factores de riesgo no controlados, muestra clínica insuficiente etc.^{75,76,77,78,79}

Extracciones de terceros molares inferiores

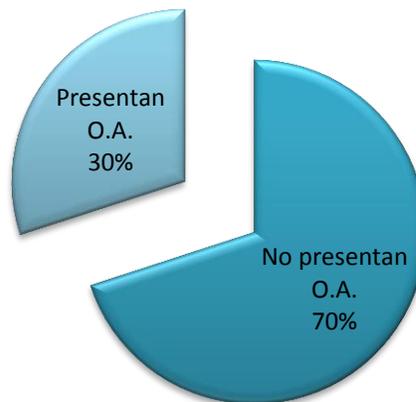


Fig.37 Reportes de incidencia de O.A. después de la extracción de terceros molares inferiores en estudios con mayor control.



Diversos estudios se han realizado para detectar los factores que pueden incrementar la aparición de la Osteítis alveolar. Algunos factores que reportan incremento de Osteítis Alveolar son: Uso de anticonceptivos Orales (pacientes femeninas), hábito de fumar (1 paquete o más por día), día en que se realiza la extracción respecto al ciclo menstrual. Se observó que la aparición de la alveolitis en pacientes de sexo femenino es de hasta 4,1% frente al 0,5% de los hombres, un aumento de 5 veces en la incidencia en comparación con los varones. Y se presenta con mayor frecuencia en edades de 20- 40 años. En la mayoría de los casos no se ha visto reportes de Osteítis Alveolar en edades menores a los 18 años ni mayores a los 50.^{75,76,77,78,79}



6. ETIOLOGÍA

La etiología exacta de la Osteítis Alveolar aun se desconoce y han surgido dos teorías que tratan de explicarla.

6.1 Teoría fibrinolítica

Birn realizó una serie de estudios y publicaciones entre 1963 y 1967 para tener una mejor comprensión de la fisiopatología de esta condición. En esta teoría se plantea que después de realizar la extracción de algún diente da inicio un proceso inflamatorio con gran potencial de afectar la formación y fijación del coagulo sanguíneo. Por medio de diversos estudios clínicos y de laboratorio se ha observado el incremento de la actividad fibrinolítica en el curso de una Osteítis Alveolar. Birn sugirió que la etiología de la Osteítis Alveolar es un aumento de la fibrinólisis local, que conduce a la desintegración del coágulo. Por efecto de las quinasas liberadas en el proceso de inflamación o bien por una activación directa o indirecta del plasminógeno, se desintegraría la fibrina, causando la lisis del coágulo o su desprendimiento.⁸¹

Los factores que activan la vía del plasminógeno pueden ser directos o indirectos (no fisiológicos). Y también se pueden clasificar en relación a su presencia en el plasma sanguíneo en intrínsecos o extrínsecos.⁸²



Tipos de activadores del plasminógeno	Activadores fisiológicos	Activadores no fisiológicos
Directos	Extrínsecos Activador tisular del plasminógeno Activador endotelial del plasminógeno	Químicos Glicerol Cloroformo
	Intrínsecos Activador dependiente del Factor XII	
Indirectos	Uroquinasa	Bacterianos Estreptoquinasa Estafiloquinasa

Fig. 38 Clasificación de los activadores del plasminógeno

Dentro de las sustancias clasificadas como activadores directos intrínsecos encontramos los siguientes: El activador dependiente del factor XII y la Uroquinasa. Ambos son mediados por leucocitos.

Y de las sustancias clasificadas como activadores directos extrínsecos están: El activador tisular del plasminógeno y el activador endotelial del plasminógeno.

Por último encontramos a los activadores indirectos que en su mayoría son: Estreptoquininas y estafiloquininas. ^{82,83,84,85}

Es debido a estos activadores que se ha pensado que esta teoría podría unirse a la teoría bacteriana.

En un análisis realizado por Birn se revisó la acción fibrinolítica local de varios tejidos del cuerpo encontrando niveles de actividad fibrinolítica más alta en hueso y tejido uterino que en musculo esquelético, riñón, hígado, corazón, cerebro, pulmón, tiroides, y vaso. ^{82,83,84,85}



Birn, además propone, que la causa del dolor que caracteriza esta compilación se debe a la presencia y formación de quinasas en el interior del alveolo. Se ha demostrado que las quinasas tienen la facultad de activar los nervios aferentes primarios, los cuales han sido estimulados previamente por mediadores inflamatorios, y que concentraciones de quinasas menores a 1ng/ml tienen la capacidad de producir dolor intenso.^{82,83,84,85}

6.2 Teoría bacteriana

Esta teoría se fundamenta en los conteos bacterianos obtenidos de alrededor del sitio de la extracción, antes y después de realizar la remoción dentaria, en los pacientes que desarrollaron Osteítis Alveolar en comparación con los pacientes que no la desarrollaron.

Estos recuentos demostraron un aumento del número de bacterias en los pacientes que desarrollaron Osteítis Alveolar en un comparativo con los pacientes que no la desarrollaron. Otros estudios demuestran que el uso de algún antimicrobiano reduce la incidencia de osteítis alveolar.

Algunas de las bacterias presentes en el alveolo durante el desarrollo de Osteítis Alveolar es el *Streptococco* α y β -Hemolítico, *Enterococcus*, *Streptococco Viridans*, *Bacillos coryneform*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomona saeruginosa*, *Citrobacter freundii*, y *Escherichia coli* y otras.

En estudios realizados en animales, se usó *Actinomyces viscosus* y *Streptococcus mutans* para producir de manera artificial una Osteítis Alveolar. Se utilizaron estos dos microorganismos por el gran potencial de desarrollo de Osteítis Alveolar. Los resultados del estudio concluyeron en un retraso de la cicatrización del alveolo.

El *Treponema denticola* posee gran actividad fibrinolítica este microorganismo se observa en el desarrollo de enfermedad periodontal, es



importante resaltar que la Osteítis alveolar rara vez se presenta en niños, etapa en la cual este microorganismo no está presente en la flora bucal.

Algunos investigadores estudiaron la relación que existe entre el motivo de la extracción dental y la incidencia de Osteítis Alveolar. Determinando mayor incidencia de la enfermedad cuando los dientes eran extraídos por consideraciones terapéuticas: presencia de infección y caries (21.9%) comparado con las extracciones preventivas o que no estaban asociadas a infección o caries, que presentaron 7.1% en la prevalencia de Osteítis Alveolar.

En esta teoría el dolor es explicado por el efecto que tienen las toxinas liberadas por las bacterias sobre las terminaciones nerviosas del alveolo.

Aunque estas dos teorías presentan argumentos sólidos ninguna de las dos es aceptado universalmente, ya que no hay datos concluyentes para rechazar o validar alguna. Tampoco se excluye la idea de que la Osteítis Alveolar sea causada por mecanismos postulados en ambas teorías.^{86,87,88,89}



7. FACTORES DE RIESGO

Debido a que no se ha logrado determinar la causa exacta de la Osteítis Alveolar, se ha profundizado en la investigación de los factores predisponentes al desarrollo de la enfermedad. Algunos estudios con la finalidad de acercarse a la causa original y otros para establecer métodos preventivos en contra de la enfermedad. Pero sea cual sea la causa estos estudios han permitido la mayor comprensión de la enfermedad para prever o en su defecto darle un buen manejo.

Tabaquismo: en el año de 1979 Sweet & Butler realizaron estudios para comprobar la relación que observaban entre el hábito de fumar y Osteítis Alveolar.

En su estudio realizaron un total de 400 extracciones de terceros molares mandibulares, observando que aquellos pacientes que fumaban medio paquete de cigarrillos al día presentaban mayor probabilidad de desarrollar Osteítis Alveolar (12%) en comparación con los paciente no fumadores (2.6%).

La incidencia en pacientes fumadores aumentaba a un 20% en aquellos que fumaban más de una cajetilla de cigarrillos al día. Y se elevaba hasta un 40% en aquellos que fumaban el día de la cirugía o las primeras 24hrs después de la remoción del molar.

Se ha observado que fumar reduce la quimiotaxis de neutrófilos y la fagocitosis y dificulta la producción de inmunoglobulinas. La nicotina es absorbida por la mucosa oral y tiene efectos vasoconstrictores

Bortoluzzi y colaboradores encontraron una incidencia de 12.3% en pacientes que fumaban más de 20 cigarrillos al día, considerando que el aumento de la temperatura dentro de la boca y la acción de succión al



momento de fumar puede repercutir en la cicatrización normal del hueso alveolar.

Fumar puede introducir sustancias nocivas en la herida quirúrgica, sustancias contenidas en el cigarro como nicotina, monóxido de carbono entre otros son citotoxinas que actúan sobre las células de la zona de la extracción e inhiben el proceso de cicatrización.

La nicotina es la sustancia activa del cigarro, esta tiene efectos sobre el sistema de coagulación incrementando la agregación plaquetaria, incrementando el riesgo de formación de trombos en los capilares e isquemia periférica. Además de inhibir la proliferación de fibroblastos y macrófagos. El monóxido de carbono forma el complejo en la sangre llamado carboxihemoglobina, causando una disminución en el transporte de oxígeno y alteraciones en el endotelio vascular.^{90,91,92,93,94,95,96}

Uso de anticonceptivos orales: En el año de 1960 se tenía bajos registros de incidencia de Osteítis Alveolar relacionado con mujeres. Cuestión que cambió drásticamente en una década. Para la década de 1970 comenzó a observarse un aumento considerable en el número de pacientes femeninas que presentaban Osteítis Alveolar. Por lo que los estudios para saber la causa de dicho cambio comenzaron. No paso mucho tiempo para encontrar la causa de este incremento drástico de Osteítis Alveolar en mujeres. Y los resultados de los estudios apuntaban a un factor estrechamente relacionado con un mexicano.

Luis Ernesto Miramontes químico mexicano sintetizó en el año de 1951 la noretisterona, la primera píldora anticonceptiva creada, Luis Ernesto Miramontes y su equipo de colaboradores son las personas a quienes se les atribuye la invención de la píldora llamada Enovid. La píldora fue probada por primera vez el año de 1954 en un grupo de 50 mujeres de Massachusetts Estados Unidos. Dos años después se realizó una prueba mayor en una



población de 225 mujeres puertorriqueñas, teniendo resultados poco favorables. No sorprende el cambio geográfico tan drástico de la realización del primer estudio al segundo. Pero, a pesar de los resultados poco favorables obtenidos del estudio, la FDA en el año de 1960 aprobó la comercialización del medicamento como anticonceptivo ya que años antes se vendía como un regulador del ciclo menstrual.

Esto concuerda perfectamente con el incremento repentino de Osteítis Alveolar en mujeres de 1960 a 1970. Los primeros postulados proponían que los estrógenos y ciertas drogas podían activar el sistema fibrinolítico de manera indirecta y contribuir a la desintegración prematura del coagulo y como resultado causar Osteítis Alveolar. Catellani y colaboradores concluyen que la probabilidad de desarrollar Osteítis Alveolar aumenta con el incremento de estrógenos al tomar la píldora anticonceptiva. Más estudios muestran el incremento de los factores de coagulación II, VII, VIII, X y plasminógeno al usar anticonceptivos orales, además de incrementar la lisis del coagulo sanguíneo.

Estudios más recientes han revelado que la incidencia de Osteítis Alveolar es mayor en pacientes femeninos que en masculinos en el 2013 demostró que las mujeres que se encontraban en la segunda y tercera semana del ciclo menstrual presentaban mayor incidencia de Osteítis alveolar, se cree que durante la menstruación los niveles de estrógeno aumentan y con ello la actividad fibrinolítica dentro del hueso alveolar.

Se estima que el 19% de las mujeres del mundo en edad de 15 a 44 años utilizan la píldora anticonceptiva. Esta estadística no es uniforme en el mundo podemos encontrar que en el Reino Unido el 25% de las mujeres la utilizan. Mientras que en Japón solo el 1% de la población femenina la utiliza.



En México registros obtenidos por el INEGI indican que de 1976 a 2009 mujeres en edad fértil han incrementado el uso de algún método anticonceptivo pasando de un 30.2% (1976) a un 72.3% (2009).

Según un estudio de mercado realizado por Knobloch (grupo de investigación y medición de mercadeos para la industria farmacéutica mexicana) en el año 2014 se vendieron en México cinco millones 475mil 252 píldoras anticonceptivas.

Lo cual es relevante en el campo odontológico debido a la estrecha relación que se tiene con esta complicación.^{92,93,94,95,96,97}

Infección previa: La presencia bacteriana en el desarrollo de Osteítis Alveolar no solo ha sido considerada un factor de riesgo sino también se ha sugerido ser la causa de esta condición. Se han visto reportes de un aumento en la frecuencia de aparición de Osteítis Alveolar en pacientes con mala higiene dental, pericoronitis previa a la extracción, enfermedad periodontal, y caries en el diente a extraer.

En diversas ocasiones se ha intentado aislar el microorganismo específico causante de la Osteítis Alveolar. Observando a dos posibles causantes el *Streptococco Mutans* y *Actinomyces viscosus*.

Algunas bacterias constantemente liberan pirógenos que actúan a nivel basal estimulando el proceso de fibrinólisis. Estudios realizados por Nitzan muestran el predominio de bacterias anaerobias en relación con Osteítis Alveolar, estas bacterias predominan en los procesos infecciosos de Pericoronitis. Otra de las aportaciones de Nitzan son las observaciones del Treponema denticular. Este microorganismo produce altos niveles de plasmina que estimulan la actividad fibrinolítica.

Dificultad de la extracción: La dificultad de la extracción según diversos autores puede ser predisponente en la aparición de Osteítis Alveolar.



Intervenciones quirúrgicas que incluyen colgajo, odontosección y eliminación de hueso son predisponentes para la aparición de Osteítis Alveolar. Existen estudios que demuestran mayor incidencia en dientes "impactados". Donde la mayoría de las veces es necesario hacer las técnicas de sección del diente y eliminación ósea. Por otra parte algunos estudios trataron de asociar el tiempo de la intervención quirúrgica con el trauma. El resultado de esta asociación no correspondía de la manera en que se pensaba. Por lo que no se puede asociar el tiempo de la intervención con el trauma. Las extracciones de terceros molares superiores tienen un mayor índice de presentar Osteítis Alveolar que el resto de las extracciones estas extracciones presentan mayor dificultad en el procedimiento quirúrgico. Bortoluzzi y colaboradores asociaron la técnica de odontosección con Osteítis Alveolar.^{92,93,94,95,96,97}

Trauma quirúrgico: Muchos autores concuerdan con que el trauma es un factor de riesgo para el desarrollo de Osteítis Alveolar. El trauma que recibe el hueso alveolar al momento de la extracción puede ser la causa de la liberación de activadores tisulares directos de la inflamación, lo que puede activar la vía del plasminógeno y dar inicio a la actividad fibrinolítica local dentro del alveolo. Otra explicación que hay al respecto es que el trauma ejercido sobre las paredes del alveolo, ocluyen el sistema de irrigación del hueso retrasando la circulación lo que impide el sangrado al interior de la cavidad alveolar por lo tanto no se da la formación del coágulo.^{92,93,94,95,96,97}

Uso de anestésicos locales: Existe la creencia de que el uso de anestésicos con vasoconstrictor eleva la incidencia de Osteítis Alveolar, ya que el vasoconstrictor podría llegar a ocluir los vasos sanguíneos del hueso alveolar. La realidad es que existe poca evidencia de que esto sea cierto. En extracciones realizadas bajo anestesia general donde no se usó vasoconstrictor, se han presentado casos de Osteítis Alveolar. Otras investigaciones han hecho referencia a la técnica anestésica empleada



argumentando que la técnica intraligamentaria es factor para el desarrollo de la enfermedad. En este argumento el vasoconstrictor no es la causa sino el arrastre bacteriano al interior del alveolo.^{92,93,94,95,96,97}

Experiencia del operador: Algunos estudios han propuesto la falta de experiencia de quien realiza extracción como un probable factor de riesgo. Larsen asentó que los operadores con menor experiencia tienen mayor riesgo de favorecer la aparición de Osteítis Alveolar, esto en relación a un mayor trauma ejercido sobre el hueso alveolar. En estudios comparativos se ha observado mayor incidencia en los pacientes de los operadores de menor experiencia que operadores con mayor habilidad.^{92,93,94,95,96,97}

Cuidados postoperatorios deficientes: Dentro de los cuidados postoperatorios que reciben los pacientes que fueron sometidos a cirugías y extracciones esta evitar la succión con la boca. Esta indicación se hace para evitar el desalojo del coagulo por medio de la presión ejercida en el interior de la boca. Esto ha sido muy discutido y no existe evidencia en la literatura que lo avale.^{92,93,94,95,96,97}

Curetaje vigoroso: Se ha postulado que un curetaje intenso en el alveolo puede causar daño al hueso. Esta propuesta no cuenta con suficiente información para sustentar o refutarla. Lo que sí se sabe es que el endotelio de los vasos sanguíneos del remanente periodontal es necesario para la formación del sistema de irrigación en el coagulo. Y si se remueve por completo será más complicada su formación.^{92,93,94,95,96,97}



TABLE 1: Proposed risk factors and associated literature.

Risk factors	Authors supporting	Authors refuting
Trauma/difficult extraction	Birn (1973) [7]	Meyer (1971)
	Hellem & Nordenram (1973)	Ritzau & Swangsilpa (1977) [19]
	Lilly et al. (1974) [10]	Sweet & Butler (1978) [20]
	Keskitalo & Persson (1975)	Rood & Murgatroyd (1979) [21]
	Butler & Sweet (1977,1985) [22]	Krekmanov & Hallander (1980) [23]
	Catellani (1979) [24]	Schofield & Warren (1981)
	MacGregor (1979)	Krekmanov (1981) [25]
	Matthews (1982)	Nitzan (1983) [26]
	Brekke et al. (1983,1986) [27]	Heasman & Jacobs (1984) [28]
	Johnson and Blanton (1988) [29]	Field et al. (1985) [11]
	Fridrich & Olson (1990) [14]	Barclay (1987) [30]
	Larsen (1991) [31]	Swanson (1989) [32]
	Hoolley & Golden (1995) [33]	MacGregor (1990)
	Colby (1997) [34]	
	Alexander (2000) [6]	
Torres-Lagares et al. (2005) [5]		
Nusair & Younis (2007) [35]		
Inexperienced surgeon	Sisk et al. (1986)	Nusair & Younis (2007) [35]
	Larsen (1991) [31]	
	Herpy & Goupil (1991)	
	Larsen (1992) [2]	
	Alexander (2000) [6]	
Gender (female)	Oginni et al. (2003) [36]	
	MacGregor (1968) [12]	Catellani (1979) [24]
	Field et al. (1985) [11]	Heasman & Jacobs (1984) [28]
	Herpy & Goupil (1991)	Larsen (1992) [2]
Oral contraceptives	Alexander (2000) [6]	Colby (1997) [34]
		Nusair & Younis (2007) [35]
	Ygge et al. (1969) [37]	Barclay (1987) [30]
	Schow (1974) [38]	Larsen (1992) [2]
	Butler & Sweet (1977) [22]	Chapnick & Diamond (1992) [39]
	Sweet & Butler (1977,1978) [20, 40]	
	Fridrich & Olson (1990) [14]	
Smoking	Cohen & Simecek (1995) [41]	
	Hermesch et al.(1998) [42]	
	Alexander (2000) [6]	
	Sweet & Butler (1978) [20]	Barclay (1987) [30]
Increased age	Meechan et al. (1988)	Johnson and Blanton (1988) [29]
	Larsen (1992) [2]	
	Nusair & Younis (2007) [35]	
Flap design/suture	Birn (1973) [7]	Catellani (1979) [24]
	Herpy & Goupil (1991)	Schofield & Warren (1981)
	Alexander (2000) [6]	Heasman & Jacobs (1984) [28]
		Fridrich & Olson (1990) [14]
		Larsen (1992) [2]
Flap design/suture		Nusair & Younis (2007) [35]
	Rud et al. (1963)	Belinfante et al. (1973)
	Schow (1974) [38]	Sweet & Butler (1978) [20]
	Martis et al. (1978)	

A



TABLE 1: Continued.

Risk factors	Authors supporting	Authors refuting	
Vasoconstrictors in local anesthetics	Lehner (1958) [43]	Meyer (1971)	
		Birn (1973) [7] Tsirlis et al. (1992) [44] Alexander (2000) [6]	
Saliva	Krekmanov & Hallander (1980) [23] Krekmanov (1981) [25]	Birn (1973) [7] Nitzan (1983) [26] Alexander (2000) [6]	
		Martis et al. (1978)	
Bacterial involvement	MacGregor (1968) [12] Rud (1970) [45] Birn (1973) [7] Rood & Murgatroyd (1979) [21] Krekmanov & Hallander (1980) [23] Krekmanov (1981) [25] Nitzan (1983) [26] Swanson (1989) [32] Peñarrocha-Diago et al. (2001) [46]		
	Nusair & Younis (2007) [35]	MacGregor (1968) [12] Birn (1973) [7] Tsirlis et al. (1992) [44] Field et al. (1985) [11]	
	Single extraction (versus multiple)		
	Bone/root fragments	Birn (1973) [7] Blum (2002) [4]	Simpson (1969) [47]

B

Fig. 39. Factores de Riesgo reportes a favor y en contra.

Table 2. Risk factors associated with true AO

- Previous experience of AO
- Deeply impacted mandibular third molar (risk factor is directly proportional to increasing severity of impaction)
- Poor oral hygiene of patient
- Active or recent history of acute ulcerative gingivitis or pericoronitis associated with the tooth to be extracted
- Smoking (especially >20 cigarettes per day)
- Use of oral contraceptives
- Immunocompromised individuals

Fig. 40 Factores de Riesgo según Blum



8. PREVENCIÓN

Existe la idea de que para poder establecer un tratamiento para Osteítis Alveolar se debe conocer la causa específica de la enfermedad. Debido a esto muchos autores han hecho énfasis en dirigir los esfuerzos a la prevención del padecimiento.

De las opciones preventivas encontramos el uso de fármacos, recomendaciones operatorias, y cuidados postoperatorios.

Fármacos como la clorhexidina ha sido estudiada como método preventivo. Reduce las bacterias en el sitio de la extracción lo que permite un mejor establecimiento del coágulo.

La aplicación de coenzima Q10 en el sitio de la extracción acelera la cicatrización del tejido blando después de la extracción creando una barrera física que protege al coagulo sanguíneo.

El uso de plasma rico en factores de crecimiento ha sido estudiado como método preventivo con resultados satisfactorios, ya que favorece el crecimiento endotelial lo que reduce el tiempo de cicatrización.

Las consideraciones del operador en el momento quirúrgico deben dirigirse para evitar en medida de lo posible el trauma quirúrgico. Se cree que la lesión del hueso influye de varias maneras para la aparición de la enfermedad. Con la compresión del hueso el sistema de irrigación se oblitera impidiendo el flujo sanguíneo hacia la cavidad alveolar.

Las indicaciones postoperatorias como evitar fumar después de la extracción, evitar succión para prevenir el desalojo físico del coagulo, y evitar la ingesta de alimentos que puedan introducirse en la herida post extracción. Son cuidados que el paciente deberá llevar a cabo ya que de no hacerlo podría favorecer la aparición de Osteítis Alveolar.^{98,99,100}



Table 3. A summary of non-pharmacological measures to prevent AO

-
- Use of good quality current preoperative radiographs
 - Careful planning of the surgery
 - Use of good surgical principles
 - Extractions should be performed with minimum amount of trauma and maximum amount of care
 - Confirm presence of blood clot subsequent to extraction (if absent, scrape alveolar walls gently)
 - Wherever possible preoperative oral hygiene measures to reduce plaque levels to a minimum should be instituted
 - Encourage the patient (again) to stop or limit smoking in the immediate postoperative period
 - Advise patient to avoid vigorous mouth rinsing for the first 24 h post extraction and to use gentle toothbrushing in the immediate postoperative period
 - For patients taking oral contraceptives extractions should ideally be performed during days 23 through 28 of the menstrual cycle
 - Comprehensive pre- and postoperative verbal instructions should be supplemented with written advice to
-

Fig. 41 Medidas preventivas no farmacológicas



9. MANEJO

Ya que hablar de un tratamiento para Osteítis Alveolar es controversial, puesto que solo se puede hablar del tratamiento de algún padecimiento si se conoce la causa. Usaremos el término manejo para hablar de las opciones que tenemos para atender esta enfermedad, y proporcionar al paciente alivio.

Dentro de las herramientas que tenemos a la mano para el manejo de esta condición, están el uso de antibióticos, antisépticos, abordajes multimoleculares, uso de láser, sustancias oleosas, anestésicos, analgésicos, homeopatía, por lo que se debe comparar cuales de estos tratamientos son los más efectivos, y cuáles son las mejores alternativas.

El uso de eugenol por sus propiedades de sedación y antimicrobianas ha sido usado ampliamente en odontología. Existen análisis de uso de eugenol líquido directo al alveolo, apósitos con eugenol, pastillas de agregados múltiples entre ellos eugenol.

En un estudio se realizó un comparativo entre dos medicamentos con contenido de eugenol. El primero una pastilla de GECB (guaiacol 3%, eugenol 3%, clorobutanol 1.6% y bálsamo del Perú como base), el segundo óxido de zinc y eugenol (OZE). En el comparativo Abbas Haghghat y cols. Colocaron la pastilla de GECB en un grupo y OZE en un segundo. En ambos grupos se complementó la terapéutica con Ibuprofeno. Los resultados del estudio demostraron que el uso de cualquiera de estas dos terapéuticas acompañada de Ibuprofeno disminuía la sintomatología dolorosa de los pacientes. En el grupo tratado con GEBC se registró el alivio del dolor en 9.8 minutos, mientras que en el grupo de OZE llevó 45.5 min y dosis más altas de ibuprofeno. En este comparativo demostró mayor efectividad la pastilla de GECB.



Keesling y Keats estudiaron el uso de OZE en presentación de ungüento contra placebo demostrando la efectividad de su uso.

Aunque el uso de OZE ha sido una terapéutica efectiva y utilizada por mucho tiempo, en la actualidad existen herramientas terapéuticas que han demostrado mayor eficacia. Otro ejemplo que encontramos en las comparaciones de materiales es OZE Y PRFC (plasma rico en factores de crecimiento) teniendo mayor efectividad PRFC en alivio del dolor y cicatrización ósea. Este comparativo demuestra muchas diferencias entre estos dos materiales una de ellas además de los beneficios ya mencionados es el precio lo cual no es tan favorable.

El plasma rico en factores de crecimiento ha sido de las propuestas más recientes para el manejo de Osteítis Alveolar. Y aunque los beneficios han demostrado ser muchos el costo puede ser un impedimento para muchos pacientes. Por lo que se deberá emplear en situaciones en las que requieran mejores condiciones óseas. Para la rehabilitación del paciente.

Swanson y Akota son investigadores que estudiaron por separado el uso de antibióticos para el manejo de Osteítis Alveolar mostrando su efectividad. El metronidazol es uno de los antibióticos que se ha empleado en el manejo de la osteítis alveolar, cuando es usado de manera tópica en dosis única se observa alivio del dolor en 18 horas promedio y remisión del dolor en 56hrs.

Otra alternativa estudiada ha sido la terapia laser de baja potencia (LBP) ha demostrado tener efecto analgésico antiinflamatorio y bioestimulante a través de un incremento del trofismo celular y de la circulación vascular acelerando el proceso de cicatrización de las heridas y evitando la inflamación y edema post-operatorios. El uso del láser dentro del campo odontológico es amplio, en lesiones aftosas y herpéticas, neuralgias de trigémino, parálisis facial, disfunción de ATM, bioestimulación ósea, etc.



Existen postulados que aseguran que el LBP acelera la cicatrización ósea lo que en el área odontológica es de gran ayuda. Loumitzky en 1985 probó primero en fractura de animales y después pasaron a pruebas humanas. La potencia terapéutica del láser debe ser hasta los 10 J/cm² estimulación con mayor potencia puede causar la destrucción ósea.

En estudios animales, realizados para la estimulación del hueso alveolar, se demostró un aumento en el número de osteonas con el uso de laser de baja potencia.

El uso de analgésicos como paracetamol y ketorolaco parecía retardar la cicatrización del hueso alveolar. Estudios en animales realizados por Fracon Teófilo y Lamano revelaron que el uso de estos fármacos no interfiere en el proceso de cicatrización ósea. Aun se busca mayor evidencia que pruebe que en humanos tampoco afecte.

De los tratamientos alopáticos encontramos el uso de propóleos (miel): ayuda a la resolución del dolor en el día 6 después de la extracción en promedio. Además se asume que la miel tiene propiedades antimicrobianas.

Los cristales de yodoformo han demostrado ser útiles en la reparación ósea no solo en padecimientos como Osteítis Alveolar sino también en la reparación de lesiones provocadas por queratoquiste.

Fosfolípidos celulares hacen que el proceso sea mucho más eficiente. Factor Activado XIIIa estabiliza el polímero. El plasminógeno (Plg) es la clave en la lisis de trombos; y se sintetiza en mamíferos principalmente por el hígado. Activadores Plg naturales son: activador tisular del plasminógeno (tPA) y uroquinasa (uPA) (Fleming y Melzig 2012); estreptoquinasa (SK) actúa como en una trayectoria exógena (Sazonova et al. 2009). Plm libre es muy activa y degrada otras proteínas, tales como complemento, el fibrinógeno (FBG), los factores II, V y VIII o activa metalo-proteasas implicadas en la remodelación



tisular por la degradación de la matriz celular (Collen 2001; Parfyonova et al 2002;. Dewyer et al. 2007). Las principales inhibidores de Plm son el inhibidor de plasmina alfa2 (α 2PI) (Menoud et al 1996;.Fraser et al 2011) y plasminógeno inhibidor del activador del tipo 1 (PAI-1).⁹⁹⁻¹¹²

TABLE 2: Proposed techniques for decreasing risk for development of AO and related literature.

Method/technique	Authors supporting	Authors refuting
Systemic antibiotics	Laird et al. (1972) [61]	Alexander (2000) [6]
	Rood & Murgatroyd (1979) [21]	Blum (2002) [4]
	Bystedt et al. (1980) [62]	Ataoglu et al. (2008) [63]
	Krekmanov & Nordenram (1986) [64]	
Topical antibiotics	Barclay (1987) [30]	
	Hall et al. (1971)	Lynch & Newland (1984) [65]
	Davis et al. (1981) [66]	Moore & Brekke (1990) [67]
	Sorensen & Preisch (1987) [68]	Zuniga & Leist (1995) [69]
	Swanson (1989) [32]	
Antiseptic Mouthrinse/lavage	Akota et al. (1998) [70]	
	Butler & Sweet (1977) [22]	Sweet & Macynski (1985)
	Tjernberg (1979) [71]	Berwick & Lessin (1990) [72]
	Berwick & Lessin (1990) [72]	
	Larsen (1991) [31]	
	Hermesch et al. (1998) [42]	
PHBA	Alexander (2000) [6]	
	Blum (2002) [4]	
	Caso et al. (2005) [73]	
	Birn (1972) [8, 74]	Kjellman (1973) [75]
Tranexamic acid	Ritzau & Swangsilpa (1977) [19]	
	Ritzau & Therkildsen (1978)	
	Schatz et al. (1987) [76]	
Polylactic acid	Ritzau (1973) [77]	Gersel-Pedersen (1979) [78]
	Brekke et al. (1986) [27]	Moore & Brekke (1990) [67]
Steroids		Hooley & Golden (1995) [33]
	Rutledge & Marcoot (1984) [79]	Lele (1969) [80]
Eugenol containing dressing	Fridrich & Olson (1990) [14]	
	Bloomer (2000) [81]	Schatz (1987) [76]
9-aminoacridine		Alexander (2000) [6]
	n/a	Johnson and Blanton (1988) [29]
Sterile gloves		Cheung et al. (2001) [82]
	n/a	Adeyemo et al. (2005) [83]

Fig.42 Técnicas de manejo avaladas y refutadas por diversos autores



CONCLUSIONES

La osteítis alveolar es un padecimiento del cual se desconoce su etiología. Existen dos teorías que tratan de explicarla: la teoría fibrinolítica y la teoría bacteriana. Lejos de tomar partido por alguna de ellas se deben de considerar ambas como posibles explicaciones de la condición. Y es posible que una sea complementaria de la otra; un estudio que integre ambas teorías permite una mejor comprensión del tema.

En tanto se encuentra la etiología del padecimiento, para el Cirujano Dentista es importante conocer los factores predisponentes a la Osteítis Alveolar, tanto los estudiados ampliamente como los sugeridos, que carecen de evidencia científica para prever su aparición. Los factores con mayor incidencia de Osteítis Alveolar son: tabaquismo, uso de anticonceptivos orales en mujeres, extracciones de terceros molares inferiores retenidos e infecciones previas asociadas al diente a extraer como pericoronitis, enfermedad periodontal y caries.

El cirujano dentista deberá hacer una anamnesis correcta y una inspección clínica que le proporcione información suficiente para identificar el riesgo que implica la extracción dental y prevenir esta complicación postoperatoria. Una vez identificados los factores de riesgo, el cirujano dentista deberá determinar la estrategia preventiva, haciendo uso de terapéuticas profilácticas y en caso de presentar Osteítis Alveolar el profesional de la salud dental determinará dentro de una amplia gama, la terapéutica a utilizar, ya sean analgésicos, antibióticos, antisépticos, terapia laser, tratamiento alopático, factores de crecimiento o el uso combinado de los mismos.



BIBLIOGRAFIA

Referencias de imágenes

1. Figura. 1 Kirk Fridrich, DDS. University of Iowa Hospital & Clinics
<https://www.uihealthcare.org/physicians/fridrich--kirk/>
Consultado el 12/02/15 05:09 pm
2. Figura 2 tabla de definiciones de Blum I. R. Blum, *Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review*, vol 31 309-317, 2002
3. Figura 3. *Daniel Torres Lagares*. Junta Directiva. Sociedad Española de Cirugía Bucal
<http://www.secibonline.com/secib/junta-directiva.aspx>
Consultado el 12/02/15 05:18 pm
4. Figura 4. Pérdida ósea vertical después de la extracción de un órgano dentario.
Tipos de pérdida ósea. Implantes Dentales
<http://www.1888implant.com/spanish/bone-grafting.html>
Consultado el 14/02/15 10:36 am
5. Figura 5. Fases de la hemostasia.
<http://slideplayer.es/slide/120411/>
6. Figura 6. Imagen Histológica de un corte transversal de la estructura del vaso sanguíneo.
<http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.mater.upm.es%2FD>



ocencia%2FMateriales%2FBiomateriales%2FArchivos.pdf%2FVasosSanguineos.pdf&ei=oywrVdX-

BYTfsAWRrICQCw&usg=AFQjCNE4sYBI1XgcoA5_pBiCe4INLYahpg
&sig2=stL0Fr9UFuRfl0ggV2wGdw&bvm=bv.90491159,d.b2w

7. Figura 7. Diagrama de la estructura vascular en su recorrido por el organismo.

8. Figura 8. Estructura capilar.

<http://www.biodic.net/palabra/capilar.html#.VSszA2NFB9A>

9. Figura 9. Componentes de la pared vascular.

10. Figura 10. Imagen histológica de un corte longitudinal de la aorta.

<http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.mater.upm.es%2FDocencia%2FMateriales%2FBiomateriales%2FArchivos.pdf%2FVasosSanguineos.pdf&ei=oywrVdX->

BYTfsAWRrICQCw&usg=AFQjCNE4sYBI1XgcoA5_pBiCe4INLYahpg
&sig2=stL0Fr9UFuRfl0ggV2wGdw&bvm=bv.90491159,d.b2w

11. Figura 11. Imagen histológica de una vena. Nótese la diferencia en el grosor de las capas comparado con la fig. 10

<http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.mater.upm.es%2FDocencia%2FMateriales%2FBiomateriales%2FArchivos.pdf%2FVasosSanguineos.pdf&ei=oywrVdX->

BYTfsAWRrICQCw&usg=AFQjCNE4sYBI1XgcoA5_pBiCe4INLYahpg
&sig2=stL0Fr9UFuRfl0ggV2wGdw&bvm=bv.90491159,d.b2w



12. Fig.12 Dr. **Robert F. Furchgott ganador del premio Nobel (1998)**
http://es.wikipedia.org/wiki/Robert_F._Furchgott
13. Fig. 13 Acción del NO sobre el vaso sanguíneo
<http://premier-healthy-corner.blogspot.mx/2012/02/nw-formula-niteworks.html>
14. Fig. 14 Función del NO sobre plaquetas, leucocitos y musculo del vaso sanguíneo.
<http://es.slideshare.net/halivio/clase-mediadores-quimicos-de-la-inflamacion>
15. Fig.15 acción simultánea del NO Y PGI2 evitando la activación plaquetaria y vasodilatación.
<http://what-when-how.com/acp-medicine/hemostasis-and-its-regulation-part-2/>
16. Fig. 16 Acción del CD39 para evitar la activación plaquetaria
17. Fig. 17 Estructura de las endotelinas 1, 2 y 3 Baltazares LM et al.
“Sistema Endotelina.”Rev InstNalEnf Ref Mex Vol. 18 Pp. 308-320 2005
18. Fig. 18 acción de la endotelina Estructura de las endotelinas 1, 2 y 3 Baltazares LM et al. **“Sistema Endotelina.”**Rev InstNalEnf Ref Mex Vol. 18 Pp. 308-320 2005
19. Fig19 A: estructura del vaso sanguíneo y transporte de los elementos formes por el centro del conducto. B: Bloqueo del flujo de los elementos formes de la sangre en vasoconstricción
http://www.natureduca.com/anat_funcnutric_sangre3.php
<http://termsofnursing.blogspot.mx/>



20. Fig. 20 Fotografía microscópica editada muestra el comienzo de la activación plaquetaria.
<https://eltejidosanguineo.wordpress.com/el-tejido-sanguineo/componentes-sanguineos/celulas-sanguineas/plaquetas/>
21. Fig. 21 Proceso de fragmentación del megacariocito.
http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2010_05_26_archive.html
22. Fig. 22 Fotografía microscópica de un megacariocito en proceso de fragmentación
<http://www.uaz.edu.mx/histo/shisto/ojear/blood07.htm>
23. Fig. 23 Imagen digital. Plaquetas (gris) en proceso de formación de Pseudópodos
<http://www.macroestetica.com/medicina-estetica/687-terapia-de-bioestimulacion-con-plasma-rico-en-plaquetas-para-el-envejecimiento-cutaneo.html>
24. Fig 24. Agregación plaquetaria.
<http://roewebnews.com/2012/01/09/tus-analisis-roe-recuento-de-plaquetas/>
25. Fig. 25 Micrografías obtenidas por microscopia electrónica de barrido de segmentos vasculares perfundidos con sangre entera durante 10 minutos. A) Las plaquetas (P) se depositan sobre el subendotelio (SE) expuesto, mientras paralelamente se forma una malla de fibrina (F) que estabiliza el tapón plaquetario. B) Imagen a mayor aumento.
http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2219/01.RTH_JUSTIFICACION_GENERAL.pdf?sequence=2



26. Fig. 26 López FA, Macaya C. **"Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición."** RevEspCardiolSupl. Vol.13 Pp.2-7, 2013
27. Fig.27 Síntesis de TxA2 fuente propia
28. Fig. 28 Activación de plaquetas por medio de ADP fuente propia
29. Fig. 29 Esquema de cascada de coagulación (clásica).
http://ocwus.us.es/estomatologia/cirugia-bucal/cirugia_bucal/tema-16/page_03.htm
30. Fig. 30 Profesora de patologíaMaureane R. Hoffman Duke University School of Medicine.
<http://thirdyear.mc.duke.edu/faculty/details/0117603>
31. Fig. 31 Fase de iniciación en el modelo actual de Hoffman
J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri **"Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia."**REV MED UNIV NAVARRA VOL 53, Pp. 19-23, 2009
32. Fig. 32 Fase de amplificación en el modelo actual de Hoffman
J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri **IBIDEM** VOL 53, Pp. 19-23, 2009
33. Fig. 33 Fase de propagación en el modelo actual de Hoffman
J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri **IBIDEM** VOL 53, Pp. 19-23, 2009



34. Fig. 34 Vía de activación del sistema fibrinolítico
J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri **IBIDEM** VOL
53, Pp. 19-23, 2009
35. Fig. Fig. 35 Imágenes A y B; hallazgo clínico de osteonecrosis por uso
de bifosfonatos en zonas mandibulares. Imagen C; hallazgo clínico de
osteoradionecrosis asociada a un molar
36. Fig. 36 Registro de reportes de incidencia de O. A. en la literatura.
fuente propia
37. Fig.37 Reportes de incidencia de O.A. después de la extracción de
terceros molares inferiores en estudios con mayor control.
Fuente propia
38. Fig. 38 Clasificación de los activadores del plasminógeno
Torres Lagares D et al. “ **Alveolitis seca. Actualización
Conceptos.**”Med Oral Patol Oral Cir Bucal Vol. 10 Pp. 77-85 2005
39. Fig. 39. Factores de Riesgo reportes a favor y en contra.
Kolokythas A, Olech E, Miloro M. “**Alveolar Osteitis: A
Comprehensive Review of Concepts and Controversies.**”
International Journal of Dentistry, Article ID 249073 2010
40. Fig. 40 Factores de Riesgo según Blum
Blum IR. “**Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a
clinical appraisal os standardization, aetiopathogenesis and
management: a critical review.**”Int. J. Oral Maxillofac.Surg Vol 31
Pp. 309-3017 2002



41. Fig. 41 Medidas preventivas no farmacológicas. Blum IR. **IBIDEM** Int. J. Oral Maxillofac.Surg Vol 31 Pp. 309-3017 2002
42. Fig.42 Técnicas de manejo avaladas y refutadas por diversos autores. Antonia Kolokythas, Eliza Olech, and Michael Miloro, “**Alveolar Osteitis: A Comprehensive Review of Concepts and Controversies**” International Journal of Dentistry, vol. 2010, 10 pages, 2010

Referencias bibliograficas

BLIBLIOGRAFIA

1. J. Y. Crawford, “*Dry socket*” Dental Cosmos, Vol 38pp. 929-931 1896
2. I. R. Blum, *Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management:a critical review*, vol 31 309-317, 2002
3. B.V. Botta, “*Prevalencia de la alveolitis. Sus principales causas, características en el servicio de urgencias de la clínica estomatológica Providencial Docente*”,
4. M. A. Zimmer, “*Dry socket: a clinical study and method of treatment* “. Vol. X pp. 1204- 1206 1929
5. C.C Cannon. “*Dry sockets: suggested causes treatment-how to prevent them*”. Dental Cosmos Vol Mayo 1930
6. K. L. Fridrich et al. “*Alveolar osteitis following surgical removal of mandibular third molars*”. American Dental Society of Anesthesiology Vol. 37 pp. 32-44 1990
7. I. R. Blum, **IBIDEM**, vol 31 309-317, 2002
8. T. Lagares et al. Alveolitis seca. Actualizacion de conceptos. Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal Vol 10 pp. 77-85



9. Tek M, et al. *“Effects of the topical hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper on the incidence of alveolar osteitis after surgical removal of an impacted mandibular third molar”*. Niger J ClinPract. vol. 1775-80. 2014
10. Eshghpour M1, Nejat AH. *“Dry socket following surgical removal of impacted third molar in an Iranian population: incidence and risk factors”*. Niger J ClinPract. 2013 Vol. 16 496-500.
11. M. T. Rodriguez, *“Experimental alveolitis in rats: microbiological, acute phase response and histometric characterization of delayed alveolar healing”*. J Appl Oral Sci. 2011 Vol. 19 pp. 260-8
12. Torres Lagares et al. *“Alveolitis seca: Actualización de conceptos”*. Med. oral patol. oral cir. bucal Vol. 10 pp. 77-88 2004
13. Antonia Kolokythas, Eliza Olech, and Michael Miloro, *“Alveolar Osteitis: A Comprehensive Review of Concepts and Controversies”* International Journal of Dentistry, vol. 2010, 10 pages, 2010
14. Rubio-Palau, Josep et al. *“Effect of Intra-Alveolar Placement of 0.2% Chlorhexidine Bioadhesive Gel on the Incidence of Alveolar Osteitis Following the Extraction of Mandibular Third Molars. A Double-Blind Randomized Clinical Trial”* .Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal 20.1 (2015): e117–e122. PMC. Web. 27 Mar. 2015.
15. M. Rodríguez. *“El sexo y el hábito de fumar como factores asociados a la alveolitis postextracción”*. UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS. DR. SERAFIN RUIZ DE ZARATE RUIZ SANTA CLARA, VILLA CLARA
16. Tek M, et al. *IBIDEM*. Niger J ClinPract. 2014 vol. 17 75-80.
17. Melvin H. Amler. *“Disturbed healing of extraction wounds”* Journal of Oral Implantology Vol. 25 No 3 pp 179-184 1999
18. C. M. Solís. *“Tratamiento del alvéolo post-extracción”*. Revisión de la literatura actual Rev. Esp. Odontostomatológica de Implantes 2009; Vol.17 pp.7-17
19. Fuente Propia



20. Hall J. E, Guyton AC. Hemostasia y Coagulación sanguínea. **Tratado de Fisiología médica**. 12a ed. Elsevier. Barcelona: 2011. Pp 451
21. **El aparato cardiocirculatorio**. Guía McGraw Hill.
<http://www.mcgraw-hill.es/bcv/guide/capitulo/8448175905.pdf>
Consultado el 16/02/15
22. R. G. Baute, T. G. Alfonso, L. D. Salabert, J. D. Fernández, M. C. Zamora. **Cell-based coagulation theory: from the waterfall sequence to cell membranes** Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos Medisur 2011; Vol 9 (2) pp. 65-74
Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180020299011>
23. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático. Ganong: Fisiología Médica. 24a ed. McGraw Hill. México: 2013. Pp 557
24. **El aparato cardiocirculatorio**. Guía McGraw Hill.
<http://www.mcgraw-hill.es/bcv/guide/capitulo/8448175905.pdf>
Consultado el 16/02/15
25. Fox SI. Sangre, corazón y circulación. *Fisiología Humana*. 13a ed. China: McGraw Hill; 2014. Pp414-415
26. Hall J. E, Guyton AC. Hemostasia y Coagulación sanguínea. **Tratado de Fisiología médica**. 12a ed. Elsevier. Barcelona: 2011. Pp 451
27. **ENDOTELIO VASCULAR E HIPERTENSIÓN** Leticia Vittone, Cecilia Mundiña-Weilenmann
Consultado en:
http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta_01/endotelio2.pdf
28. R. G. Baute, T. G. Alfonso, L. D. Salabert, J. D. Fernández, M. C. Zamora. **Cell-based coagulation theory: from the waterfall**



- sequence to cell membranes*** Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos Medisur 2011; Vol 9 (2) pp. 65-74
Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180020299011>
29. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. ***La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático. Ganong: Fisiología Médica.*** 24a ed. McGraw Hill. México: 2013. Pp 557
30. Fox SI. Sangre, corazón y circulación. *Fisiología Humana.* 13a ed. China: McGraw Hill; 2014. Pp414-415
31. Hall J. E, Guyton AC. Hemostasia y Coagulación sanguínea. ***Tratado de Fisiología médica.*** 12a ed. Elsevier. Barcelona: 2011. Pp 451
32. R.F. Furchgott *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Dialogues in Cardiovascular Medicine - Vol 3 No. 4 1998 pp.373-376
33. L.J. Ignarro, *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide* Dialogues in Cardiovascular Medicine - Vol 3 No. 4 pp. 9265-9269 1998
34. W. Krause and Th. Kraus. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man.* European Journal of Clinical Pharmacology Volume 30 pp. 1432-1441 1986
35. Fox SI. *IBIDEM.* Fisiología Humana 13a ed. China: McGraw Hill; 2014. Pp414-415
36. S.R. Messé *Use of tissue-type plasminogen activator before and after publication of the European Cooperative Acute Stroke Study III in Get With The Guidelines-Stroke.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes. Vol. 5 (3) pp.321-326. 2012
37. Z. Rodriguez *Caracterización de la trombomodulina, un anticoagulante natural* Rev Cubana Angiol y Cir Vasc Vol. 2 pp. 118-124 2000
38. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. ***La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático. Ganong: Fisiología Médica.*** 24a ed. McGraw Hill. México: 2013.



39. fuente propia
40. Maurice M. Rapport, Arda A. Green, Irvine H. Page (1948). «Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization». *J. Biol. Chem.* 176 (3): 1243–1251
41. Fox SI. Sangre, corazón y circulación. *Fisiología Humana*. 13a ed. China: McGraw Hill; 2014. Pp414-415
42. Hall J. E, Guyton AC. Hemostasia y Coagulación sanguínea. **Tratado de Fisiología médica**. 12a ed. Elsevier. Barcelona: 2011. Pp 451
43. David Lillicrap Paula James *ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: INTRODUCCIÓN PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA MARZO DE 2009 • Vol 47*
44. A. G. Rivera "Expresión de Factor Tisular y Niveles Séricos de anticuerpos antilipoproteína de baja densidad oxidada en el en el síndrome antifosfolípido primario" Universidad Autónoma de Medicina Barcelona 2000
45. R. H. Tonda "El complejo factor VIIa-Factor tisular y su papel compensatorio en las disfunciones hemostáticas" Universitat de Barcelona Divisió de Ciències de la Salut Facultat de Medicina 2007
46. K¹. Segers, B. Dahlbäck, G. A. Nicolaes. "**Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms.**" *Thrombophilia and anticoagulant pathway* 98/3 (Sep) pp. 530-542 2007
47. Nolasco M, Salcedo M, Vázquez-Ortiz G. "**Activación del Sistema Plasminógeno-Plasmina y el Papel de PAI-1 en Patologías Humanas.**" *Cancerología* Vol.2 Pp. 171-183, 2007
48. Baltazares LM et al. "**Sistema Endotelina.**" *Rev InstNalEnf Ref Mex* Vol. 18 Pp. 308-320 2005
49. López FA, Macaya C. "**Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición.**" *RevEspCardiolSupl.* Vol.13 Pp.2-7, 2013



50. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático. Ganong: Fisiología Médica. 24a ed. McGraw Hill. México: 2013.
51. Fox SI. **"Fisiología humana."**13º ed. McGraw Hill, China 2014
52. López FA, Macaya C. **"Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición."**RevEspCardiolSupl. Vol.13 Pp.2-7, 2013
53. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático. Ganong: Fisiología Médica. 24a ed. McGraw Hill. México: 2013.
54. Fox SI. **"Fisiología humana."**13º ed. McGraw Hill, China 2014
55. Orellana EJC, Peralta ZP **"Relación de la alveolitis con el test de coagulación."** Universidad de cuenta Facultad de Odontología.
56. López FA, Macaya C. **"Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición."**RevEspCardiolSupl. Vol.13 Pp.2-7, 2013
57. R. G. Baute, T. G. Alfonso, L. D. Salabert, J. D. Fernández, M. C. Zamora. **Cell-based coagulation theory: from the waterfall sequence to cell membranes** Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos Medisur 2011; Vol 9 (2) pp. 65-74
Disponibile en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180020299011>
58. I. A. Alvarado **"Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado postoperatorio"** Univ. Méd. ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), Vol 54 (3): Pp. 338-352, 2013
59. Hoffman M, Dougald M. M.III **"A Cell-based Model of Hemostasis"** Thromb Haemost Vol. 85 Pp. 958-65, 2001
60. J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri **"Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia."**REV MED UNIV NAVARRA VOL 53, Pp. 19-23, 2009
61. Catedra de fisiología I-tercer Semestre Facultad de Medicina UAEM **"Hemostasia y coagulación de la sangre"**
Consultada en



- www.angelfire.com/linux/medicina/documentos/Hemato_36.pdf
62. J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri **“Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia.”** REV MED UNIV NAVARRA VOL 53, Pp. 19-23, 2009
63. Solís MC et al. **“Tratamiento del alvéolo post-extracción. Revisión de la literatura actual.”** Rev. Esp. Odontoestomatológica de Implantes Vol. 17 Pp.7-17, 2009
64. Torres Lagares D et al. **“ Alveolitis seca. Actualización Conceptos.”** Med Oral Patol Oral Cir Bucal Vol. 10 Pp. 77-85 2005
65. H. Coudane "Osteítis" EMC Aparato Locomotor Vol. 44 pp. 1-15
66. Lopes CC, Vicente RMT, Ferreira OJ, Pompermaier GG, Perri de Carvalho PS. **“Clinical Concepts of Dry Socket.”** J Oral Maxillofac Surg Vol.68 Pp. 1922-1932, 2010
67. I. R. Blum, *Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review*, vol 31 309-317, 2002
68. B.V. Botta, *“Prevalencia de la alveolitis. Sus principales causas, características en el servicio de urgencias de la clínica estomatológica Providencial Docente”*,
69. H. Coudane "Osteítis" EMC Aparato Locomotor Vol. 44 pp. 1-15
70. Javaloyas MM **“Osteomielitis”** JANO VOL. 64, Pp. 43-51, 2003
71. Estrugo-Devesa A, Gómez-Vaquero C, López-López J. **“Osteoporosis y enfermedades orales.”** Med Clin (Barc). Vol.140 Pp.169–174, 2013
72. Georges C Delanian S. **“Ostéoradionécroses.”** Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur Vol.14-800, 2003.
73. I. R. Blum, *Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review*, vol 31 309-317, 2002



74. Vergara BA ***“Alveolitis seca: una revisión de la literatura”*** *revespcir oral maxilofac* Vol.36 Pp.169–173, 2014
75. Friedrich KL. Olsoon RAJ. ***“Alveolar Osteitis Following Surgical Removal or Mandibular Third Molars.”****AnesthProg* Vol 37 Pp. 32-41 1990
76. Abu Younis MH, Abu Hantash RO. ***“Dry socket: frequency, Clinical Picture, and Risk Factors in a Palestinian Dental Teaching Center.”****The Open DentistryJournal*vol 5 Pp. 7-12 2011
77. Vergara BA ***“Alveolitis seca: una revisión de la literatura”*** *revespcir oral maxilofac* Vol.36 Pp.169–173, 2014
78. Torres Lagares D et al. ***“ Alveolitis seca. Actualizaciòn Conceptos.”****Med Oral Patol Oral Cir Bucal* Vol. 10 Pp. 77-85 2005
79. Parthasarathi K, Smith A, Chandu A. ***“Factors Affecting Incidence of Dry Socket: A Prospective Community-Based Study.”****J Oral MaxillofacSurg*Vol. 69 Pp.1880-1884, 2011
80. Torres Lagares D et al. ***“ Alveolitis seca. Actualizaciòn Conceptos.”****Med Oral Patol Oral Cir Bucal* Vol. 10 Pp. 77-85 2005
81. I. R. Blum, *Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review*, vol 31 309-317, 2002
82. Kiran S, Naik VG, Khandeparker RVS, Jain H, Berwal V. ***“Current Recommendations for Treatment of Dry Socket-A Review”***. *J Adv Med Dent Scie Res* Vol. 2 Pp. 108-113, 2014
83. Lopes CC, Vicente RMT, Ferreira OJ, Pompermaier GG, Perri de Carvalho PS. ***“Clinical Concepts of Dry Socket.”*** *J Oral MaxillofacSurg* Vol.68 Pp. 1922-1932, 2010
84. Akinbami BO and Godspower T ***“Dry Socket: Incidence, Clinical Features, and Predisposing Factors.”*** *International Journal of Dentistry*, Article ID 796102, 7 2014 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/796102>



85. Vergara BA ***“Alveolitis seca: una revisión de la literatura”*** rev. esp.cir oral maxilofac Vol.36 Pp.169–173, 2014
86. Lopes CC, Vicente RMT, Ferreira OJ, Pompermaier GG, Perri de Carvalho PS. ***“Clinical Concepts of Dry Socket.”*** J Oral MaxillofacSurg Vol.68 Pp. 1922-1932, 2010
87. Kiran S, Naik VG, Khandeparker RVS, Jain H, Berwal V. ***“Current Recommendations for Treatment of Dry Socket-A Review”***. J Adv Med Dent Scie Res Vol. 2 Pp. 108-113, 2014
88. Friedrich KL. Olsoon RAJ. ***“Alveolar Osteitis Following Surgical Removal or Mandibular Third Molars.”***AnesthProg Vol 37 Pp. 32-41 1990
89. Emma Beatriz Casanave and Juan Tentoni (2014). ***“Comparative Fibrinolysis, Fibrinolysis and Thrombolysis”***, Dr. KrasimirKolev (Ed.), ISBN: 978-953-51-1265-5, InTech, DOI: 10.5772/57359. Availablefrom:<http://www.intechopen.com/books/fibrinolysis-and-thrombolysis/comparative-fibrinolysis>.
90. Borges RA et al. ***“Evaluación de pacientes afectados de Alveolitis: uso del Metronidazol tópico en dosis única.”*** Instituto superior de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz De Zarate” Villa clara. Facultad de Estomatología
91. BerrezaSaldanha J et al. ***“Histologic evaluation of the effect of nicotine administration on bone regeneration.A study in dogs.”***Braz Oral Res Vol. 18 Pp 345-349 2004
92. Vergara BA ***“Alveolitis seca: una revisión de la literatura”*** rev. esp.cir oral maxilofac Vol.36 Pp.169–173, 2014
93. I. R. Blum, ***Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management:a critical review***, vol 31 309-317, 2002



94. Kolokythas A, Olech E, Miloro M. **“Alveolar Osteitis: A Comprehensive Review of Concepts and Controversies.”** International Journal of Dentistry, Article ID 249073 2010.
95. Torres Lagares D et al. **“ Alveolitis seca. Actualización Conceptos.”** Med Oral Patol Oral Cir Bucal Vol. 10 Pp. 77-85 2005
96. Kiran S, Naik VG, Khandeparker RVS, Jain H, Berwal V. **“Current Recommendations for Treatment of Dry Socket-A Review”.** J Adv Med Dent Scie Res Vol. 2 Pp. 108-113, 2014
97. Abu Younis MH, Abu Hantash RO. **“Dry socket: frequency, Clinical Picture, and Risk Factors in a Palestinian Dental Teaching Center.”** The Open Dentistry Journal vol 5 Pp. 7-12 2011
98. Yoneda T et al. **“Applications of Coenzyme Q10 for Accelerating Soft Tissue Wound Healing after Tooth Extraction in Rats.”** Nutrients Vol. 6 Pp. 5756-5769 2014
99. Barona-Dorado C et al. **“Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retained lower third molar alveoli. A systematic review.”** Med Oral Patol Oral Cir Bucal Vol. 19 Pp. 42-48 2014
100. Haraji A et al. **“Effect of plasma rich in growth factors on alveolar osteitis.”** National Journal of Maxillofacial surgery Vol 3. Pp. 38-41 2012
101. Lopes Cardoso C et al. **“Experimental dry socket. Microscopic and molecular evaluation of two treatment modalities.”** Acta Cirúrgica Brasileira Vol. 26 Pp. 365-372 2011
102. Pal US, Pratap Singh B, Verma V. **“Comparative evaluation of zinc oxide eugenol versus gelatin sponge soaked in plasma rich in growth factor in the treatment of dry socket: An initial study.”** Contemporary Clinical Dentistry vol. 4 Pp. 37-41 2013
103. Haghghat A et al. **“The Effectiveness of GECB Pastille in Reducing Complications of Dry Socket Syndrome.”** International Journal of Dentistry, Article ID 587461 2012



104. AlemánNavas RM, Martínez Mendoza MG. **“Case Report: Late Complication of a Dry Socket Treatment.”** International Journal of Dentistry, Article ID 479306 2010
105. Gómez Porcegué Y et al. **“El uso del propóleos al 5% en el tratamiento de la alveolitis.”** Gaceta Médica Espirituana Vol. 10 2008
106. Singh V, Pal US, Singh R, Soni N. **“Honey a sweet approach to alveolar osteitis: A study.”** National journal of Maxillofacial Surgery Vol.5 PP. 31-34 2014
107. Bortoluzzi MC et al. **“A Single Dose of Amoxicillin and Dexamethasone for Prevention of Postoperative Complications in Third Molar Surgery: A Randomized, double-Blind, Placebo controlled Clinical Trial.”** J Clin Med Res Vol.5 Pp. 26-33 2013
108. Landaeta Bendezú MJ et al. **“Efecto de la Terapia Láser de Baja Potencia sobre el Hueso alveolar Dañado.”** Int. J. Morphol., Vol. 26 Pp. 639-649 2008
109. Borges RA et al. **“Evaluación de pacientes afectados de Alveolitis: uso del Metronidazol tópico en dosis única.”** Instituto superior de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz De Zarate” Villa clara. Facultad de Estomatología
110. Singh V, Das S, Sharma NK. **“Iodoform: A boon in disguise.”** Open Journal of Stomatology Vol.2 Pp. 322-325 2012
111. MoacyrTadeu VR et al. **“Experimental alveolitis in rats: microbiological, acute phase response and histometric characterizations of delayed alveolar healing.”** J Appl Oral Sci Vol 16 PP. 260-268 2011
112. Fracon RN et al. **“Treatment with paracetamol, ketorolac or etoricoxib did not hinder alveolar bone healing: a histometric study rats.”** J Appl Oral Sci Vol. 18 630-634 2010

