



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Protocolo para la Realización de  
Exodoncias en Pacientes Sometidos a  
Terapia Antiagregante Dual

D. Paulino Sánchez Palomino

**2015**



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. Ricardo Elías Oñate Sánchez, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología y Director del Departamento\* **DERMATOLOGÍA, ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "**Protocolo para la realización de exodoncias en pacientes sometidos a terapia antiagregante dual**", realizada por D. **Paulino Sánchez Palomino**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Jose Luís Calvo Guirado, D. Gerardo Gómez Moreno y D. Alberto Rodríguez Archilla, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha **24/03/2015**, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, 25 de marzo de 2015

**Doctorando: D. PAULINO SÁNCHEZ PALOMINO**

*\*Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

*\*Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

**Mod: T-40**



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. JOSE LUÍS CALVO GUIRADO, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de **DERMATOLOGÍA, ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA,**

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "**Protocolo para la realización de exodoncias en pacientes sometidos a terapia antiagregante dual**", realizada por D. **Paulino Sánchez Palomino**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de marzo de 2015

Mod:T-20



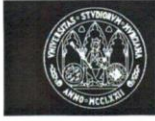
UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. GERARDO GÓMEZ MORENO, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de Estomatología, Universidad de Granada, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DE EXODONCIAS EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ANTIAGREGANTE DUAL", realizada por D. PAULINO SÁNCHEZ PALOMINO, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de Marzo de 2015

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. ALBERTO RODRÍGUEZ ARCHILLA, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de Estomatología, Universidad de Granada, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DE EXODONCIAS EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ANTIAGREGANTE DUAL", realizada por D. PAULINO SÁNCHEZ PALOMINO, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de Marzo de 2015

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Mod:T-20

# **AGRADECIMIENTOS**

Comparezco hoy aquí para culminar un proceso educativo, formativo y profesional que me ha llevado gran parte de mi vida y en el que hay muchas personas importantes que me han guiado en este camino y para las cuales van estas breves palabras de agradecimiento:

En primer lugar quisiera agradecer su gran ayuda al profesor Dr. Alberto Rodríguez Archilla, con quien empecé ya hace varios años con este proyecto y con el que ha sido un placer trabajar.

Agradecer al profesor Dr. Gerardo Gómez Moreno por su dedicación, dirección y apoyo en este proyecto, pero sobre todo por su amistad y confianza. Gracias por contagiarme un poco de la pasión con la que realiza su trabajo. Ha sido un placer poder trabajar a su lado y espero que este sea la primera de muchas colaboraciones.

Al profesor Dr. José Luis Calvo Guirado, gracias por su ayuda y por brindarme la oportunidad de poder trabajar a su lado.

A mis profesores Dr. Maximino González-Jaranay Ruiz, Dr. Gerardo Moreu Burgos y al resto del personal docente, Américo, Rosa, Gloria, Carols, Juan José, Jerónimo, Luis, Javier, Antonio y Francisco, gracias por enseñarme a ser un mejor profesional pero sobre todo por vuestra cercanía y por hacerme sentir en el Máster de Peridonia e Implantes de la Universidad de Granada como en mi propia casa.

A mis compañeros y amigos Antonio, Blanca, Marta, Pablo e Inaxio. Me siento afortunado de poder formar parte del equipo del máster con vosotros. Gracias por vuestra ayuda y apoyo.

Al personal de los servicios de Estomatología y Hematología del Hospital “Princesa” de Jaén por su colaboración en la realización de este proyecto.

A los pacientes, sin cuya ayuda y paciencia, este trabajo no hubiera servido para mejorar la calidad asistencial sanitaria.

A mi familia y amigos por su cariño y apoyo.

A mi padre Paulino, principal responsable de que hoy pueda ejercer la profesión que me apasiona, gracias por educarme, quererme y enseñarme todo lo que hoy sé.

A mi madre Mariluz por ser una de las personas más importantes de mi vida. A la que dicen que me parezco y a la cual me gustaría parecerme.

A mi hermana Lucía, gracias por tu cariño.

A mi novia Tatiana, por estar siempre a mi lado a pesar de no tener el tiempo que yo quisiera dedicarle y ella se merece. Es la persona a la que más le debo y la que hace que todo el esfuerzo merezca la pena.



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCION</b>	<b>10</b>
<b>1. Hemostasia</b>	<b>11</b>
1.1. Concepto	11
1.2. Tipos de hemostasia	12
1.3. Mecanismos de la hemostasia	12
<b>2. Alteraciones de la hemostasia</b>	<b>18</b>
2.1. Alteraciones de la pared vascular	18
2.2. Alteraciones de las plaquetas	19
2.3. Alteraciones de la coagulación	20
2.4. Alteraciones farmacológicas	21
<b>3. Antiagregación dual</b>	<b>26</b>
3.1. Definición	26
3.2. Indicaciones	29
3.3. Duración	30
<b>4. Conducta odontológica en pacientes con antiagregación dual</b>	<b>32</b>
4.1. Medidas previas al tratamiento quirúrgico	32
4.2. Técnica quirúrgica	36
4.3. Medidas tras el tratamiento quirúrgico-odontológico	36
<b>OBJETIVOS</b>	<b>40</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>42</b>
1. Pacientes	43
2. Protocolo de recogida de datos	44
3. Método estadístico	45
<b>RESULTADOS</b>	<b>46</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>67</b>

---

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>Figura 1:</b> Factores de la coagulación.	<b>16</b>
<b>Figura 2:</b> Cascada de la coagulación.	<b>17</b>
<b>Figura 3:</b> Indicaciones de los nuevos anticoagulantes orales.	<b>24</b>
<b>Figura 4:</b> Profilaxis de endocarditis bacteriana.	<b>35</b>
<b>Tabla 1:</b> Distribución de la muestra según su sexo y su edad media.	<b>47</b>
<b>Tabla 2:</b> Comparación del tiempo medio de la fracción colágeno/epinefrina en segundos para cada sexo.	<b>48</b>
<b>Tabla 3:</b> Comparación del tiempo medio de la fracción colágeno/ADP en segundos para cada sexo.	<b>48</b>
<b>Tabla 4:</b> Comparación del valor medio de la superficie quirúrgica para cada sexo.	<b>49</b>
<b>Tabla 5:</b> Correlación entre la edad y el resto de variables.	<b>50</b>
<b>Tabla 6:</b> Correlación entre la fracción Col/Epi y el resto de variables.	<b>50</b>
<b>Tabla 7:</b> Correlación entre la fracción Col/ADP y la superficie quirúrgica.	<b>50</b>

# INTRODUCCIÓN

# 1. HEMOSTASIA

## 1.1. Concepto

La hemostasia engloba el conjunto de mecanismos que impiden la pérdida de sangre. Es el resultado de un grupo de acciones finamente reguladas que persiguen el cumplimiento de dos funciones importantes:

- Mantener la sangre en estado fluido, libre de coágulos dentro de los vasos sanguíneos.
- Facilitar la formación de un tapón hemostático de manera rápida en caso de lesión en el vaso, para detener o prevenir la hemorragia <sup>1</sup>.

Durante un acto quirúrgico, en concreto en el campo de la odontología, se seccionan tejidos orgánicos, con la consiguiente rotura de vasos con lo que se producen soluciones de continuidad en el sistema vascular. Éstas roturas se producen casi siempre en la microcirculación (arteriolas, capilares y vénulas) y rara vez se en la macrocirculación (venas y arterias).

La consecuencia de la rotura de estos vasos es lo que se conoce como hemorragia, es decir, la salida de sangre fuera de los mismos. En caso de no controlarse dicha hemorragia se producen fenómenos tales como hipovolemia e hipoperfusión de los tejidos que puede llegar hasta el estado de shock constituido.

Dada la gran frecuencia con la que se producen hemorragias en el campo de la odontología, es de vital importancia para el odontólogo conocer los mecanismos y métodos destinados al control de la hemorragia.

## 1.2. Tipos de hemostasia

Principalmente podemos distinguir dos tipos:

- La **hemostasia espontánea o natural** puede ser definida como el conjunto de procesos biológicos, precisamente integrados, cuya finalidad es conseguir que la sangre se mantenga dentro del sistema vascular, obturando las soluciones de continuidad que se produzcan en los vasos.
- La **hemostasia quirúrgica** agrupa todos los procedimientos técnicos que el odonto-estomatólogo emplea para controlar la hemorragia que se produce accidentalmente o durante el acto operatorio (ligaduras, coagulación térmica, presión mantenida, etc.).

Los dos tipos de hemostasia son necesarios para controlar la hemorragia durante un acto quirúrgico.

La alteración del equilibrio normal entre factores pro-coagulantes y anti-coagulantes puede llegar a producir alteraciones hemorrágicas o trombocíticas <sup>2</sup>.

## 1.3. Mecanismos de la hemostasia

La hemostasia consigue la formación de un coágulo resistente, que cierre la solución de continuidad y detenga la salida de sangre. Ante una lesión vascular, se producen sucesivamente tres fases que se conocen como la **triada de la hemostasia** <sup>3</sup>:

- Fase vascular
- Fase plaquetaria
- Fase de la coagulación

### **1.3.1. Fase vascular**

En esta fase se produce una vasoconstricción neurogénica transitoria, reduciéndose así la salida de sangre. Tiene una duración aproximada de 20 minutos.

Una vez que se produce la solución de continuidad en la pared de un vaso, se inicia rápidamente (en décimas de segundo) una respuesta vasoconstrictora, debida en parte a reflejos nerviosos locales (axónicos) y espinales, y también a la acción de ciertas aminas vasoactivas liberadas por la acción traumática, entre ellas la serotonina.

Esta respuesta vasoconstrictora cumple dos finalidades en la hemostasia:

- Disminuye la pérdida de sangre, gracias al cierre del vaso lesionado.
- Inicia la segunda fase, plaquetaria, facilitando la adhesión de las plaquetas.

Las conexiones entre la fase vascular y la plaquetaria se acentúan si recordamos que las plaquetas poseen también una función protectora del endotelio, por medio de su incorporación al citoplasma de las células endoteliales; esto se pone de manifiesto en los estados trombopénicos que se suelen presentar con lesiones endoteliales.

Existe una unidad funcional endotelioplaquetaria que relaciona íntimamente las dos primeras fases de la hemostasia.

Por otro lado, la síntesis de la sustancia intercelular del endotelio, precisa de la vitamina C, lo que explica las manifestaciones purpúricas del escorbuto <sup>4</sup>.

### **1.3.2. Fase plaquetaria (*Hemostasia primaria*)**

En esta fase se realiza la constitución del trombo plaquetario, al mismo tiempo que en la agregación plaquetaria tiene lugar la concentración de una gran cantidad de factores necesarios para la tercera fase de la coagulación plasmática.

Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre circulante (un tercio del tamaño de los hematíes) de forma discoide y sin núcleo. Son producidas los megacariocitos de la médula ósea y acaso también de los situados en el pulmón. Los megacariocitos son las células más grandes de la médula ósea. Derivan de la célula madre pluripotencial que, bajo el influjo de hormonas trombopoyéticas o "trombopoyetinas", son inducidas en la línea megacariocítica.

Se ha estimado que un megacariocito da lugar a 1.000 plaquetas. La secuencia madurativa dura cuatro a cinco días<sup>5</sup>.

La cantidad normal de plaquetas oscila entre 150.000 y 400.000 por  $\text{mm}^3$ . La mayor cantidad, aproximadamente unos dos tercios, se encuentra en el torrente circulatorio, y el tercio restante acumuladas en el bazo y en el pulmón. Son destruidas en el sistema reticuloendotelial (hígado y bazo). No se encuentran plaquetas en la linfa del conducto torácico. La vida media de las plaquetas oscila entre 7 y 11 días.

Las cifras plaquetarias inferiores a 100.000 por  $\text{mm}^3$  se consideran expresivas de *trombocitopenias* y por encima de 450.000 por  $\text{mm}^3$  se denomina *trombocitosis*.

Las funciones de las plaquetas en la fase plaquetaria trascienden de este estadio para aportar mecanismos importantes tanto a la primera fase, vascular, como a la siguiente, plasmática.

#### **1.3.2.1. Mecanismo de acción de las plaquetas**

Cuando las plaquetas entran en contacto con las fibras colágenas del vaso roto, se hinchan de inmediato, apareciendo en la superficie plaquetaria receptores complejos que son glicoproteínas: complejo Ib-IIIa, este receptor se une al fibrinógeno y éste sirve para que se unan complejos glicoproteicos de la superficie de otras plaquetas, lo cual favorece la adherencia al endotelio vascular y entre las plaquetas (*adhesividad*), para esta reacción se necesita el Factor de Von Willebrand (FvW). Esta adhesión es el principio de una serie de reacciones fisiológicas en el interior de plaquetas que estimula la liberación de calcio y también la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, el cual activa a otras plaquetas produciéndose la agregación plaquetaria (*agregación plaquetaria*). Esta unión supone un cambio de forma en la plaqueta, se vuelven más rugosas con espículas para poder adaptarse a los acúmulos (*metamorfosis viscosa*). Simultáneamente se produce la liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas, liberan: adenosin difosfato (ADP), calcio, y sobre todo tromboxano A<sub>2</sub> que es el inductor de la agregación plaquetaria (*función trombodinámica*) y un constrictor de músculo liso arterial, produciendo mayor vasoconstricción (*función vascular*).

#### **1.3.3. Fase de coagulación (Hemostasia secundaria)**

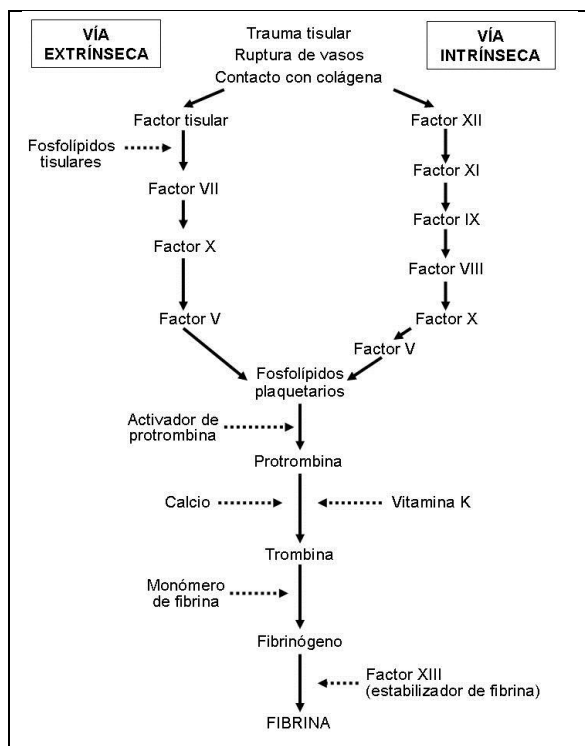
Es una secuencia compleja de reacciones proteolíticas que terminan con la formación del coágulo de fibrina. El coágulo se empieza a desarrollar en 15-20 segundos.



El proceso de coagulación es iniciado por sustancias activadoras secretadas por el vaso, las plaquetas y proteínas sanguíneas adheridas a la pared del vaso. Son los llamados **factores de la coagulación**:

<b>Figura 1.- Factores de la coagulación</b>	
<b>I</b>	Fibrinógeno
<b>II</b>	Protrombina
<b>III</b>	Tromboplastina o Tromboquinasa
<b>IV</b>	Calcio
<b>V</b>	Proacelerina o Factor lábil, globulina acelerada (Ac-G)
<b>VI</b>	Igual que el factor V (este término se utiliza generalmente)
<b>VII</b>	Proconvertina o Factor estable, acelerador de la conversión de la protrombina del suero (SPCA)
<b>VIII</b>	Globulina antihemofílica (AHG) o Factor antihemofílico A
<b>IX</b>	Componente de la tromboplastina del plasma (PTC) Factor Christmas, factor antihemofílico B
<b>X</b>	Factor Stuart-Prower o Autoprotrombina C
<b>XI</b>	Antecedente de la tromboplastina del plasma (PTA) o Factor antihemofílico C
<b>XII</b>	Factor Hageman o Factor contacto, factor cristal ("glass factor")
<b>XIII</b>	Factor estabilizador de la fibrina o Fibrinasa, factor Laki-Lorand

La cascada de coagulación está formada por dos vías: extrínseca e intrínseca, que al unirse forman la vía común, dando como resultado final fibrina entrecruzada que es la formadora del coágulo. En la vía intrínseca existen más reacciones que en la vía extrínseca antes de llegar al factor X. Este es el responsable del paso de protrombina a trombina que transforma fibrinógeno en fibrina. La fibrina que se forma es soluble en un primer momento, luego pasará a ser insoluble. A su vez ocurre una retracción del coágulo a la vez que se van aproximando los bordes de la herida.



**Figura 2.-** Cascada de la coagulación.

### 1.3.4. Sistema fibrinolítico

Después que se ha formado el coágulo de fibrina para reparar o detener la hemorragia en el vaso lesionado, debe ser destruido para restituir el flujo sanguíneo normal. Este proceso mediante el cual la fibrina es degradada enzimáticamente se denomina fibrinólisis. Es un sistema complejo que también consta de reacciones proteicas de activación de proteínas, pero más simple. Básicamente el sistema está constituido por el plasminógeno, una pro-enzima inactiva, y aquellas sustancias que lo convierten en una forma activa, la plasmina o fibrinolisisina, una enzima proteolítica responsable de la lisis de la fibrina y da *productos de degradación de la fibrina* (PDF) que se elimina. Es muy importante para nuestro organismo el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis, ya que si predomina la primera se producirán trombosis o infarto, y si predomina la fibrinólisis provocará hemorragias) <sup>6</sup>.

En la cavidad bucal, la pulpa dental y el alvéolo tienen un alto contenido de activadores de plasminógeno, lo cual puede contribuir al sangrado después de exodoncias. El uso profiláctico de antifibrinolíticos reduce o evita el sangrado post-exodoncia <sup>7</sup>.

## **2. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA**

Debido a que existen múltiples enfermedades, síndromes y sustancias que pueden alterar la hemostasia las hemos clasificado en cuatro grandes grupos dentro de las cuales nombraremos las más importantes y nos centraremos en aquellas que tienen mayor prevalencia e interés <sup>8</sup>.

- Alteraciones de la pared vascular
- Alteraciones de las plaquetas
- Alteraciones de la coagulación
- Alteraciones farmacológicas

### **2.1. Alteraciones de la pared vascular**

Los defectos vasculares pueden clasificarse en <sup>9</sup>:

#### **2.1.1. Hereditarias**

- Telangiectasia hereditaria hemorrágica (enfermedad de Osler-Rendu-Weber).
- Angiopatía de Von Willebrand
- Síndrome de Ehlers-Danlos

### **2.1.2. Adquiridas** <sup>10</sup>

- Síndrome de Schönlein-Henoch (púrpura reumatoidea).
- Púrpura carencial por avitaminosis C (escorbuto)
- Púrpuras de las enfermedades infecciosas

## **2.2. Alteraciones de las plaquetas**

Como ya hemos dicho antes, las plaquetas desempeñan una función muy importante dentro de la hemostasia tanto en la fase vascular (protección del endotelio) como en la plasmática (aportación de factores para la coagulación). Existen defectos debidos a alteraciones de la función plaquetaria <sup>11</sup>.

### **2.2.1. Cuantitativos**

#### *Por disminución de plaquetas*

- **Trombocitopenias:**
  - Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) o Enfermedad de Werlhof
  - Trombocitopenias secundarias a intoxicaciones por alimentos
  - Trombocitopenias secundarias a fármacos
  - Trombocitopenias secundarias a agentes físicos (radiación).
  - Trombocitopenias secundarias a agentes químicos (DDT).

#### *Por aumento de plaquetas*

- **Trombocitosis**
- **Trombocitemias**

### **2.2.2.Cualitativos** <sup>12</sup>

#### Hereditarios

- Tromboastenia de Glanzmann
- Enfermedad de Von Willebrand

#### Adquiridos

- Insuficiencia renal
- Hepatopatías crónicas
- Gammopatías monoclonales
- Síndromes mieloproliferativos
- Cardiopatías congénitas
- Coagulopatía de consumo

## **2.3. Alteraciones de la coagulación**

### **2.3.1. Hereditarias**

- Hemofilias <sup>13</sup>: “Afección congénita debida a la ausencia de cualquiera de los factores que intervienen de modo exclusivo en la formación del activador sanguíneo de la protrombina y que se caracteriza clínicamente por hemorragias graves o incontrolables después de traumatismos mínimos”. En la hemofilia A (clásica), el déficit afecta al factor VIII y en la hemofilia B (enfermedad de Christmas), al factor IX.

- Déficit del factor I (fibrinógeno).
- Déficit del factor V (proacelerina).
- Déficit del factor VII (proconvertina).
- Déficit del factor X (Stuart-Prower).

- Déficit del factor XI (protombina).
- Déficit del factor XII (Hageman).
- Déficit del factor XIII (fibrinasa).

### **2.3.2. Adquiridas**

Estos defectos pueden ser producidos por tres vías diferentes <sup>14</sup>.

- Por fracaso de la síntesis de los factores plasmáticos de la coagulación.
- Por hiperfibrinólisis.
- Por rápido consumo de los factores plasmáticos de coagulación

## **2.4. Alteraciones farmacológicas**

A este apartado será al que le dediquemos más tiempo puesto que es el de más interés en nuestra práctica diaria tiene debido a la enorme cantidad de pacientes que consumen este tipo de medicamentos. Se calcula que entre el 30-32% de los personas con edad superior a los 65 años están en tratamiento con fármacos anticoagulantes o antiagregantes.

Los fármacos los hemos dividido en dos grandes grupos:

- Primarios o Terapéuticos
- Secundarios o Iatrogénicos

### **2.4.1. Primarios o Terapéuticos**

Son aquellos que tiene como primer objetivo terapéutico alterar la coagulación sanguínea, para evitar accidentes trombo-embólicos o para favorecer la coagulación en pacientes con riesgo hemorrágico.

Entre ellos destacan <sup>15</sup>:

- **Antiagregantes plaquetarios**

- Aspirina: es el más importante (A.A.S<sup>®</sup>; ADIRO<sup>®</sup>, etc.)
- Triflusal: (DISGREN<sup>®</sup>)
- Dipiridamol: se emplea solo o asociado a la aspirina porque es un fármaco que potencia la acción de la aspirina (AGGRENOX<sup>®</sup>; PLAVIX<sup>®</sup>).
- Ticlopidina: (TICLID<sup>®</sup>)

- **Anticoagulantes parenterales**

- Heparina: sustancias de alto peso molecular. La sintetizan los mastocitos o células cebadas, asociada a histamina. Se usaban heparinas obtenidas de vacas, cerdos. Actualmente se usa heparina fraccionada que son cadenas aisladas de bajo peso molecular, con mejores características farmacológicas que la de alto peso molecular. La heparina acelera la acción de antitrombina III potenciando su acción, e impide la formación de fibrina y de trombos. Acciones secundarias: actúa directamente sobre la trombina bloqueándola. Además inhibe la agregación plaquetaria y activa el sistema de fibrinólisis, no se absorbe por vía oral y se usa solo la vía parenteral. Se utiliza la vía intravenosa en hospitalizados y vía subcutánea en pacientes ambulatorios, la vía intramuscular no se usa debido al riesgo de hemorragias. (CLEXANE<sup>®</sup>, etc.)

- **Anticoagulantes orales.**

Son fármacos con estructura parecida a la vitamina K. Algunos son sustancias naturales: plantas como el trébol. Los más usados son dicumarol, acenocumarol (SINTROM<sup>®</sup>), warfarina (ALDOCUMAR<sup>®</sup>). Los anticoagulantes orales actúan como antagonistas de vitamina K impidiendo sus acciones e inhibiendo la coagulación. La acción de los anticoagulantes orales comienza a aparecer a los varios días, ya que primero deben agotarse los factores de coagulación. Los antiagregantes potencian la acción de anticoagulantes.

Ciertos antibióticos inhiben la producción de vitamina K. El alcohol potencia su acción (16). En caso de hemorragia se debe de aplicar vitamina K a grandes dosis por vía intravenosa realizar un buen taponamiento y remitir al paciente al hospital.

Una nueva generación de fármacos anticoagulantes, inhibidores del Factor Xa (rivaroxaban y apixaban) y de la Trombina (dabigatran etexilato), están siendo usados en la actualidad. Tienen la ventaja de no requerir inyecciones ni controles frecuentes lo que conduce a un mejor cumplimiento del tratamiento y proporcionan una mayor comodidad a los pacientes. En la **figura 3** se muestran las indicaciones actualmente aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para los diferentes anticoagulantes.



	Dabigatrán	Ribaroxabán	Apixaban
Profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada (prótesis de rodilla o cadera)	Dosis de inicio de 110mg y luego 220mg/24h (75mg y luego 150mg si insuficiencia renal moderada o edad >75 años o con algunos fármacos	10mg/24h	2,5mg/12h
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos		15mg/12h 3 semanas, luego 20mg/24h (15mg/24h si insuficiencia renal moderada y riesgo de sangrado superior al de recurrencia)	
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	150mg/12h (menores de 80 años); 110mg/12h (mayores de 80 años, pacientes con riesgo hemorrágico, combinaciones con algunos fármacos	20mg/24h (15mg/24h si insuficiencia renal moderada	

**Figura 3:** Indicaciones de los nuevos anticoagulantes orales aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento

- **Fibrinolíticos**

Son sustancias que provocan disolución del coágulo: fibrinolisis. Son la estreptoquinasa (estreptococos) y la uroquinasa (producida por las células renales).

- **Antifibrinolíticos**

Son sustancias que impiden la disolución del coágulo: ácido epsilonaminocapróico (CAPROAMIN<sup>®</sup>) y ácido tranexámico (AMCHAFIBRIN<sup>®</sup>) que es menos eficaz, pero tiene mejores características farmacológicas y menos efectos indeseables.

- **Hemostáticos locales**

Se colocan sobre una herida abierta para cohibir la hemorragia, cuando los métodos mecánicos no son suficientes (presión, ligadura, etc.). Son esponjas de celulosa, de gelatina, fibrina; crean un lecho para que asiente el coágulo. (SURGICEL<sup>®</sup>; SPONGOSTAN<sup>®</sup>, etc.)

- **Acción vascular**

- Desmopresina: (MINURIN<sup>®</sup>) análogo sintético de la vasopresina. Es el tratamiento indicado en la diabetes insípida neurogénica y enuresis nocturna primaria, pero por su acción vasopresora se utiliza con muy buen resultado en la Hemofilia A y Enfermedad de von Willebrand (en perfusión endovenosa lenta, 30 minutos). Iniciar la intervención una hora después de la administración de la desmopresina.

#### **2.4.2. Secundarios o Iatrogénicos**

Podríamos decir que cualquier fármaco puede alterar la coagulación plasmática, ya entre sus efectos secundarios están las reacciones alérgicas o anafilácticas, pero vamos a referirnos solo a aquellos que por su frecuencia e importancia pueden producir dicha alteración <sup>8</sup>:

- **Salicilatos, Fenilbutazonas y antiinflamatorios no esteroideos (AINES):**

Actúan sobre la agregación plaquetaria.

- **Antibióticos:** Actúan sobre la absorción de Vitamina K.

- **Metronidazol**

- **Alopurinol**

- **Cimetidina**

- **Dextrano 70**
- **Sulfonilurea**
- **Carbamacepina**
- **Diuréticos**
- **Barbitúricos**

### **3. ANTIAGREGACIÓN DUAL**

#### **3.1. Definición**

Como su propio nombre indica, consiste en la administración de dos fármacos antiagregantes plaquetarios (en nuestro caso, Clopidogrel y AAS).<sup>16</sup>

Las plaquetas tienen un papel central en la patogenia de los procesos trombóticos, por lo que los fármacos que las inhiben son utilizados para prevenirlos. Todos los estudios han demostrado que la aspirina (AAS) tiene un beneficio indiscutible en la prevención secundaria de complicaciones vasculares y actualmente es un fármaco muy utilizado.<sup>17,18</sup>

En la búsqueda de otros fármacos con pocos efectos adversos se comenzaron a realizar investigaciones con el clopidogrel, que fue evaluado en 1996 en el estudio **CAPRIE**<sup>19</sup> (*Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*), que comparó una dosis de 325 mg diarios de AAS con 75 mg diarios de clopidogrel en la prevención de complicaciones isquémicas (accidente cerebrovascular -ACV-, infarto agudo de miocardio -IAM-, arteriopatía periférica y muerte por causa cardiovascular): En dicho estudio se incluyeron aleatoriamente 9.500 pacientes con una edad media de 62,5 años en cada grupo de tratamiento, que fueron seguidos durante 3

años. En este estudio, el clopidogrel fue superior a la aspirina para prevenir el riesgo combinado de ACV, IAM, y muerte cardiovascular; pero el análisis de cada complicación por separado, demostró que esta superioridad sólo se mantiene en el grupo de pacientes con arteriopatía periférica sintomática.

Dado que la aspirina y el clopidogrel tienen diferentes mecanismos de acción, se pensó que la combinación de ambos podría sumar beneficios en la prevención de complicaciones cardiovasculares. Así, en el estudio **CURE**<sup>20</sup> (*The Clopidogrel in Instable angina to prevent Recurrent ischaemic Events*), publicado en 2001, se comparó la combinación de AAS y clopidogrel con la AAS sola en la prevención de la recurrencia isquémica en pacientes con síndrome coronario agudo, sin elevación del segmento ST. En dicho estudio participaron 12.562 pacientes que fueron seguidos durante un promedio de 9 meses, y se observó una disminución de la variable de evaluación primaria, que incluía muerte cardiovascular, IAM y ACV.

Después de este estudio se realizó el **CREDO**<sup>21</sup> (*The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*), publicado en 2004, que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con clopidogrel y la dosis de carga en pacientes con angioplastia coronaria percutánea (ACP). En dicho estudio se incluyeron 2.116 pacientes, en el 89% de los cuales se había colocado un stent, que fueron asignados aleatoriamente a recibir una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel entre 3 y 24 horas antes de la intervención o placebo. Los pacientes que recibieron clopidogrel, continuaron recibiendo 75 mg diarios durante 12 meses y el grupo control recibió placebo. Ambos grupos recibieron AAS desde el comienzo del estudio. El tratamiento previo con clopidogrel produjo una reducción significativa de las complicaciones

trombóticas agudas; este beneficio se mantuvo al comparar el tratamiento con clopidogrel durante 12 meses con el tratamiento durante un mes.

El estudio **CHARISMA**<sup>22</sup> (*The Clopidogrel for High Atherothrombosis Risk and Ischaemic Stabilization, Management, and Avoidance*) publicado en 2006, comparó la eficacia de la combinación AASy Clopidogrel con la AAS sola, para reducir las complicaciones vasculares en pacientes con riesgo elevado. Se incluyeron 15.603 pacientes con enfermedad vascular coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica, o con muchos factores de riesgo cardiovascular, que fueron seguidos durante 28 meses.

Los pacientes con enfermedad comprobada fueron definidos como “sintomáticos”, y lo que sólo tenían factores de riesgo vascular como “asintomáticos”.

En el grupo de pacientes asintomáticos que recibió la combinación de los fármacos, se observó un aumento relativo en la tasa de complicaciones primarias (6,6% contra 5,5%;  $p=0,20$ ), un aumento significativo en la tasa de muerte de cualquier causa (5,4% contra 3,8%;  $p=0,004$ ) y de causa cardiovascular (3,9% contra 2,2%;  $p=0,01$ ).

La tasa de sangrado grave fue del 2% para la combinación de fármacos y del 1,2% en el grupo que recibió AAS ( $p=0,07$ ). Los sintomáticos tuvieron una reducción significativa de la variable de evaluación primaria con la combinación (6,9%, en comparación con 7,9% con AAS sola,  $p=0,046$ ), sin embargo, no hubo diferencias significativas en la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular. La tasa de sangrado fue del 1,6% en el grupo que recibió la combinación clopidogrel- AAS y del 1,4% para el grupo que recibió AAS ( $p=0,39$ ).

Como conclusión, en este estudio se demostró que el uso de la combinación de AAS y clopidogrel, no fue más efectiva que la AAS para reducir las tasas de IAM, ACV, o muerte de causa cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular establecida, ni en pacientes con factores de riesgo vascular.

### **3.2. Indicaciones**

Reaume y cols.<sup>23</sup> publicaron una revisión bibliográfica sobre todos los artículos escritos hasta el momento sobre la terapia de antiagregación dual.

Las indicaciones que se estudiaron fueron la enfermedad arterial coronaria (EAC), el accidente cerebrovascular isquémico o aterosclerótico, y la fibrilación auricular. Esta combinación fue beneficiosa en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) con o sin la intervención coronaria percutánea (ICP), y en pacientes con ICP, sin un evento agudo. Existe un riesgo pequeño pero significativo aumento en el sangrado con la terapia antiplaquetaria dual para estas indicaciones. Cuando se utiliza en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o aterosclerótico y para la prevención del ictus cardioembólico en pacientes con fibrilación auricular, esta combinación ha demostrado aumentar el sangrado, no proveer ningún beneficio clínico, y aumentar los resultados como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte respectivamente.

Según ellos existe evidencia para apoyar el uso de la aspirina en combinación con clopidogrel en pacientes que presentan todos los tipos de síndromes coronarios agudos, así como para los pacientes con intervención coronaria percutánea. La duración

del tratamiento varía, pero los pacientes que han recibido endoprótesis deben recibir por lo menos 1 año de terapia combinada. No hay evidencia para apoyar esta combinación para la prevención primaria o de eventos isquémicos ateroscleróticos, la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica estable, o la prevención del ictus cardioembólico en pacientes con fibrilación auricular. Los posibles beneficios de la terapia antiplaquetaria dual también deben ser sopesados contra el riesgo de sangrado.

### **3.3. Duración**

Este es uno de los puntos que más controversia genera de la terapia antiagregante dual ya que, según el tipo de patología o tratamiento seguido por el paciente, la duración puede variar.

Seung-Jung Park y cols.<sup>24</sup> publicaron un estudio en el que se analiza el impacto de continuar con la doble antiagregación tras completar los 12 meses iniciales recomendados tras el implante de un stent farmacoactivo.

En el estudio que aquí presentamos se describen los hallazgos de dos ensayos clínicos aleatorizados (**REAL-LATE** y **ZEST-LATE**), en los que se incluyeron un total de 2.701 pacientes tratados con stents farmacoactivos y que no habían tenido ningún evento cardiovascular ni hemorrágico en los primeros 12 meses de tratamiento. Los pacientes fueron entonces asignados a recibir clopidogrel más aspirina o aspirina sola. El objetivo de evaluación primario fue una combinación de infarto de miocardio o muerte por causas cardíacas.

La duración media de seguimiento fue de 19,2 meses. El riesgo acumulado del objetivo primario a los dos años fue del 1,8% con terapia antiplaquetaria dual, en comparación con el 1,2% con monoterapia con AAS (HR 1,65; IC 95% 0,80 a 3,36, p=0,17).

Los riesgos individuales de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis del stent, necesidad de revascularización, hemorragias graves y muerte por cualquier causa no difirió significativamente entre los dos grupos. Por el contrario, en los objetivos secundarios combinados de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por cualquier causa y de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardíacas se incrementó el riesgo de forma no significativa en el grupo de tratamiento dual comparado con la monoterapia con AAS (HR 1,73; IC 95% 0,99 a 3,00, p=0,051; HR 1,84; IC 95% 0,99 a 3,45, p=0,06).

Con estos resultados, los autores concluyen que el uso de la terapia antiplaquetaria dual durante un periodo superior a 12 meses en los pacientes que recibieron stents liberadores de fármacos no fue significativamente más eficaz que la aspirina en monoterapia en la reducción de la tasa de infarto de miocardio o muerte por causas cardíacas.

Pandit A y cols.<sup>25</sup> no encontraron diferencias en cuanto a la eficacia de la terapia dual usada durante 6 meses y 12 meses.

Yeh RW y cols.<sup>26</sup> y Kereiakes DJ y cols.<sup>27</sup> han realizado las dos últimas publicaciones hasta la fecha. Ambos son ensayos clínico aleatorizados, a doble ciego,



placebo - control en el que compara los efectos de la terapia antiagregante dual suministrada durante 12 y 30 meses después de la colocación de stent coronario.

Para los primeros, la terapia suministrada durante 30 meses reduce el riesgo de trombosis e infarto de miocardio, aunque incrementa el riesgo de sangrado. Los segundos, sin embargo, no encontraron diferencias estadísticas significativas en cuanto a la prevención de procesos trombóticos e infarto.

## **4. CONDUCTA ODONTOLÓGICA EN PACIENTES CON ANTIAGREGACIÓN DUAL**

### **4.1. Medidas previas al tratamiento quirúrgico**

#### **4.1.1. Historia clínica**

Para el correcto enfoque diagnóstico de los problemas de coagulación que presentan los pacientes en tratamiento con terapia de antiagregación dual es necesario una minuciosa anamnesis y una buena exploración del paciente.

La anamnesis nos informara de la patología que sufre el paciente así como de la medicación que está tomando y que puede alterar la coagulación.

El correcto manejo de la medicación en este tipo de pacientes adquiere un papel relevante ya que son muchas las intervenciones de cirugía bucal que se realizan al cabo del año.

Una exploración visual y radiológica (ortopantomografía), nos va a clarificar nuestro plan de tratamiento quirúrgico y facilitara nuestra actuación en varias etapas, ya que en algunos casos son pacientes que precisan extracciones dentarias seriadas.

#### **4.1.2. Estudio de la coagulación**

Una vez que el paciente ha realizado una primera visita de valoración a nuestro gabinete dental, se emite un informe al hematólogo en el cual indicamos que patología sufre el paciente, si está tomado medicación que altere su coagulación y el tipo de cirugía que vamos a realizar. La validez de dicho estudio hematológico tendrá un máximo de 15 días. Si pasados éstos no se hubiese completado las extracciones dentarias, habrá que realizar un nuevo estudio hematológico para continuar el tratamiento quirúrgico.

En el caso de pacientes con antiagregación dual las pruebas que realizaremos son las siguientes:

- Estudio de coagulación básico.
- Prueba de función de la agregación plaquetaria (\*)
- Tiempo de hemorragia

En este estudio, las pruebas de función plaquetaria se han realizado con el sistema PFA-100, que será evaluado posteriormente.

##### ***4.1.2.1. PFA-100***

Los métodos diagnósticos habituales para conocer la hemostasia primaria han sido calificados como cruentos, dependientes del operador, de difícil reproducción y en

ocasiones no muy fiables. Es por ello que se han propuesto diferentes sistemas para valorar el tiempo de hemorragia, siendo uno de ellos el dispositivo PFA-100.

El Sistema PFA-100 mide el complejo proceso de la hemostasia primaria y ayuda en la detección rápida de la disfunción plaquetaria. Es el primer sistema comercializado que proporciona un entorno realista en la medición de la hemostasia primaria “*in vitro*”. Para su utilización se requiere una muestra de sangre entera de 800 ml. Tiene múltiples aplicaciones clínicas:

- Ayuda a detectar disfunciones plaquetarias heredadas, adquiridas y producidas por fármacos. También se utiliza para la detección de alteraciones de la hemostasia primaria, tales como la enfermedad de von Willebrand.
- Evalúa las plaquetas debido al efecto de Aspirina disfunción.
- Evalúa la disfunción plaquetaria en niños de 1 año de edad a 3 años.
- Evalúa la disfunción plaquetaria en múltiples situaciones clínicas, como la detección preoperatoria, el embarazo de alto riesgo y la menorragia.

Arrieta Blanco y cols.<sup>28</sup> publicaron un estudio en 2006 para evaluar la eficacia de este sistema. Se obtuvieron muestras de 33 pacientes de entre 24-80 años en tratamiento antiplaquetario a los cuales se debía realizar una cirugía oral. Se les realizó un tiempo de hemorragia mediante el método Ivy , un INR mediante una analítica realizada el mismo día y un Coagucheck una hora antes de la cirugía así como la determinación del tiempo de sangrado mediante el dispositivo PFA-100.

El valor medio del tiempo de hemorragia mediante el método Ivy fue de 406.36 sg. El tiempo de hemorragia medio con el sistema PFA-100 para el cartucho de colágeno/epinefrina fue de 226.91 sg. y para el cartucho de colágeno/ADP fue de 110.27 sg. Todos estos valores se encuentran dentro de la normalidad. Se observaron desviaciones típicas muy altas con el método Ivy y más regulares para el sistema PFA-100 indicando una mayor especificidad del mismo. Se observó también una gran correlación entre el cartucho colágeno/epinefrina y el ácido acetil salicílico.

La conclusión de dicho estudio fue que se encontró una mayor especificidad del analizador de función plaquetaria PFA-100 para la medición del tiempo de hemorragia en relación con el método tradicional Ivy.

#### 4.1.3. Antibioterapia

Se pautará el tratamiento antibiótico, antiinflamatorio y analgésico, si el paciente presenta infección bacteriana. En caso de insuficiencia cardiaca, está indicada la profilaxis de endocarditis (**Figura 4**):

Condiciones	Antibiótico	Vía	Dosis adulto	Dosis niño	Tiempo
No alérgicos Alérgicos a la penicilina	Amoxicilina	oral	2g	50 mg/kg	1h antes
	Eritromicina	oral	1g	20 mg/kg	1h antes
	Cefalexina (*)	oral	2g	50 mg/kg	1h antes
	Clindamicina	oral	600 mg	20 mg/kg	1h antes
	Otros macrólidos (*)	oral	500 mg	15 mg/kg	1h antes
Incapaces de ingerir por boca	Ampicilina	EV o IM	2g	50mg/kg	30 min antes
Alérgicos a la penicilina e Incapaces de ingerir por boca	Clindamicina	EV	600 mg	20 mg/kg	30 min antes
	Cefazolina	EV o IM	1g	25 mg/kg	1h antes
	Telcoplanina	IM u EV	400 mg	10 mg/kg	1h antes
					30 min antes

**Figura 4:** Profilaxis para procedimientos orales, dentales o del tracto respiratorio recomendada por la Asociación Americana del corazón (AHA).

## **4.2. Técnica quirúrgica**

Una vez que tengamos en nuestra consulta el informe favorable del hematólogo, y habiendo realizado la profilaxis de endocarditis, si fuese necesario (no es necesaria si está en tratamiento con antibióticos y si no utilizamos técnica invasiva. Por ejemplo: toma de impresiones, pulido de amalgamas, etc.), se procederá al acto quirúrgico.

El anestésico utilizado es la articaína con 0,5 mg de epinefrina (ULTRACAIN® 0,5% Normon S.L., Barcelona, España), salvo los casos de intolerancia al anestésico o excesiva respuesta a la epinefrina (mepivacaína sin epinefrina). La técnica anestésica utilizada ha sido la que mejor respondiese a la cirugía que se iba a realizar (troncular, periapical, intraligamentaria o intrapulpar), sin que hayamos tenido ningún problema de hematomas retrofaríngeos o compromisos respiratorios.

La técnica quirúrgica ha procurado ser lo más respetuosa posible, tanto con el hueso como con los tejidos blandos. El material utilizado para la sutura ha sido seda de dos ceros con aguja triangular curva, intentando cerrar los márgenes gingivales para mejorar la hemostasia. Se ha observado que al suturar con material reabsorbible, aparece, en algunos casos, sangrado tardío (de 8 a 15 días) probablemente relacionado con procesos proteolíticos por la descomposición del material de sutura.

## **4.3. Medidas tras el tratamiento quirúrgico-odontológico**

### **4.3.1. Administración de fármacos de Acción local que mejoren su hemostasia**

Para limitar las complicaciones postquirúrgicas en pacientes tratados con anticoagulantes se han propuesto diversos protocolos <sup>29</sup>. Algunos autores han indican la

combinación de terapia antifibrinolítica local (ácido tranexámico) y agentes hemostáticos locales como tratamiento efectivo en la prevención de la hemorragia postoperatoria <sup>30</sup>. Otros autores sugieren que muchos pacientes pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgicos de forma segura sin alterar su régimen terapéutico de anticoagulación y sin intervención médica adicional <sup>31</sup> con el uso de ácido tranexámico local como agente antifibrinolítico postoperatoriamente durante 2 días <sup>32</sup>. En cambio, otros <sup>33</sup> usan la fibrina humana como agente hemostático.

Rakocz y cols. <sup>34</sup> usaron un gel de fibrina para prevenir la hemorragia en pacientes con desordenes hemorrágicos, pero el alto costo hace que su uso sea restrictivo. Otros estudios rechazan el uso de gel de fibrina debido al riesgo de infecciones virales <sup>35</sup>. Las plaquetas son un depósito natural de factores de crecimiento como los factores de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento de transformación beta, factor de crecimiento similar a la insulina, y factor de crecimiento epitelial <sup>36</sup>. Por esta razón muchos médicos usan concentrado plaquetario autólogo para permitir el proceso de curación en los pacientes con terapia anticoagulante que van a ser sometidos a cirugía cardiovascular ya que es alto el riesgo de hemorragia <sup>37</sup>.

#### 4.3.1.1. Inhibidores fibrinolíticos en el control de los trastornos de la coagulación.

La fibrinólisis es el mecanismo fisiológico por medio del cual el organismo se encarga de degradar los coágulos de sangre y mantener permeables los vasos sanguíneos. La reducción de la actividad fibrinolítica con inhibidores fibrinolíticos es importante en el caso de cirugías a fin de controlar la pérdida de sangre. El tratamiento con este tipo de fármacos es aún más indicado en aquellos pacientes que tienen algún

trastorno en el proceso de la coagulación como en el caso de aquellos que reciben terapia antitrombótica. La utilidad de los inhibidores del sistema fibrinolítico se basa en estudios que han demostrado un aumento en la actividad fibrinolítica del plasma, mucosa bucal y otros tejidos. El tratamiento con este tipo de medicamentos empezó hace varias décadas. Estos fármacos incluyen la aprotinina de producción natural, el derivado sintético del aminoácido lisina, el ácido epsilon aminocaproico y el más potente el ácido tranexámico cuyos mecanismo de acción consisten en unirse al sitio de fijación de la lisina de manera reversible, disminuyendo por ende la afinidad del plasminógeno para unirse a la fibrina lo que evita su degradación, la aprotinina, por su parte, inactiva a la plasmita libre, tanto ésta como los análogos de la lisina reducen la fibrinólisis aunque usan mecanismos distintos. Su utilidad en cirugía bucal comienza a partir de los estudios de Björlin <sup>38</sup>. el cual inicio en la década de los 60 sus estudios sobre la fibrinólisis de la cavidad bucal. Él consideraba que la fibrinólisis local en los alvéolos dentales como una causa probable de hemorragia después de una extracción dental.

Berry y cols. <sup>39</sup> demostraron por primera vez el efecto benéfico de la aplicación local de antifibrinolíticos como el ácido epsilon-aminocaproico como enjuague bucal. Sindet-Pedersen <sup>40</sup> abogaba por la incorporación de enjuagues bucales de ácido tranexámico porque, luego de la administración sistémica, el ácido tranexámico no era detectable en saliva en voluntarios sanos que habían recibido una dosis única de 1 g. por vía oral. En pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación que recibieron de forma sistémica y local el inhibidor de la fibrinólisis para una cirugía bucal no desarrollaron complicaciones hemorrágicas a pesar que no recibieron terapia de reemplazo del factor deficiente.

En pacientes con terapia anticoagulante Sindet-Pedersen y cols.<sup>41</sup> recomiendan inmediatamente después de las exodoncias la aplicación de una gasa empapada en ácido tranexámico con compresión local durante unos minutos y posteriormente enjuagues bucales cada 6 horas durante 7 días para evitar sangrado postoperatorio.

#### **4.3.2. Indicaciones al paciente**

Una vez terminado el acto quirúrgico, se le da al paciente una gasa enrollada y empapada en ácido tranexámico para que la muerda y otra ampolla sin abrir y se le dan las siguientes instrucciones:

- Apretar la gasa durante 30 minutos y esperar en la sala de espera
- No escupir, no enjuagarse, no sorber
- No tomar alimentos calientes
- No fumar
- Si aparece sangrado, impregnar una gasa con media ampolla de ácido tranexámico que le hemos dado previamente y morder durante 1 hora.
- En caso de que el sangrado persistiera, ponerse en contacto con nosotros o acudir al hospital.



# OBJETIVOS

## **OBJETIVOS**

1. Describir las características clínicas de pacientes sometidos a terapia antiagregante dual que reciben tratamiento odontológico.
2. Analizar en estos pacientes la función plaquetaria a través de las fracciones colágeno/epinefrina y colágeno/ADP.
3. Especificar los protocolos y las pautas de actuación postquirúrgicas en estos pacientes.
4. Evaluar los posibles efectos secundarios postquirúrgicos y el tiempo de duración de los mismos.
5. Comparar la posible influencia de parámetros como la edad, el sexo o la superficie quirúrgica sobre la función plaquetaria.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. Pacientes

Un total de 44 pacientes que acudieron a la consulta del Servicio de Estomatología del Hospital Neurotraumatológico de Jaén desde junio de 2010 a febrero de 2015 para ser sometidos a un procedimiento quirúrgico oral, han sido incluidos en este estudio.

El estudio fue realizado tras obtener la autorización del Comité de Ética de investigación de Hospital “Princesa” de Jaén (España). Los datos registrados e intervenciones fueron realizadas con el consentimiento de cada uno de los participantes según el acuerdo de Helsinki II.

Todos los pacientes fueron informados de los fines del estudio y firmaron una hoja de consentimiento informado para participar en el mismo. (**Anexo 1**).

### 1.1. Criterios de inclusión:

Los sujetos incluidos en este estudio eran pacientes que:

- Habían sufrido un infarto de miocardio o patología cardíaca que precisó una revascularización cardíaca y la colocación de un Stent.
- Tenían prescritos dos antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ácido acetilsalicílico) como profilaxis de accidentes tromboembólicos.

### 1.2. Criterios de exclusión

- Se excluyeron del estudio a pacientes que tomaran otra medicación que alterase la hemostasia, enfermedades terminales o muy graves con riesgo vital para el paciente y exodoncias que necesitasen de osteotomía.

Todas estas actuaciones se realizaron en un medio hospitalario, para contar con servicios de apoyo en caso de necesidad.

## 2. Protocolo de recogida de datos clínicos

A cada paciente se le realizó una historia clínica basada en el protocolo descrito anteriormente, en el que se recogieron los siguientes datos: (**Anexo 2**)

- **Edad:** (años).
- **Sexo:** Mujer, varón.
- **Colágeno/epinefrina (Col/epi):** Esta fracción es resultante de las pruebas de función plaquetaria con el PFA-100®. Se hace atravesar sangre total a través de un disco con agonistas plaquetarios (colágeno y epinefrina) y se mide el tiempo que tarda en cerrarse el orificio interno del disco (tiempo de obturación), simulando así el cierre de una lesión. Los tiempos máximos de obturación se sitúan en el rango entre 94-180 segundos. A los valores dentro del rango de normalidad se le asignó el valor N por encima de estos tiempos máximos se le asignó el valor numérico.
- **Colágeno/ADP (Col/ADP):** Esta fracción también evalúa la función plaquetaria. Esta vez el disco contendrá colágeno y adenosínfosfato (ADP). Los tiempos máximos de obturación oscilan entre los 71 y los 119 segundos; a los valores dentro del rango de normalidad se le asignó el valor N por encima de estos tiempos máximos se le asignó el valor numérico.

- **Superficie quirúrgica:** Se asignó una puntuación para cada pieza dentaria o superficie alveolar ocupada por la misma (1 punto para los incisivos superiores e inferiores; 1,5 puntos para los caninos y los premolares; 2 puntos para los molares) a fin de intentar relacionar la aparición de complicaciones con la superficie alveolar que ocupa cada pieza.
- **Medidas postquirúrgicas:** A todos los pacientes se les aplicó la misma medida: sutura junto a gasa con ácido tranexámico durante 30 minutos.
- **Efectos secundarios postquirúrgicos:** Los efectos secundarios evaluados fueron: ninguno (al que se asignó el valor 0), sangrado (1), hematoma (2), infección (3) y otros (4).

### **3. Método estadístico**

En este trabajo se realizó una estadística descriptiva (Media aritmética, desviación estándar, rangos y porcentajes) y una estadística analítica en la que, para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de student (t-student) para la comparación de dos medias. Además se realizó un análisis de regresión simple mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró como nivel mínimo de significación un valor de  $p < 0.05$ .

Los datos fueron procesados con el programa estadístico SPSS versión 15.0.1 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

# RESULTADOS

## RESULTADOS

### Descripción de la muestra

De los 44 pacientes que entraron a formar parte del estudio, 25 (el 56,8%) eran hombres y 19 (un 43,2%) mujeres, con edades comprendidas entre los 43 y los 90 años y una media de edad de  $70,84 \pm 11,69$  años. La tabla 1 muestra la distribución de la población atendiendo al sexo y a la edad. No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,15$ ) entre los grupos en cuanto a los parámetros estudiados.

**Tabla 1.** Distribución de la muestra según su sexo y su edad media

Sexo	n	Porcentaje	Edad media $\pm$ DE
Varón	25	56,68%	68,72 $\pm$ 13,74 años
Mujer	19	43,32%	73,63 $\pm$ 7,76 años
Total	44	100%	70,84 $\pm$ 11,69 años
DE: Desviación estándar			$p=0,15$

### Fracción colágeno/epinefrina (Col/epi)

El valor medio para la fracción colágeno/epinefrina fue de  $248,13 \pm 69,619$  segundos con un rango comprendido entre 135 y 300 segundos.

Al comparar la fracción colágeno/epinefrina en ambos sexos (tabla 2), se halló un tiempo medio en la prueba de  $232,04 \pm 74,89$  segundos para los varones, mientras que en las mujeres el tiempo medio fue mayor,  $269,32 \pm 57,16$  segundos. Esta diferencia puede deberse al tipo de patología diferente que afecta a hombres y a mujeres. A pesar



de ello, no se encontró relación estadísticamente significativa entre ambos parámetros ( $p=0,078$ ).

**Tabla 2.** Comparación del tiempo medio de la fracción colágeno/epinefrina en segundos para cada sexo.

Sexo	Media $\pm$ Desv. estándar
Varones	232,04 $\pm$ 74,89segundos
Mujeres	269,32 $\pm$ 57,16 segundos
$p=0,078$	

### **Fracción colágeno/adenosín difosfato (Col/ADP)**

El valor medio para la fracción colágeno/ADP fue de 113,41 $\pm$ 45,498 segundos con un rango comprendido entre 56 y 300 segundos.

Al comparar la fracción colágeno/ADP en ambos sexos (tabla 3), se halló un tiempo medio en la prueba de 104 $\pm$ 36,12 segundos para los varones, mientras que en las mujeres el tiempo medio fue mayor, 125,79 $\pm$ 54,047 segundos. Al igual que el caso anterior, esta diferencia puede deberse a las diferentes patologías que afectan a uno y otro grupo de población. A pesar de ello, no se encontró relación estadísticamente significativa entre ambos parámetros ( $p=0,11$ ).

**Tabla 3.** Comparación del tiempo medio de la fracción colágeno/ADP en segundos para cada sexo.

Sexo	Media $\pm$ Desv. estándar
Varones	104 $\pm$ 36,12 segundos
Mujeres	125,79 $\pm$ 54,047 segundos
$p=0,11$	

### Superficie quirúrgica

El valor medio obtenido para la superficie quirúrgica fue de  $2,25 \pm 0,93$  puntos con un rango comprendido entre 1,0 y 6,0 puntos.

También se comparó la superficie quirúrgica según el sexo (tabla 4) obteniéndose un valor medio de  $2,46 \pm 1,05$  puntos para los hombres y de  $1,97 \pm 0,67$  puntos para las mujeres. Ambos valores son similares por lo que no se encontró relación estadísticamente significativa entre ambos parámetros ( $p=0,08$ ).

**Tabla 4.** Comparación del valor medio de la superficie quirúrgica para cada sexo.

Sexo	Media $\pm$ Desv. estándar
Varones	$2,46 \pm 1,05$ puntos
Mujeres	$1,97 \pm 0,67$ puntos
$p=0,08$	

### Medidas postquirúrgicas

Todos los pacientes (el 100%) recibieron sutura más ácido tranexámico como medida postquirúrgica.

Se determinó la posible influencia entre variables numéricas a través de un análisis de correlación estableciendo el coeficiente de correlación ( $r$ ).

Así, la edad no se ve afectada por los siguientes parámetros (tabla 5): la fracción colágeno/epinefrina ( $r=0,234$ ,  $p=0,126$ ); la fracción colágeno/ADP ( $r=-0,211$ ,  $p=0,168$ ) o la superficie quirúrgica ( $r=0,256$ ,  $p=0,092$ ).

**Tabla 5.** Correlación entre la edad y el resto de variables

Variable	r	Probabilidad	Influencia
Fracción Col/Epi	0.234	p>0.05	Sin influencia
Fracción Col/ADP	-0.211	p>0.05	Sin influencia
Superficie quirúrgica	0.256	p>0.05	Sin influencia

r: Coeficiente de correlación. **Fracción Col/Epi:** fracción colágeno/epinefrina;  
**Fracción Col/ADP:** fracción colágeno/ADP.

Como se muestra en la tabla 6, la fracción colágeno/epinefrina tampoco tiene influencia sobre la fracción colágeno/ADP ( $r=0,3301$ ,  $p=0,028$ ), ni sobre la superficie quirúrgica ( $r=-0,229$ ,  $p=0,135$ ).

**Tabla 6.** Correlación entre la fracción Col/Epi y el resto de variables.

Variable	r	Probabilidad	Influencia
Fracción Col/ADP	0.3301	p>0.05	Sin influencia
Superficie quirúrgica	-0.229	p>0.05	Sin influencia

r: Coeficiente de correlación; **Fracción Col/ADP:** fracción colágeno/ADP.

Finalmente, la fracción colágeno/ADP no tiene influencia sobre la superficie quirúrgica (tabla 7) con un valor de  $r=-0,012$  y un valor de  $p=0,94$ .

**Tabla 7.** Correlación entre la fracción Col/ADP y la superficie quirúrgica.

Variable	r	Probabilidad	Influencia
Superficie quirúrgica	-0.012	p>0.05	Sin influencia

r: Coeficiente de correlación; **Fracción Col/ADP:** fracción colágeno/ADP.

**Efectos secundarios postquirúrgicos:**

Ninguno de los 32 pacientes incluidos en el estudio presentó efectos secundarios postquirúrgicos tras el tratamiento odontológico.

# DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

El profesional de la odontología que ejecuta un acto quirúrgico tiene la obligación de conocer la hemostasia; no obstante, es función primordial del hematólogo, el estudio y preparación del paciente para que nuestra técnica quirúrgica sea lo más segura posible y así evitar complicaciones hemorrágicas en los pacientes <sup>42</sup>. Una buena coordinación entre el odonto-estomatólogo y el hematólogo hará que la cirugía sea más fiable y previsible <sup>43</sup>.

El tratamiento odontológico de los pacientes con alteraciones de la función plaquetaria debe considerar la naturaleza y severidad de su alteración así como el tipo, la localización y la extensión de la intervención oral que se pretende realizar <sup>44</sup>. El riesgo de la intervención dependerá de la accesibilidad al sitio quirúrgico para poder ejecutar un adecuado control local de la hemostasia. Si no existiera un adecuado control, la hemorragia y los hematomas podrían provocar obstrucción de la vía aérea y comprometer la vida del paciente. Los procedimientos orales pueden ser modificados para minimizar el riesgo de sangrado intra- y postoperatorio. Entre estas medidas cabe destacar <sup>45</sup>:

- Minimizar el trauma
- Evitar los colgajos
- Utilizar técnicas quirúrgicas que faciliten la sutura, la cauterización y todas las medidas necesarias para un buen control hemostático.
- Eliminar todo el tejido de granulación de áreas de inflamación crónica.

Junto con los agentes hemostáticos, una medida muy efectiva, y a menudo subestimada, es la presión local que consigue una buena hemostasia <sup>46</sup>. Esta presión

debe ser aplicada con una gasa humedecida para evitar que se adhiera al coágulo. Los pacientes deberían mantener esta presión durante al menos 30 minutos, siendo aconsejable durante 1 hora <sup>47</sup>.

Los fármacos antiagregantes plaquetarios han sido asociados con un incremento del tiempo de sangrado y un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria <sup>48,49</sup>. Por ello, algunos dentistas todavía recomiendan la interrupción de la terapia con estos fármacos al menos 3 días antes del procedimiento quirúrgico oral (generalmente el retirado era el AAS). Sin embargo, el hecho de interrumpir el uso de estos fármacos expone al paciente a problemas vasculares con una posible morbilidad importante <sup>50</sup>. Actualmente se recomienda no interrumpir el tratamiento con antiagregantes <sup>51</sup>.

A pesar que la aspirina tiene efectos antiplaquetarios, en el proceso de la coagulación, usualmente no produce problemas hemorrágicos a menos que el tiempo de sangría este muy prolongado.

Si algún tipo de cirugía debe ser ejecutada en condiciones de emergencia y el tiempo de sangría está alargado, puede ser usada la 1 desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP) para acortar el tiempo de sangría. Aunque el mecanismo de acción aún no está muy claro envuelve la liberación del factor de von Willebrand. Debe ser usada con precaución en personas mayores con enfermedad cardiovascular ya que induce trombosis. Esto debe ser realizado bajo interconsulta médica con el hematólogo <sup>52</sup>.

Partridge y cols.<sup>53</sup> realizaron tratamientos quirúrgicos orales menores en dos grupos de pacientes: uno tratado con antiagregantes plaquetarios y otro sin éstos. No encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la pérdida sanguínea, ni observaron complicaciones. Este resultado sugiere que los pacientes tratados con salicilatos pueden ser susceptibles de cirugía oral menor con seguridad sin modificar su medicación antiagregante.

Entre los estudios encontrados destaca el realizado por Resumil y cols.<sup>54</sup>. Para estos autores, la única complicación encontrada fue la hemorragia, cuya aparición la atribuyen a una mala conducta del paciente con respecto a las indicaciones postoperatorias establecidas (mantener la gasa apretada durante 45 a 60 minutos, no escupir, tragar la saliva, alimentación fría y líquidos).

El hecho de que se le haga tragar la saliva a los pacientes después de una extracción dentaria estaría determinado por la actividad fibrinolítica que existe dentro de la cavidad bucal, tanto en la saliva como en el fluido gingival de las encías clínicamente sanas (52). Además, se ha señalado que esta actividad está incrementada en los procesos inflamatorios gingivales, contribuyendo a la aparición de episodios hemorrágicos en pacientes con discrasias sanguíneas. Al respecto, los estudios realizados en hemofílicos y en pacientes sin enfermedades hemorrágicas, pero con diferentes grados de enfermedad periodontal en los que se comparó la actividad fibrinolítica del fluido gingival, muestran que los pacientes con hemofilia tienen un aumento de la actividad fibrinolítica del fluido gingival que provoca sangrado, pero que este incremento no es debido a la enfermedad hemorrágica, sino a la presencia de la enfermedad periodontal (55).



La utilización de sustancias antifibrinolíticas (ácido tranexámico, y ácido epsilonaminocapróico), es un hecho admitido por muchos autores <sup>56</sup> en su protocolo, pero existe gran disparidad en las formas, maneras y tiempo de usarlo <sup>57</sup>.

En nuestro estudio se ha utilizado un taponamiento con gasa empapada en ácido tranexámico durante 30 minutos; se ha controlado el cese del sangrado, con las recomendaciones de: tragar la saliva, no escupir y no hablar durante ese tiempo. Esto persigue que el coagulo se retraiga y se estabilice lo mejor posible.

Una vez revisado el cese del sangrado, se le remite a su domicilio, y se le entregan varias gasas y dos ampollas de ácido tranexámico (Amchafibrin<sup>®</sup>) por si apareciese un sangrado posterior, con las recomendaciones citadas anteriormente.

En caso de que apareciese un sangrado tardío, debería de repetir el mismo proceso hasta el cese del sangrado y si pasadas 24 horas persistiese, acudir a consulta para valoración (análisis de coagulación, remoción del coagulo, realizar sutura o cambiarla, etc).

En su estudio, Rojas y cols. <sup>58</sup> simplifican el proceso indicando un taponamiento de diez minutos con gasa empapada en ácido tranexámico después de la extracción.

Sindet-Pedersen y cols. <sup>41</sup> recomiendan que inmediatamente después de la exodoncia se aplique una gasa empapada en ácido tranexámico, con compresión local durante unos minutos y posteriormente enjuagues bucales cada 6 horas durante 7 días.

Otro apartado dentro de los protocolos, es el uso de sustancias hemostáticas como la gelatina purificada (Spongostan<sup>®</sup>), la celulosa oxidada (Surgicel<sup>®</sup>) o la goma de fibrina <sup>59</sup>. En los dos primeros se ha podido comprobar que aunque inicialmente favorece la hemostasia también favorece la alveolitis, por lo que suelen aparecer a hemorragias tardías. Respecto a la goma de fibrina, carecemos de experiencia en este método y presenta un riesgo de transmisión de virus humanos para algunos autores <sup>60</sup>.

El uso de sutura quirúrgica es otro punto de controversia entre los distintos protocolos. Para unos debe evitarse la sutura <sup>54,55</sup>, y si fuese necesario, debería emplearse sólo suturas no reabsorbibles, ya que estas previenen la respuesta inflamatoria que tendría una acción fibrinolítica sobre el coágulo <sup>61</sup>.

Para otros como Brewer <sup>62</sup> puede utilizarse tanto la sutura reabsorbible como la sutura no reabsorbible, esto dependerá del criterio y manejo del profesional; el único problema con la sutura no reabsorbible es que necesita una visita postoperatoria (a los 4-7 días), y que existe la posibilidad de hemorragia al retirar la sutura.

Rojas y cols. <sup>58</sup> preconizan el uso de sutura reabsorbible, ya que esta retiene menos placa y evita que tengamos que retirarla, con el riesgo de un nuevo sangrado.

En nuestro estudio se tiene por norma suturar en todas las extracciones. El material utilizado es seda de dos ceros con aguja triangular curva, ya que tenemos una mejor coartación de los bordes gingivales, mejorando considerablemente la hemostasia. Los puntos se retiran a los ocho o diez días después de la extracción.

Respecto al estudio hematológico previo a la intervención oral, éste no debe de tener más de 24 horas, aunque si vamos a realizar extracciones seriadas podemos dar una fiabilidad a este estudio de dos semanas, teniendo siempre en cuenta el comportamiento del paciente tras cada sesión quirúrgica. Una vez pasado dicho período, se volverá a realizar un nuevo estudio de coagulación, si aún no se han concluido nuestras extracciones.

La mayoría de los autores <sup>63</sup> coinciden en no utilizar una técnica anestésica troncular inferior debido al riesgo de hemorragia en la zona de punción, lo que supondría un posible compromiso para la vía respiratoria. Las técnicas anestésicas que se aconsejan son: infiltrativa, intrapulpar o intraligamentaria por ser menos invasivas **(64)**.

En este estudio se ha utilizado la técnica troncular inferior para extracciones de molares inferiores, y podemos afirmar, que en cinco años de experiencia no ha existido ninguna complicación. Probablemente esto sea debido a que siempre antes de la cirugía oral, se realizó un estudio de coagulación actualizado que nos ha permitido realizar la cirugía en unas condiciones de seguridad.

En cuanto al anestésico a utilizar, algunos <sup>13</sup> sugieren la conveniencia de no utilizar vasoconstrictor. En cambio, nosotros nos hemos inclinado por la utilización de la articaína con 0.5 mg. de epinefrina (Ultracain<sup>®</sup> 0.5%), cambiando sólo cuando hemos tenido un problema de intolerancia o alergia. En nuestra opinión, creemos que es

necesario el uso de una pequeña cantidad de vasoconstrictor para mejorar la hemostasia de estos pacientes sin poner en peligro su patología básica (cardiaca o tromboembólica).

También sería interesante analizar cuál es el lugar más idóneo para el tratamiento de estos pacientes, ya que el aumento de los mismos está siendo muy importante en los últimos años. Parece obvio que, todo tratamiento odontológico que no conlleve riesgo para el paciente debe realizarse en el gabinete odontológico convencional, siempre valorando la necesidad de un estudio de coagulación o de una profilaxis de endocarditis. Para aquellos pacientes que, por la gravedad de su patología básica, o por la complejidad de su trastorno en la coagulación precise medidas especiales, los tratamientos quirúrgicos orales deben realizarse en un medio hospitalario.<sup>61</sup>.

Un paciente que precise de una extracción simple y se encuentre en tratamiento con antiagregantes por una patología vascular que se encuentra estabilizada y controlada, no precisa desplazarse al hospital para su tratamiento y sufrir una demora entre 40 a 60 días para la realización de dicho tratamiento.

Por último, vamos a comparar los resultados de este estudio con los de otros trabajos publicados en la literatura científica.

Napeñas y cols.<sup>65</sup> realizaron un estudio sobre 43 pacientes en tratamiento con antiagregantes, en el que 29 de ellos recibían terapia dual y 14 la terapia simple (un solo antiagregante plaquetario). Los procedimientos que se llevaron a cabo en dichos pacientes fueron extracciones, cirugía periodontal y raspado subgingival y alisado radicular.

El protocolo que se utilizó en este estudio fue similar al usado en el nuestro, es decir, no sustituir ni retirar la medicación y tener unas buenas medidas locales que favorezcan la hemostasia. Pues bien, Napeñas y cols. no encontraron diferencias significativas entre las dos terapias en cuanto a complicaciones se refiere, siendo estas muy escasas y concluye diciendo que los riesgos derivados de la alteración o la suspensión de la medicación antiagregante son muy superiores a los que aparecen como resultado de los procedimientos dentales realizados.

Lillis y cols.<sup>66</sup> realizaron otro estudio sobre 643 pacientes con indicación de extracciones. Se hicieron 4 grupos; un grupo control (532), pacientes que tomaban aspirina (42), clopidogrel (36) y un último que recibía terapia dual con clopidogrel y aspirina (23). Se comparó la presencia de sangrado postoperatorio en cada uno de los grupos. El resultado fue que en todos los grupos se obtuvo un índice de complicaciones de 0%, con lo que Lillis y cols. concluyen diciendo que las extracciones en pacientes que reciben tanto terapia simple como dual pueden ser seguras siempre que se realicen medidas hemostáticas tal y como hemos expuesto en nuestro estudio.

Givon y cols.<sup>67</sup> coinciden con nosotros en no retirar la medicación ante un procedimiento dental en pacientes con terapia antiagregante, tanto simple como dual, aunque tendremos que extremar las precauciones y aplicar medidas que favorezcan la hemostasia y eviten el sangrado postoperatorio.

Girotra et cols.<sup>68</sup> publicaron en 2014 el último estudio hasta la fecha sobre pacientes en terapia antiagregante dual. Un estudio aleatorio prospectivo en el que se incluyeron a 1.121 pacientes que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos

menores orales durante un período de 18 meses (enero 2011-junio 2012). El grupo de estudio incluyó a 546 pacientes que estaban en tratamiento antiagregante ininterrumpido (aspirina / clopidogrel / terapia dual); el grupo control consistió en 575 individuos sanos que nunca habían estado en terapia antiagregante. El grupo de estudio se clasificó su vez en tres subgrupos: grupo A, en tratamiento con aspirina (n = 310), el grupo B en tratamiento con clopidogrel (n = 97), y el grupo C que estaban en terapia dual (n = 139). El grupo de control fue designado el grupo D. La dosis de aspirina utilizado por los pacientes en el grupo de estudio varió desde 75 hasta 150 mg, y clopidogrel se utilizó a 75 mg. Para la terapia dual, las dosis variaron de aspirina 75 + clopidogrel 75 a 150 aspirina + clopidogrel 75.

Los procedimientos quirúrgicos realizados en todos los grupos incluyen múltiples extracciones, extracciones quirúrgicas, cirugía de colgajo, biopsias, y alveoloplastias.

Estos autores concluyen diciendo que los pacientes en terapia antiagregante dual presentan un mayor riesgo de sangrado postoperatorio por lo que recomiendan, al igual que nosotros, la sutura como primera línea de control para evitar el sangrado.

# CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes de este estudio eran hombres con una edad media por encima de los 70 años y una superficie quirúrgica en el tratamiento odontológico de dos puntos.
2. Los pacientes de este estudio tienen una función plaquetaria alterada con tiempos alargados en las fracciones colágeno/epinefrina y colágeno/ADP debido a la medicación que tienen prescrita.
3. Queda demostrada la eficacia de la sutura más gasa con ácido tranexámico durante 30 minutos como medida postquirúrgica para la prevención de efectos secundarios adversos en pacientes sometidos a terapia antiagregante dual.
4. Ningún paciente de este estudio presentó efectos secundarios postquirúrgicos en forma de sangrado, hematoma u otras complicaciones.
5. Ninguno de los parámetros analizados tiene influencia sobre la función plaquetaria, no encontrándose, en ningún caso, relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Para concluir, quisiéramos reseñar que el fin de este protocolo de actuación es dotar al profesional de un método fácil para que este tipo de pacientes no tenga que sufrir molestias innecesarias, puedan ser atendidos en las consultas de atención primaria dentro de un marco de seguridad, rapidez y comodidad para el paciente.



# ANEXO

## Anexo 1

### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES

D./Dña....., de..... años de edad y con DNI nº ....., manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que supondría aportar sus datos para el Proyecto de Investigación titulado “**protocolo para la realización de exodoncias en pacientes sometidos a terapia antiagregante dual**” en el que pretendemos comprobar la eficacia de un protocolo para evitar complicaciones en pacientes que tengan que ser sometidos a exodoncias y estén en tratamiento con terapia antiagregante dual sin los riesgos que conlleva retirar o modificar la medicación.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero de conformidad con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de datos de carácter personal.

Tomando ello en consideración, **OTORGO MI CONSENTIMIENTO** para la utilización de mis datos a fin de cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Fdo:



# **BIBLIOGRAFÍA**

## **Bibliografía**

1. Brewer AK, Roebuck EM, Donachie M, Hazard A, Gordon K, Fung DL. The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2003;9:673-7.
2. Colman RW, Hirsh J, Marder V, Salzman, eds. Hemostasis and trombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott; 1994.
3. Deloughery TG. Hemostasis and thrombosis. Georgetown, TX: Landes Publishing; 1999.
4. Troy GC. An overview of hemostasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1988;18:5-20.
5. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apheresis Sci*. 2003;28:307-17.
6. Diethorn ML, Weld LM. Physiologic mechanisms of hemostasis and fibrinolysis. *J Cardiovasc Nurs*. 1989;4:1-10.
7. Cutando A, Montoya G. El paciente dental con alteraciones de la hemostasia. Revisión de la fisiopatología de la hemostasia para odontólogos. *Medicina Oral*. 1999;4:485-93.
8. Castillo R, Ordinas A, Reverter Calatayud JC, Vicente V, Rocha E. Enfermedades de la hemostasia. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina interna*. 13ª ed. Madrid: Mosby-Doyma libros; 1995. p. 1770-1804.

9. Patton LL, Webster WP. Hemorragia y trastornos de la coagulación. En: Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS, eds. Medicina bucal de Burket. Diagnóstico y tratamiento. 9ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1996. p. 550-569.
10. Silvestre FJ. Alteraciones de la hemostasia. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M, eds. Medicina oral. Barcelona: Masson; 1995. p. 618-623.
11. Kehrel BE. Blood platelets: biochemistry and physiology. *Hamostaseologie*. 2003;23:149-58.
12. Norris LA. Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003; 17:369-83.
13. Scully C, Cawson RA. Medical problems in dentistry. 5th ed. London: Butterworth-Heinemann; 2004.
14. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia*. 2001;7(1):16-22.
15. Kovich O, Otley CC. Perioperative management of anticoagulants and platelet inhibitors for cutaneous surgery: a survey of current practice. *Dermatol Surg*. 2002;28:513-7.
16. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2013;112(10):1576-9.

17. Matthys F, De Backer T, De Backer G, Stichele RV. Review of guidelines on primary prevention of cardiovascular disease with aspirin: how much evidence is needed to turn a tanker?. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(3):354-65.
18. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):319-27.
19. Gent M, Beaumont D, Blanchard J. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329-39.
20. Fox KA, Mehta SR, Peters R y cols. Benefits of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischaemic events (CURE) trial. *Circulation.* 2004;110:1202-1208.
21. Deepak L, Bhatt MD, Keith AA y cols. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
22. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, Mak KH, Bhatt DL, Fox KA, Topol EJ; CHARISMA trial investigators. *Int J Stroke.* 2011;6(1):3-9.
23. Reaume KT, Erickson SR, Dorsch MP, Dunham NL, Hiniker SM, Prabhakar N, Kline-Rogers EM, Eagle KA. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother.* 2008;42:956-61.

24. Seung-Jung P, Duk-Woo P, Young-Hak K, Soo-Jin K, Seung-Whan L, Cheol Whan L et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. *N Eng J Med* 2010: doi: 10.1056/NEJMe1001266.
25. Pandit A, Giri S, Hakim FA, Fortuin FD. Shorter ( $\leq 6$  months) versus longer ( $\geq 12$  months) duration dual antiplatelet therapy after drug eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(1):34-40.
26. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015. pii: S0735-1097(15)00808-6. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.003.
27. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Mar 17;313(11):1113-21. doi:10.1001/jama.2015.1671.
28. Arrieta-Blanco JJ, Bartolomé-Villar B, Juzgado A, Mourelle-Martínez R. Assessment of PFA-100 system for the measurement of bleeding time in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:514-9.
29. Costa FW, Rodrigues RR, Sousa LH, Carvalho FS, Chaves FN, Fernandes CP et al. Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery: a systematized literature review. *Acta Cir Bras*. 2013;28(1):78-83.



30. Gaspar R, Brenner B, Ardekian L. Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication. *Quintessence Int.* 1997;28:375.
31. Campbell JH, Alvarado, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: Should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:131-3.
32. Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I. Oral Surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:27-30.
33. Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S. Dental extractions for patients with on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;75:274-7.
34. Rakocz M, Mazar A, Varon D. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:280-4.
35. Zanon E, Martinelli F, Bacci C. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case control study with good results. *Haemophilia.* 2000;6:533-8.
36. Tengborn L. Inhibidores fibrinolíticos en el control de trastornos de la coagulación. *Tratamiento de la Hemofilia. Federación Mundial de la Hemofilia.* 2007;42:1-11.
37. Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, di Lauro A, Ferrari M et al. Prevention of postoperative bleeding anticoagulated patients undergoing oral surgery: Use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1275-8.

38. Bjorlin G. Local fibrinolysis in the oral cavity. *Scand J Haematol Suppl.* 1984;40:411-6.
39. Berry PR, Coster AB, Berry EW. Local use of epsilon-aminocaproic acid in dental therapy. *Thromb Haemost.* 1977;38:373-8.
40. Sindet-Pedersen S. Distribution of AT to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol.* 1987;27:1005-8.
41. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med.* 1989;320:840-3.
42. Piersma-Wichers G. Coagulation disorders: risk factors for bleeding at dental procedures. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 1998;105:136-8.
43. Pickett F, Gurenlian JR. A review of anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg.* 2009;7:151-2.
44. Romney G, Glick M. An updated concept of coagulation with clinical implications. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:567-74.
45. Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding Disorders: Characterization, Dental Considerations and Management. *J Can Dent Assoc.* 2006;72:827-40.

46. Aubertin MA. The patient taking antiplatelet drugs: a review with dental management considerations. *Gen Dent.* 2008;56:363-9.
47. Sanchez Cobo P. Manejo odontológico de pacientes con alteraciones de la hemostasia. Tesis Doctoral. Granada: Universidad de Granada. 2009; 73-4.
48. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, Napeñas JJ, Kent ML, Fox PC et al.. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. *J Dent Res.* 2008;87:740-4.
49. Wang WY, Cui NH, Wang EB, Zhang W. Clinical evaluation of influence of aspirin on post-operative bleeding after tooth extraction in the elderly. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2013;48(5):262-5.
50. Medeiros FB, de Andrade AC, Angelis GA, Conrado VC, Timerman L, Farsky P et al. Bleeding evaluation during single tooth extraction in patients with coronary artery disease and acetylsalicylic acid therapy suspension: a prospective, double-blinded, and randomized study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(12):2949-55.
51. Verma G. Dental extraction can be performed safely in patients on aspirin therapy: a timely reminder. *ISRN Dent.* 2014; 463684. doi: 10.1155/2014/463684. eCollection 2014. Review

52. Little J, Miller C, Henry R, McIntosh B, Fla N, Ky L. Antitrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93:544-51.
53. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:93-7.
54. Resumil N, Otero R, Hebe S, Poledri A, Bacigalupe T. Tratamiento odontológico para pacientes con trastornos hematológicos. *Revista del Hospital JM Ramos Mejía.* 2004;9:7-11.
55. Arteaga Vizcaino M, Díaz Ewal M, Vizcaino G. Actividad fibrinolítica del fluido gingival en pacientes hemofílicos. *Invest Clin.* 1991;32:123-129.
56. Scully C, Cawson RA. *Medical problems in dentistry.* 5th ed. London: Butterworth-Heinemann; 2004.
57. Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, Bos RR Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(3):15-9.
58. Rojas P, Bedoya MA, Matheu E. *Trastornos hemorrágicos.* Universidad Pontificia Javeriana. 2004.

59. Rakocz M, Mazar A, Varon D. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:280-4.
60. Brewer AK, Giangrande P. Letter to British Dental Journal. *Br Dent J.* 2005;198:217.
61. Daly J, Hallett KB, Liberali SA, Scott CL, Spaile G, Widmer R et al. Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. *Aust Dent J.* 2011;56(2):221-6.
62. Brewer AK. Prospective cohort study of extractions carried out on adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders. Scottish oral and maxillofacial surgeons meeting. Edimburg, October 2005.
63. Shah PR, Yepes JF, Valenza JA. Combination of aspirin and clopidogrel for the prevention of thrombosis: implications for the dental practitioner. *Gen Dent.* 2007;55(6):517-22.
64. Patton LL, Webster WP. Hemorragia y trastornos de la coagulación. En: Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS, eds. *Medicina bucal de Burket. Diagnóstico y tratamiento.* 9ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1996. p. 550-569.

65. Napeñas JJ, Hong CH, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:690-5.
66. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol.* 2011;108:964-67.
67. Girotra C, Padhye M, Mandlik G, Dabir A, Gite M, Dhonnar R et al. Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(1):99-106.
68. Givol N, Halkin A. Dental management of patients using anti agregant drugs: background, risks and clinical guidelines. *Refuat Hapeh Vehashinayim.* 2009;26(4):6-9.