

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL

**MANEJO DE PACIENTES QUE SE ENCUENTRAN BAJO
TRATAMIENTO CON ACIDO ACETILSALICILICO Y
CLOPIDOGREL QUIENES REQUIEREN DE PROCEDIMIENTOS
QUIRURGICOS**

Trabajo especial presentado ante
la ilustre Universidad Central de
Venezuela por el Odontólogo
Daniel E. Ramírez S., para optar
al título de Especialista en Cirugía
Bucal

Caracas, Junio de 2.007

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL

**MANEJO DE PACIENTES QUE SE ENCUENTRAN BAJO
TRATAMIENTO CON ACIDO ACETILSALICILICO Y
CLOPIDOGREL QUIENES REQUIEREN DE PROCEDIMIENTOS
QUIRURGICOS**

Autor: Od. Daniel E. Ramírez Salazar

Tutores: Prof. Aixa Müller de Soyano

Prof. José Adolfo Cedeño M

Caracas, Junio de 2.007

Aprobado en nombre de la
Universidad Central de Venezuela
por el siguiente jurado examinador:

Nombre y Apellido: (Coordinador)

Firma:

Prof. Aixa Müller de Soyano

Nombre y Apellido:

Firma:

Prof. Sol Cristina del Valle

Nombre y Apellido:

Firma:

Prof. Andreina Müller

Caracas, Junio de 2007

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida, sabiduría, entendimiento y fuerza para poder realizar este trabajo.

A mi hija Daniela, por ser el estímulo que me impulsa a seguir adelante cada día...

AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar siempre a mi lado durante toda mi vida acompañándome e indicándome el camino correcto, logrando que todas mis metas se cumplan.

A mis padres Omar e Imelda por apoyarme siempre e incondicionalmente en todas las metas que me he puesto

A mi esposa Carla por su amor, su paciencia, comprensión apoyo y ayuda.

A mis hermanos Jorge y Julio porque siempre me han apoyado y ayudado estén donde estén.

A mis tutores Dra Aixa Müller y el Dr Jose Adolfo Cedeño por ser guías en la realización de esta investigación

A los profesores del postgrado por ser día a día instrumentos de enseñanza y ser una fuente de conocimientos para formarme en mi carrera y en especial al Dr. Jose Adolfo Cedeño por su ayuda y colaboración durante mis estudios.

A todos mis compañeros del Postgrado, Fabrianne, Daniela, Edgardo, Tania, Dario, Ursula, Jacqueline y Emil, porque todos los días aprendí algo nuevo de cada uno de ellos, gracias por su amistad y compañerismo.

LISTA DE CONTENIDOS

Página

Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Resumen	x
Introducción	xii
1-Hemostasia	1
2-Plaquetas	5
2.1-Estructura Funcional	7
2.1.1-Zona Periférica	8
2.1.2-Zona Membranosa	9
2.1.3-Zona Organelos	10
2.2-Formación del Trombo Plaquetario	10
2.3-Adhesión Plaquetaria	13
2.4-Activación Plaquetaria	15
2.5-Agregación Plaquetaria	18
3-Acido Araquidónico	20
3.1-Biosíntesis	20
3.2-Via Ciclooxygenasa	21
4-Acido Acetilsalicílico (AAS)	24

4.1-Mecanismo de Acción	24
4.2-Farmacocinética	31
4.3-Eficacia	32
4.4-Resistencia al AAS	33
4.5-Interacciones	34
4.5.1-Aspirina – Ibuprofeno	34
4.5.2-Aspirina – ECA	36
4.6-Efectos Adversos	36
4.7-Reacciones Alérgicas	37
5-Clopidogrel	39
5.1-Mecanismo de Acción	41
5.2-Farmacocinética	42
5.3-Farmacodinamia	43
5.4-Indicaciones y Posología	44
5.5-Contraindicaciones	45
5.6-Interacciones	47
5.7-Reacciones Secundarias	52
6-Objetivos General y Específicos	57
7- Discusión	58
8- Protocolo para el manejo del paciente con	

terapia antiplaquetaria que requieran de procedimientos de Cirugía Bucal	71
9-Conclusión	83
10-Recomendaciones	85
11-Referencias Bibliográficas	86

LISTA DE FIGURAS

Página

Fig.1	Equilibrio de la Hemostasia	1
Fig.2	Plaqueta al microscopio electrónico	6
Fig.3	Estructura funcional plaquetaria	8
Fig.4	Adhesión Plaquetaria	14
Fig.5	Plaqueta Activada	16
Fig.6	Agregación Plaquetaria	18
Fig.7	Síntesis de Acido Araquidónico	23
Fig.8	Estructura del Acido Araquidónico	24
Fig.9	Aspirina	26
Fig.10	Estructura del Clopidogrel	39
Fig.11	Plavix	41
Fig.12	Mecanismo de Acción Clopidogrel	
	42	
Fig.13	Facultad de Odontología. UCV	71

RESUMEN

Tanto el ácido acetilsalicílico como el Clopidogrel, son drogas antiplaquetarias que son muy utilizadas en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares, debido a que alteran la función plaquetaria y por lo tanto incrementan el riesgo hemorrágico durante cualquier procedimiento quirúrgico, incluyendo una cirugía bucal. Algunas literaturas están a favor de la discontinuación de la terapia antiplaquetaria unos días antes de la intervención quirúrgica, pero en los últimos años la mayor parte de los estudios realizados apuntan a evitar suspender las terapias con antiagregantes plaquetarios ante intervenciones quirúrgicas menores, basados principalmente en el riesgo trombótico que representa para el paciente la suspensión de su terapia y además, la literatura indica que un alto porcentaje de los episodios hemorrágicos que pudiesen presentarse en una cirugía son fácilmente controlables con medidas hemostáticas locales. Basados en las literaturas más importantes y recientemente publicadas se ha propuesto un protocolo de atención a estos pacientes que necesiten de cirugía bucal.

CONCLUSION: El riesgo de episodios trombóticos en pacientes con eventos cardiovasculares bajo terapia de Aspirina® y Plavix® aumenta considerablemente al suspender su terapia

antiplaquetaria, por lo tanto puede llegar a ser injustificado la discontinuación de su tratamiento en pacientes que serán sometidos a una intervención menor de cirugía bucal, para evitar episodios hemorrágicos durante el proceso quirúrgico.

INTRODUCCION

A través de los años, odontólogos o cirujanos bucales que realizan procedimientos quirúrgicos han perpetuado por generaciones muchos mitos y otras creencias que aun no han sido probadas. Uno de estos mitos es la de la suspensión de la terapia de anti agregación plaquetaria y/o anticoagulante. En ocasiones son los mismos textos viejos, mientras que en otras oportunidades son las experiencias y las anécdotas que se han mantenido a través de los años. Aun hoy en día muchas de estas afirmaciones científicamente no soportadas son perpetuadas en libros quirúrgicos, pensum de estudios y son transmitidas a estudiantes en facultades y escuelas de odontología.

Actualmente existen en el mercado una amplia variedad de drogas con efecto de anti agregación plaquetaria, siendo la más común y utilizada el Acido Acetilsalicílico (AAS), comúnmente conocido con el nombre de Aspirina. Debido principalmente al porcentaje de resistencia a este fármaco y a sus reacciones alérgicas, se están empleando otras drogas entre las cuales se

encuentra el Clopidogrel (Plavix®), que se está utilizando sólo y/o combinado con AAS.

Estas drogas (Aspirina® y Plavix®) por lo general son suspendidas antes de la realización de cualquier procedimiento quirúrgico, debido al riesgo hemorrágico que algunos reportes bibliográficos refieren de ellos. Sin embargo existe literatura que sustenta lo contrario y refieren que la suspensión de ésta medicación aumenta el riesgo de eventos trombóticos al paciente.

Por ésta razón éste trabajo busca recoger las impresiones de distintas literaturas y trabajos previos para darnos una base sólida y ayudarnos a tomar la decisión correcta a la hora de enfrentarnos a pacientes que se encuentren tomando medicamentos antiagregantes plaquetarios que requieran de procedimientos quirúrgicos.

MARCO TEORICO

1. HEMOSTASIA

La hemostasia constituye un proceso que conduce a la formación del trombo hemostático, y conceptualmente, puede ser dividida en tres apartados: fase vascular, fase plaquetaria y coagulación plasmática. La compleja interacción de este bien balanceado sistema, puede ser perturbada por una alteración sistémica o por una intervención terapéutica. ⁽¹⁾

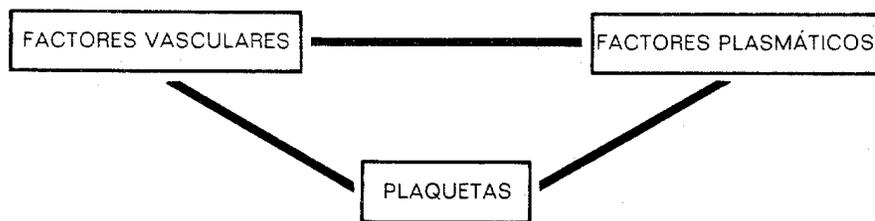


Figura 1. Equilibrio de la Hemostasia

La hemostasia es un proceso dinámico en el cual la coagulación de la sangre es iniciada y finalizada de una manera rápida y estrechamente regulada. La coagulación sanguínea (cese de pérdida de sangre de un vaso dañado) es parte de un importante mecanismo de defensa. ⁽²⁾

La hemostasia normal comprende todos aquellos mecanismos que tienden a evitar la pérdida de sangre por extravasación espontánea o por trauma abierto, pero también incluye compuestos que inhiben el efecto procoagulante o trombogénico; ambos se encuentran en estado de equilibrio bajo condiciones normales. ⁽³⁾

Desde que se produce la lesión al vaso, las plaquetas se adhieren a macromoléculas en el tejido subendotelial en el sitio de la lesión y luego se van agregando para formar el tapón hemostático primario. Las plaquetas estimulan la activación local de los factores de la coagulación, los cuales forman un papel principal en la generación de un coágulo de fibrina que refuerza la agregación plaquetaria. Luego cuando la cicatrización del tejido ocurre, la agregación de las plaquetas y el coágulo de fibrina se deshacen y son removidos. ⁽²⁾

En condiciones normales, el endotelio funciona como una superficie inerte para los factores hemostáticos que circulan por el interior del vaso. Cualquier alteración de la pared endotelial, puede conducir a la activación de la coagulación y de sus

sistemas reguladores. La lesión vascular puede ocurrir de forma directa o indirecta. Inicialmente, cuando el endotelio vascular es dañado, responde con una vasoconstricción local inducida por la serotonina liberada por las plaquetas. La exposición de las fibras de colágeno del subendotelio subyacente, atraen las plaquetas circulante que se adhieren al colágeno tratando de cerrar el defecto endotelial y experimentando cambios metabólicos significativos, que promueven la continuidad de la hemostasia. (4)(5)

Los mecanismos involucrados implican también una parte que concentra su acción en la disolución del trombo formado una vez haya cumplido su misión. Este último el sistema fibrinolítico es parte del efecto inhibitorio descrito. (3)

Los elementos necesarios para el desarrollo de la hemostasia deben estar cualitativa y cuantitativamente normales. En ocasiones los problemas de fallas en los mecanismos hemostáticos se deben no solamente a disminución en la cantidad de algunos de los factores o compuestos mediadores sino también por anormalidad en su función, por defectos de tipo molecular y a veces por sustancias que inhiben el proceso de la

coagulación, especialmente del tipo auto-anticuerpos (inhibidores adquiridos).⁽³⁾

Se requiere por lo tanto elementos tales como, la pared vascular, las plaquetas, el proceso de la coagulación del plasma propiamente dicho cuyo producto final es el coágulo de fibrina, inhibidores naturales de la coagulación y finalmente el sistema fibrinolítico encargado de la remoción de la fibrina, que es parte del sistema inhibitor. La activación de los mecanismos hemostáticos implica una interrelación muy estrecha de los niveles enumerados, y en varios puede haber simultaneidad.⁽³⁾

La hemostasia es regulada por 3 componentes básicos llamados, la pared vascular, las plaquetas y la cascada de la coagulación. La hemostasia normal ocurre como resultado de un conjunto de procesos regulados para cumplir 2 funciones: primero, mantener la sangre fluida, libre de un estado de coagulación, y segundo, inducir un tapón hemostático rápido y localizado en el sitio de la lesión vascular.⁽⁶⁾ La coagulación de la sangre ocurre cuando la enzima trombina es generada y proteoliza fibrinógeno soluble, formando un polímero de fibrina

insoluble o coágulo. Los mecanismos que limitan la agregación plaquetaria y formación de coágulos de fibrina en los sitios de la lesión son necesarios para mantener la fluidez de la sangre. ⁽⁷⁾

2. PLAQUETAS

Las plaquetas son pequeños elementos que circulan normalmente por el torrente sanguíneo, ayudando al organismo a defenderse por si mismo de sangramientos y pérdidas de sangre. Ellas lo realizan uniéndose unas a otras y ayudando en la formación de un coágulo en el sitio del sangramiento. Sin embargo este proceso de formación de un coágulo sanguíneo, el cual es llamado Trombosis, es beneficioso en personas con sangramiento severo, pero también puede causar problemas particularmente cuando el coágulo de sangre se forma en la circulación del corazón o del cerebro. ⁽⁸⁾

Las plaquetas son corpúsculos anucleados cuyo tamaño es aproximadamente de 2-4 μ de diámetro, que proceden del

desprendimiento de fragmentos citoplasmáticos del megacariocito, los cuales son expulsados a la circulación sanguínea, encontrándose en sangre periférica como discos lisos rodeados de una membrana que expresa varios receptores de glicoproteínas, desempeñando un papel esencial en la hemostasia normal, y participan directa o indirectamente en el mecanismo de la coagulación. ⁽⁹⁾



Figura 2. Imagen de plaquetas por Microscopia Electrónica.

El primer estudio sistematizado de las plaquetas y su participación en la hemostasia se debe a Bizzozero, en 1882. Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados de 1-3 μm de diámetro que sirven como depósito para muy diversas moléculas que participan en la hemostasia. Derivan de la fragmentación citoplásmica de los megacariocitos y su producción está regulada

estrechamente para mantener el recuento plaquetario en límites normales. La cifra normal de plaquetas oscila entre 150-450 x 10⁹/L, pero varía según el método empleado por lo que cada laboratorio debe tener su propio rango de normalidad. ⁽¹⁰⁾

La supervivencia plaquetaria tiene un rango de 9-12 días y su destrucción se lleva a cabo principalmente en el bazo. ⁽¹⁰⁾

2.1 ESTRUCTURA FUNCIONAL

Al microscopio, utilizando la tinción de Wright, las plaquetas aparecen como corpúsculos ovales o redondos de color azul grisáceo con gránulos rojizos.

Clínicamente la plaqueta ha sido subdividida en tres zonas morfológicas: zona periférica, zona membranosa y zona de organelos.

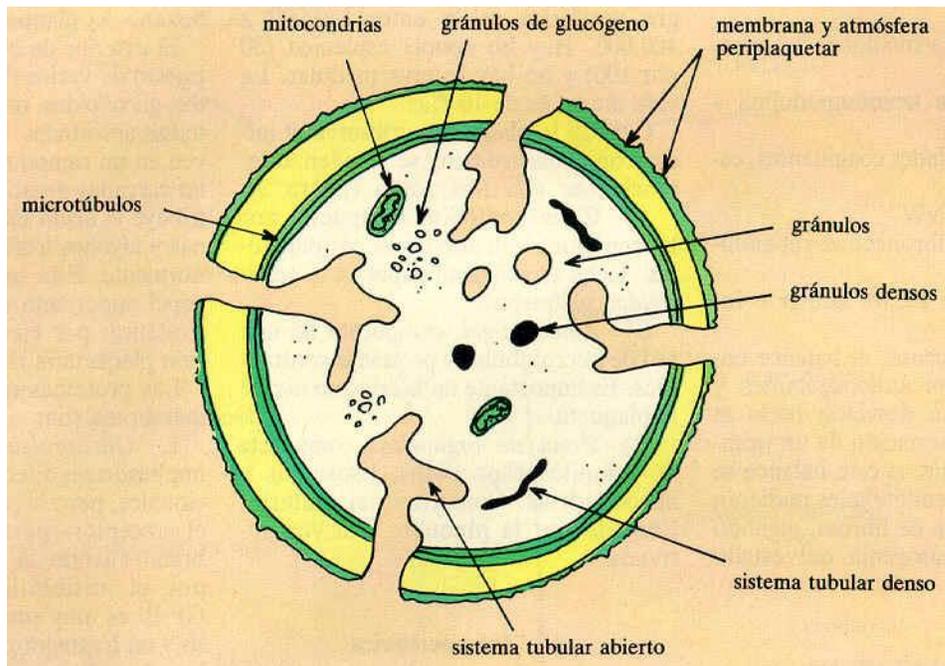


Figura 3. Estructura Funcional Plaquetaria

2.1.1 ZONA PERIFERICA

Se describe una capa periplaquetaria llamada Glucocalix, con abundantes carbohidratos, capaz de absorber gran número de proteínas de la circulación sanguínea, principalmente factores plasmáticos de la coagulación; la membrana plasmática presenta diversas invaginaciones que atraviesan el cuerpo celular, le da a la plaqueta aspecto de esponja (sistema canalicular de

superficie), es asiento de gran número de receptores de superficie quienes son de importancia para el proceso de activación plaquetaria; los microtúbulos constituyen un haz circunferencial cercano a la cara interna de la membrana citoplasmática.⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

2.1.2 ZONA MEMBRANOSA

Contiene dos sistemas de membranas, el sistema canalicular de superficie, el cual está constituido por invaginaciones de la membrana plasmática que atraviesan el cuerpo celular que están relacionadas con el proceso de secreción del contenido granular; el sistema tubular denso (STD) el cual es una condensación del retículo endoplásmico liso y funcionalmente es análogo al retículo sarcoplásmico del músculo esquelético, es el sitio primario de secuestro de calcio intracelular. El STD es asiento de actividades enzimáticas de la activación plaquetaria, como adenilil ciclasa, ciclooxigenasa, sintetasa de tromboxano, fosfolipasas, entre otros.⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

2.1.3 ZONA DE ORGANELOS

En el citoplasma se encuentran presentes tres tipos de gránulos: lisosomas, gránulos densos y gránulos alfas. Los gránulos densos se observan como organelos redondeados, en número de dos a tres por plaquetas, constituidos por sustancias no proteínicas como la serotonina, calcio, fósforo, adenosin difosfato (ADP). Por su parte los gránulos α , son un poco más grandes, aparecen llenos uniformemente de una sustancia homogénea, están constituidos por proteínas secretadas las cuales son factor de crecimiento de plaquetas, fibronectina, fibrinógeno, factor quimiotáctico y factor von Willebrand. Los constituyentes de los tres tipos de gránulos son secretados al exterior durante la reacción plaquetaria. ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

2.2 FORMACION DEL TROMBO PLAQUETARIO

Las plaquetas desempeñan un papel crítico en la hemostasia, centrado en los siguientes procesos: 1)

mantenimiento de la integridad vascular, 2) interrupción inicial de la hemorragia mediante la formación del trombo plaquetario, 3) estabilización del trombo facilitando la formación de fibrina (actividad procoagulante de la plaqueta), y 4) retracción del coágulo. ⁽¹⁰⁾

La principal función de las plaquetas es “sellar” cualquier fuga sanguínea que pueda existir en la pared vascular, por lo que la señal de inicio es la exposición del subendotelio, el cual normalmente no está en contacto con las plaquetas. ⁽¹⁰⁾

La interacción vascular – plaquetaria se desarrolla en varias etapas: adhesión, activación/secreción y agregación. ⁽¹⁰⁾

Las plaquetas poseen en su superficie moléculas de adhesión pertenecientes a la familia de las integrinas, que sirven como receptores para varias sustancias que participan en la adhesión y agregación plaquetaria, como el factor de von Willebrand (FvW) y el Fibrinógeno (FIB). Bien por su adherencia

al colágeno, por contacto con la Trombina (TB), o por acción del Factor Activador de Plaquetas (PAF) producido por Monocitos/Macrófagos (MON/MF) y Polimorfonucleares (PMN); las plaquetas activan su metabolismo produciendo ADP, serotonina y Ca^{++} de los gránulos densos, y otras sustancias pro y anticoagulantes de sus gránulos alfa. Paralelamente se activa la vía de la Fosfolipasa A2 (FA2) que libera Ácido Araquidónico (AcA). Este AcA, es metabolizado por la Ciclooxygenasa dando lugar a una serie de endoperóxidos cíclicos, que en el endotelio formarán Prostaciclina (PGI) de efecto antiagregante plaquetario; y en las plaquetas por acción de la Tromboxano sintetasa darán lugar a Tromboxano A2 (TxA2), potente agregante plaquetario y vasoconstrictor local. Igualmente el AcA por acción de la Lipooxygenasa produce metabolitos de la familia de los Leucotrienos, que son activadores de PMN y MF. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾

En este proceso de activación, las plaquetas cambian su estructura discoidea a una forma esférica, con extensión de pseudópodos y contracción interna de su sistema contráctil de actina-miosina, tras la liberación de Ca^{++} y generación de

Prostaglandinas (PG). De esta forma se presentan en el trombo plaquetario.

En resumen, las plaquetas estimuladas en su adhesión al subendotelio, por TB y PAF, liberan Ca^{++} que activa el sistema de acoplamiento actina-miosina. El TxA_2 moviliza e implica otras plaquetas circulantes; y estas reacciones liberan el contenido de los gránulos densos - secreción- que inician fenómenos similares en cadena en las plaquetas circundantes. Posteriormente se exponen los receptores para el FIB y las plaquetas comienzan su agregación para formar el trombo. Este tapón primario ha de ser estabilizado por el depósito de fibrina, producto final de la cascada de coagulación que constituye la fase plasmática. ⁽¹³⁾

2.3 ADHESION PLAQUETARIA

Se define como la capacidad de las plaquetas a adherirse a superficies no endoteliales como lo son las estructuras

subendoteliales principalmente el colágeno, al producirse una interrupción del endotelio por algún daño vascular. ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

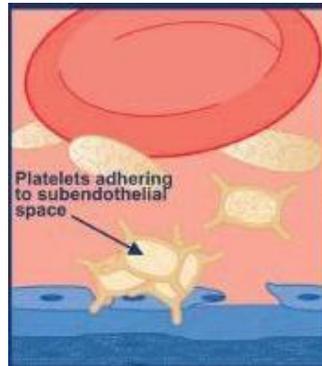


Fig 4. Proceso de Adhesión Plaquetaria

Las plaquetas no se unen al endotelio intacto que no ha sido estimulado. Sin embargo, pueden adherirse fácilmente al subendotelio debido principalmente a la presencia de diversas proteínas adhesivas que se encuentran por debajo de las células endoteliales y que interactúan con las Gp de la superficie plaquetaria que funcionan como sus receptores. ⁽¹⁰⁾

El complejo glucoproteico Ib/IX (Gp Ib/IX) es de gran importancia para la adhesión plaquetaria al subendotelio mediante su unión al FvW. La importancia de estos dos

elementos en la hemostasia se demuestra en los enfermos con deficiencia del fvW (enfermedad de von Willebrand) o de la Gp Ib/IX (síndrome de Bernard-Soulier), los cuales presentan una tendencia hemorrágica anormal. ⁽¹⁰⁾

La adhesión plaquetaria es un proceso pasivo, ya que la expresión del complejo Ib/IX existe incluso en las plaquetas no estimuladas. No obstante también puede ser un fenómeno activo cuando depende de la interacción de la Gp IIb/IIIa con algunas proteínas adhesivas, ya que este receptor sólo interviene al activarse las plaquetas. ⁽¹⁰⁾

2.4 ACTIVACION PLAQUETARIA

Tras la adhesión se inicia la activación de la plaqueta. Los compuestos que activan las plaquetas, llamados agonistas, se unen a receptores específicos de la superficie plaquetaria; al ocupar el receptor se producen señales. ⁽¹⁰⁾

Existen diversos agonistas plaquetarios como son el ADP, la adrenalina y la serotonina, las prostaglandinas, tromboxanos y factor activador plaquetario, así como el colágeno y la trombina siendo este último el más potente. ⁽¹⁰⁾

La activación plaquetaria se asocia a cambios de su forma, de discos ovoides a esferas con pseudópodos.

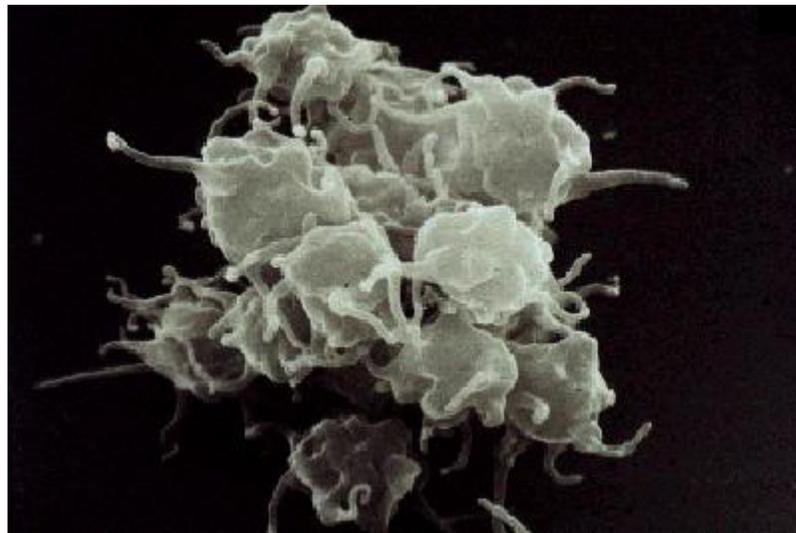


Fig. 5 Plaqueta Activada

La activación de las fosfolipasas produce la liberación de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. Son dos las principales fosfolipasas que intervienen en la activación plaquetaria:

1.) fosfolipasa C que libera trifosfato de inositol (IP3) y diadiglicerol (DG) de los fosfolípidos de la membrana. El primero ocasiona aumento del calcio intracitoplasmático, lo cual va a suponer un incremento en la actividad metabólica plaquetaria. El DG activa la proteonquinasa C que fosforila a su vez a otra proteína que da lugar, actuando sinérgicamente con el calcio, a la liberación de gránulos plaquetarios.

2.) fosfolipasa A2, ésta última produce ácido araquidónico que da lugar a las prostaglandinas y al tromboxano A2, el cual es un poderoso agonista que ocasiona agregación plaquetaria y vasoconstricción. Esta es la vía metabólica en la que interviene el ácido acetilsalicílico para bloquear la enzima ciclooxigenasa y con ello evitar la formación de tromboxanos, lo que le confiere actividad antitrombótica. ^{(9)(10) (16)}

2.5 AGREGACION PLAQUETARIA

Al activarse las plaquetas, la Gp IIb/IIIa presenta un cambio de conformación que le permite interactuar con las moléculas del fibrinógeno. La unión de unas plaquetas con otras se produce mediante el enlace de sus Gp IIb/IIIa empleando como fuente el fibrinógeno. Para que la Gp IIb/IIIa sea funcional requiere la presencia de iones de calcio que mantienen unidos los componentes del complejo. ⁽¹⁰⁾

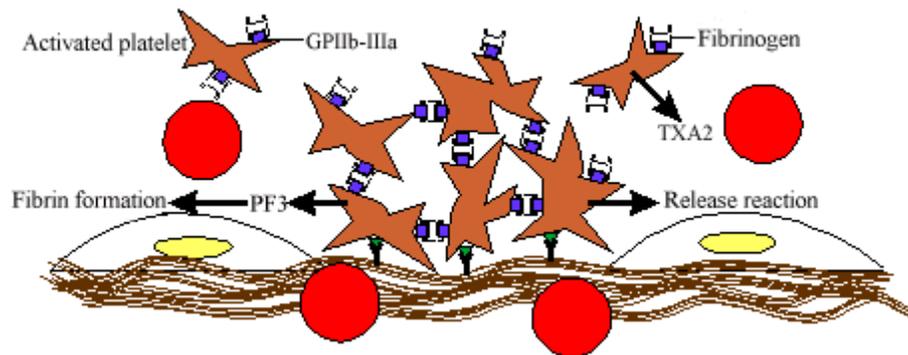


Figura 6. Proceso de Agregación Plaquetaria

La liberación de ADP, Tromboxano A2 y la trombina formada implica reclutamiento de plaquetas adicionales que van pegándose unas a otras y situándose encima de la primitiva monocapa formada tras la adhesión. Las plaquetas se van

uniendo unas a otras utilizando la molécula de fibrinógeno como cemento intercelular, al unirse por el receptor plaquetario, la glicoproteína IIb/IIIa. Esta proteína cambia su conformación dejando al descubierto el lugar de fijación del fibrinógeno. Al principio, los agregados plaquetarios son laxos, pero las contracciones en la zona del citoesqueleto plaquetario producen masas compactas de plaquetas que abocan a la terminación del tapón hemostático y por consiguiente, de la hemostasia primaria. La plaqueta aparece entonces totalmente degranulada, simulando un saco vacío recubierto por su membrana. Pacientes con ausencia congénita, bien de fibrinógeno (afibrinogenemia) o carencia de la Gp IIb/IIIa (enfermedad de Glanzman), tienen alterada la agregación plaquetaria, motivo por el cual el tapón hemostático no se desarrolla y el tiempo de hemorragia se alarga. La adhesión plaquetaria, secreción y agregación colaboran sinérgicamente y casi simultáneamente para promover la hemostasia. ⁽¹⁶⁾

En adición a los efectos procoagulantes, las plaquetas son conocidas por contener varios factores de crecimiento envueltos en la reparación de la vasculatura y los tejidos, y es conocido además que los gránulos secretores de plaquetas

especializadas, los alfa gránulos, contienen factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de transformación (TGF- β), factor-I de crecimiento insulínico (IGF-I), factor de crecimiento epidermal (EGF) entre otros. ⁽²⁴⁾

3. ACIDO ARAQUIDONICO

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso que en el organismo se encuentra localizado en los fosfolípidos de la membrana celular y es liberado por una reacción de acetilación dependiente del calcio, en donde intervienen fosfolipasas específicas activadas por diferentes estímulos. La más abundante para la liberación del AA es la fosfolipasa A₂, pero en las plaquetas otras enzimas como la fosfolipasa C liberan el AA durante el proceso de agregación plaquetaria.

3.1 BIOSINTESIS

El AA liberado es oxidado por dos tipos de enzimas: ciclooxigenasa y lipooxigenasa.

VIA CICLOOXIGENASA

Actúan sobre la síntesis de prostaglandinas G/H dos tipos de isoenzimas, la tipo 1 (ciclooxigenasa 1, COX-1) es expresada en la mayoría de los tejidos y en las plaquetas, esta involucrada en la síntesis de prostaglandinas en las paredes vasculares y tromboxanos en las plaquetas, quienes participan en el mantenimiento de las funciones celulares y regulan la interacción entre las plaquetas y el endotelio

La COX-1 regula las prostaglandinas de la mucosa gástrica y de los riñones, por lo que actúa como protector gástrico.

La isoenzima tipo 2 (ciclooxigenasa 2, COX-2) es expresada solamente luego de la activación celular en respuesta a factores de crecimiento y mediadores de la inflamación, dolor, fiebre y alteraciones de la función renal como vasodilatador de la

arteria aferente renal, se encuentra en una pequeña fracción de las plaquetas.

Teóricamente el COX-2 disminuye la vasodilatación y el efecto de agregación plaquetaria de la prostaglandina PGI_2 sin inhibir la vasoconstricción y los efectos de agregación plaquetaria del tromboxano A_2 .

El primer producto originado por la acción de la enzima ciclooxigenasa es el endoperóxido G_2 (PGG_2), este mediante la acción de una dehidroperoxidasa es transformado en endoróxido inestable (PGH_2). El PGH_2 es transformado en prostaciclina (PGI_2), prostaglandinas (PGE_2 , PGD_2 , PGF_2), tromboxanos (TXA_2), el ácido hidroxihexadecatrienoico (HHT) y el malondialdehído (MDA)

El TXA_2 el cual es un potente agonista que induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, es sintetizado en las plaquetas. Por el contrario, la PGI_2 quien es un importante inhibidor de la agregación plaquetaria y es vasodilatadora, es

sintetizada por las células del endotelio y del músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos.

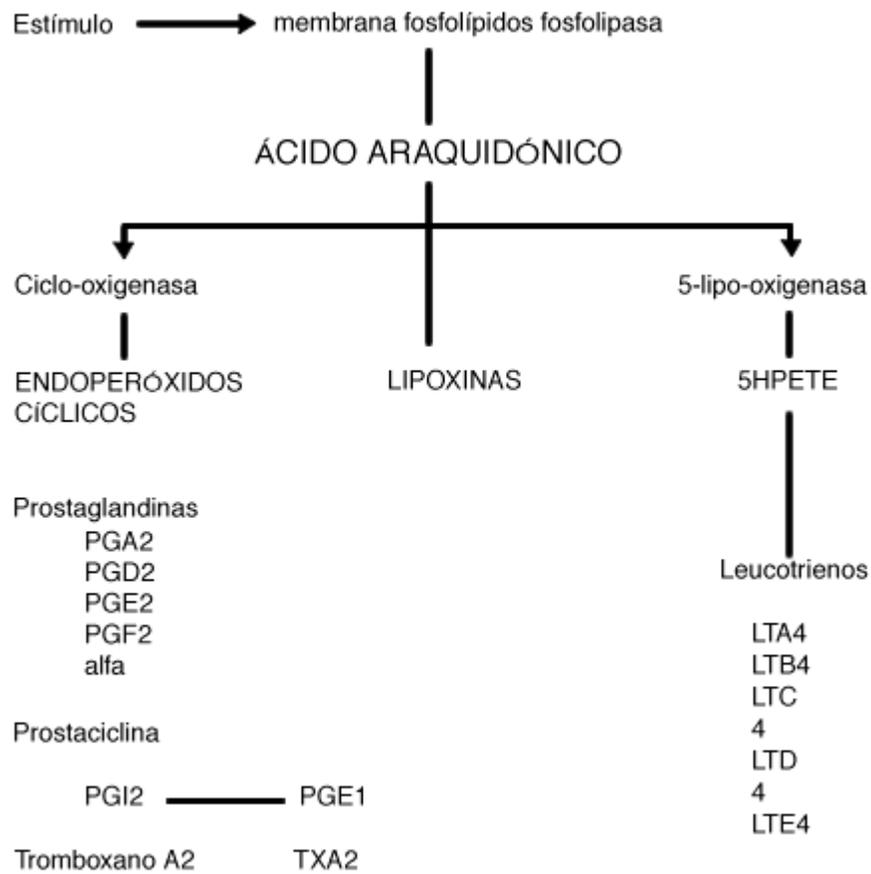


Figura 7. Síntesis del Acido Araquidónico

4. ACIDO ACETILSALICILICO

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido salicílico. Posee acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. ⁽⁹⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

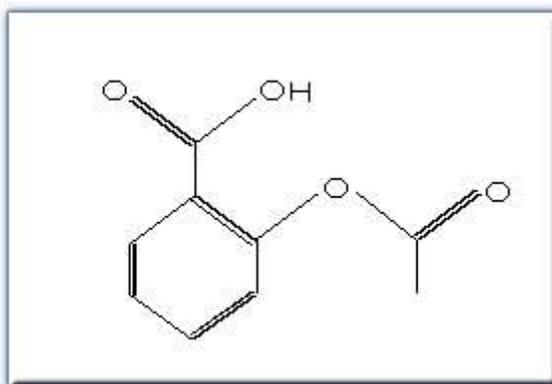


Figura 8. Estructura del Acido Acetilsalicílico

4.1 MECANISMO DE ACCION

En 1971 el farmacéuta británico John Robert Vane, quien trabajaba para el Colegio real de Cirujanos (Royal College of Surgeons) en Londres, demostró que la aspirina suprimía la producción de Prostaglandinas y Tromboxanos. Por este

descubrimiento el fue merecedor de un premio Nobel en Medicina en 1982 y recibió el título de caballero. ⁽⁶⁵⁾

El ácido acetilsalicílico interfiere con la síntesis de las prostaglandinas inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa, una de los dos enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico. La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes, presentes en lugares diferentes (la COX-1 está presente sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se encuentra en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes. La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasis. La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores. Sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación como son la interleukina-1, el TNF, los mitógenos, lipopolisacaridos y radicales libres. ⁽⁶⁵⁾

Se ha observado un aumento de la expresión de la COX-2 en adenomas colorectales así como en otros cánceres. ⁽⁶⁵⁾

La aspirina acetila la serina en ambas COX y como casi todos los tejidos producen eicosanoides, los efectos del fármaco son muy diversos:



Figura 9. AAS comúnmente conocido como Aspirina

Efectos antitrombóticos: La COX-1 de las plaquetas genera el tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor y agonista de las plaquetas. Los efectos de la aspirina sobre la agregación plaquetaria tienen lugar con dosis mucho menores que las requeridas para un efecto analgésico o anti-inflamatorio. La COX-1 de las plaquetas es más sensible que la COX-1 del

endotelio, lo que explica la necesidad de dosis muy bajas de aspirina para conseguir un efecto antitrombótico, lo que es deseable en pacientes con enfermedad coronaria. La inhibición de la COX-1 plaquetaria ocasiona una disminución de la agregación plaquetaria con un aumento del tiempo de sangrado. Estos efectos sobre la hemostasia desaparecen a las 36 horas de la administración de la última dosis. Aunque el ácido acetilsalicílico no actúa sobre la agregación plaquetaria inducida por la trombina (que se produce cuando se activan las plaquetas como consecuencia de la ruptura de una placa de ateroma al inicio de un episodio de angina inestable), se recomienda su administración en pacientes con historia de enfermedad coronaria y de angina estable. Se cree que los efectos beneficiosos de la aspirina en la profilaxis del infarto de miocardio se deben a su capacidad para reducir los niveles de proteína C reactiva. ⁽⁶⁵⁾

Con dosis muy altas, la aspirina también ejerce un efecto inhibitorio sobre la hemostasis dependiente de la vitamina K, con lo que se altera la síntesis de protrombina resultando una hipoprotrombinemia. ⁽⁶⁵⁾

Efectos anti-inflamatorios: Se cree que la actividad anti-inflamatoria del ácido acetil-salicílico se debe a la inhibición periférica de la acción de la COX-1 y de la COX-2, aunque la aspirina puede también inhibir la síntesis de otros mediadores de la inflamación. Sin embargo, se cree que la respuesta inflamatoria más importante está mediatizada por la COX-2 ya que esta enzima es inducible por las citocinas. La inhibición de la COX-2 por la aspirina reduce la síntesis de las prostaglandinas E y F, prostaglandinas que responsables de la vasodilatación y la permeabilidad capilar lo que, a su vez, aumenta la movilidad de fluidos y leucocitos que ocasionan la inflamación, enrojecimiento y dolor. El ácido acetilsalicílico no solo disminuye la permeabilidad capilar sino que también reduce la liberación de enzimas destructoras de los lisosomas. ⁽⁶⁵⁾

Efectos analgésicos: los efectos analgésicos de la aspirina son, al parecer, efectos indirectos sobre el sistema nervioso central. Al disminuir la síntesis de prostaglandinas, la aspirina reduce la percepción del dolor. ⁽⁶⁵⁾

Efectos antipiréticos: son el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo, lo que a su vez induce una vasodilatación periférica y sudoración. ⁽⁶⁵⁾

Efectos antiproliferativos: Aún cuando el ácido acetilsalicílico acetila la COX-2, esta enzima acetilada retiene algo de su capacidad para metabolizar el ácido araquidónico para producir al ácido graso 15R-hydroxieicosatetraenoic (15R-HETE). Se sabe que los hidroxiácidos tienen efectos antiproliferativos. No se sabe con exactitud si los efectos de la aspirina reduciendo los niveles de prostaglandinas contribuyen a su actividad antitumoral. ⁽⁶⁵⁾

Efectos renales: Los salicilatos actúan sobre los túbulos renales afectando la resorción del ácido úrico. En dosis bajas, de 1-2 g/día, los salicilatos inhiben la secreción activa de ácido úrico en la orina a través de los túbulos proximales. En dosis más altas (> 5 g/días), los salicilatos inhiben la reabsorción tubular de ácido úrico, lo que ocasiona un efecto uricosúrico. A dosis intermedias, la aspirina no modifica la eliminación del ácido úrico. ⁽⁶⁵⁾

Otros efectos: En el tratamiento de la conjuntivitis primaveral, la aspirina previene la formación de prostaglandina D2, un mediador secundario de los mastocitos y de las condiciones alérgicas. ⁽⁶⁵⁾

El AAS en bajas dosis bloquea irreversiblemente la formación de tromboxano A2 en las plaquetas, inhibiendo por este mecanismo la agregación plaquetaria, consiguiendo disminuir la incidencia de aterosclerosis coronaria y, por ende, el infarto agudo de miocardio. Dosis mayores de AAS inhiben la síntesis de protrombina produciendo un segundo mecanismo de anticoagulación que respalda su uso en el caso de la producción reciente de un infarto agudo de miocardio ⁽¹⁷⁾

4.2 FARMACOCINETICA

La vía de administración preferente es la vía oral. El AAS es absorbido en el estómago y a nivel de la porción superior del intestino delgado, alcanzando niveles plasmáticos adecuados 30-40 minutos después de su ingesta. La vida media plasmática es de 15 minutos, rápidamente se transforma en la mucosa digestiva, hígado y plasma, en ácido salicílico por desacetilación, este tiene una vida media de 2 a 3 horas. Inhibe la agregación plaquetaria 1 hora después de la misma. Su efecto permanece aproximadamente 10 días, ya que la inhibición es irreversible. (17)(9)

La eliminación es renal, el ácido acetilsalicílico, proveniente de la hidrólisis de la aspirina, es eliminado en un 75% como ácido salicílico, un 15% como glucuronato, un 10% como ácido salicílico libre y menos de 1% como metabolitos oxidados. (9)(18)

4.3 EFICACIA

El AAS ha demostrado ser eficaz en numerosas situaciones clínicas. La administración de AAS en pacientes con angina inestable o infarto sin onda Q reduce en un 50% el riesgo de muerte e Infarto al Miocardio (IAM) no mortal. ⁽⁵³⁾ Reduce la mortalidad cardiovascular en el primer mes postinfarto, y ha demostrado reducir la tasa de reestenosis coronaria tras fibrinólisis ⁽⁵⁴⁾. Se recomienda una dosis inicial de 250-325 mg. En la angina estable, una dosis de 75-325 mg/día, reduce el riesgo de muerte e infarto de miocardio a corto y largo plazo. Ha demostrado también su eficacia en la prevención de la trombosis aguda durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) ⁽⁵⁵⁾ y, tras la cirugía de revascularización coronaria, en la prevención de la oclusión del injerto hasta un año después de la cirugía ⁽⁵⁶⁾. En la fibrilación auricular (FA), la administración de AAS está indicada en pacientes con edad comprendida entre 65-75 años con FA no reumática y sin factores de riesgo embólico; también puede considerarse su administración en pacientes con niveles adecuados de anticoagulación, que presentan un

episodio tromboembólico; al igual que en aquellos pacientes con contraindicación para la anticoagulación ⁽⁵⁷⁾. En el resto de los casos de fibrilación auricular está indicada la anticoagulación crónica. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio con ximelagatran que ha demostrado ser más eficaz que warfarina en la fibrilación auricular de causa no reumática ⁽⁵⁸⁾. El AAS es eficaz en la prevención secundaria de ictus y accidentes isquémicos transitorios (AIT). La eficacia del AAS en la prevención primaria de los pacientes diabéticos no está aún clara. La administración de AAS se recomienda en pacientes diabéticos con algún otro factor de riesgo cardiovascular asociado. ⁽⁵⁹⁾ (17)

4.4 RESISTENCIA AL AAS

Diversas definiciones de resistencia a aspirina han sido propuestas, basadas exclusivamente en la respuesta clínica o en variados métodos de laboratorio. La diversidad en las definiciones de resistencia en los diferentes estudios, la variedad en los métodos de análisis y la falta de estudios controlados hacen que se desconozca la magnitud del problema. ⁽⁶⁶⁾

Existe una población importante de personas, de alrededor del 20% en la que se ha documentado en estudios de laboratorio la existencia de resistencia al AAS. Se han podido detectar metabolitos del tromboxano A₂ en orina de pacientes en tratamiento crónico con AAS, no existiendo, por tanto, una inhibición completa de la ciclooxigenasa ⁽⁶⁰⁾. Los mecanismos de la resistencia al AAS no son actualmente bien conocidos. Se han implicado factores genéticos, y en concreto, mutaciones en el gen que codifica la enzima que le confiere relativa resistencia a dosis bajas de AAS. Se debe, sin embargo, tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas que pueden disminuir el efecto antiagregante del AAS ⁽⁶¹⁾. Desde el punto de vista clínico, puede sospecharse esta situación en aquellos pacientes que, a pesar de mantener tratamiento antiagregante correcto con AAS presentan eventos isquémicos agudos. ⁽¹⁷⁾

4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

4.5.1 ASPIRINA – IBUPROFENO

La coadministración de aspirina y otro AINEs puede producir interacciones farmacodinámicas entre los dos medicamentos, ambos se unen al canal del COX, pero los AINEs

presentan una mayor afinidad que la aspirina, por lo cual si se administran juntos, los AINEs impiden la unión de la aspirina y no permiten la modificación permanente del COX-1 de la plaqueta, limitando el beneficio de prevención cardiovascular de la aspirina. ⁽⁹⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

La aspirina administrada antes de una dosis diaria de ibuprofeno sucesivamente inhibe la agregación plaquetaria de forma irreversible, sin embargo, el ibuprofeno administrado antes que la aspirina compite en el acceso a la serina en poder lograr la inhibición de la agregación plaquetaria de la aspirina, en algunos casos se puede producir una inhibición de la agregación pero de manera reversible. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Drogas selectivas del COX-2 interfieren en menor grado con el efecto antiplaquetario de la aspirina que los AINEs convencionales

4.5.2 ASPIRINA – ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

La inhibición del COX-1 por la aspirina en las células endoteliales también inhibe la síntesis de PGI₂. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) incrementan la producción de prostaglandinas por la inhibición de la ruptura de la bradiquinina. La coadministración de estos agentes puede reducir la disminución mediada por prostaglandinas de la presión arterial asociada con la ECA y potenciar la depresión de la función renal por disminución de la síntesis de prostaglandinas renales vasodilatadoras.

4.6 EFECTOS ADVERSOS

La mayoría de los efectos adversos del AAS se deben a la inhibición de esta enzima a nivel de las células de la mucosa gastrointestinal y son dosis dependientes. La incidencia de sangrado intestinal se asocia con altas dosis del fármaco

(>325mg/día); el sangrado importante con menores dosis suele aparecer si coexisten lesiones gástricas o administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ⁽⁶²⁾. Basándonos en la evidencia actualmente disponible, los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de complicaciones digestivas son la presencia de historia ulcerosa o de hemorragia digestiva previa. Otros factores que también parecen tener relevancia, son la administración concomitante de AINES y la infección por Helicobacter Pylori. Así, el paciente que presente uno de estos factores de riesgo debería recibir terapia profiláctica gastroduodenal. De igual manera, se considera necesaria la profilaxis en pacientes, que sin presentar estos factores de riesgo, sufren alguna enfermedad concomitante grave, en los que la aparición de una hemorragia digestiva pueda poner en peligro la vida. ⁽⁶³⁾⁽¹⁷⁾

4.7 REACCIONES ALERGICAS

La alergia al AAS es conocida, pudiendo provocar urticaria, angioedema o asma ⁽⁶⁴⁾. El riesgo de accidente cerebrovascular

hemorrágico es raro en ausencia de trastornos de la coagulación o de la hemostasia primaria. ⁽¹⁷⁾

La aspirina es el tratamiento mas ampliamente utilizado para la prevención de enfermedades cardiovasculares debido a su bajo costo y su alta efectividad, reduciendo el riesgo de infartos al miocardio, ataques fulminantes o muerte cardiovascular en aproximadamente un 20% en pacientes de alto riesgo. La aspirina actúa ya que acetila irreversiblemente la plaqueta (ciclooxigenasa-1), con lo cual bloquea la formación de tromboxano A₂. El tromboxano A₂ es metabolizado a tromboxano B₂ el cual es excretado en la orina como 11-dehidro tromboxano B₂. ⁽²⁰⁾

5. CLOPIDOGREL

El Clopidogrel, al igual que la Ticlopidina, forma parte del grupo farmacológico de las Tienopiridinas que actúan inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por ADP, bloqueando de forma irreversible su receptor de las plaquetas, sin afectar la vía de la Ciclooxygenasa. ⁽¹⁷⁾

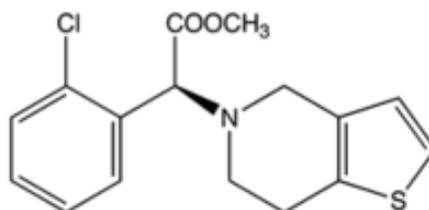


Fig. 10 Estructura Química del Clopidogrel

El Clopidogrel es un agente antiagregante plaquetario oral con una estructura y un mecanismo de acción como ya mencionamos parecidos a los de la ticlopidina. El clopidogrel se caracteriza por una menor incidencia de reacciones secundarias que la ticlopidina, en particular a nivel cutáneo, gastrointestinal o dermatológico. Además a diferencia de la ticlopidina, el clopidogrel no requiere una monitorización hematológica rutinaria. El clopidogrel se utiliza para prevenir episodios arterioscleróticos (infarto de miocardio, ictus y muerte vascular)

en pacientes con historia reciente de accidente cerebrovascular, cardio o perivascular. El estudio CAPRIE, mostró que el clopidogrel era más efectivo que la aspirina reduciendo el número de eventos arterioscleróticos en sujetos de alto riesgo. En general, la tolerancia asociada al empleo del clopidogrel es parecida a la de la aspirina. Sin embargo, las hemorragias gastrointestinales son menos frecuentes con el primero. Por el contrario, el clopidogrel parece ocasionar una incidencia algo mayor de neutropenias que la aspirina. ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²⁸⁾

El Clopidogrel, un inhibidor del receptor ADP, inhibe irreversiblemente la agregación plaquetaria ya que selectivamente se une a un receptor ADP (P2Y₁₂) de la superficie de la plaqueta, siendo capaz de prolongar de 2 a 5 veces por encima de los valores normales el tiempo de sangrado. En animales el Clopidogrel reduce la formación de trombos tanto arteriales como venosos, lo cual sugiere que este agente puede ser satisfactoriamente usado, no solo como inhibidor de la agregación plaquetaria sino también para la prevención de las complicaciones trombóticas. Más aún el Clopidogrel aparece como más efectivo que el ASA en la prevención de oclusiones arteriales después de trombolisis coronaria. ⁽²⁸⁾



Fig. 11 Clopidogrel comúnmente conocido como Plavix de 75 mg

5.1 MECANISMO DE ACCION

El clopidogrel es inactivo in vitro y requiere una activación hepática para ejercer sus efectos como antiagregante plaquetario. El metabolito activo inhibe selectiva e irreversiblemente la agregación plaquetaria inducida por el ADP, impidiendo la unión de la adenosina difosfato al receptor plaquetario. De esta manera la activación del complejo glicoproteico GpIIb/IIIa resulta alterada. Como este complejo es el receptor más importante para el fibrinógeno, su inactivación impide la unión del fibrinógeno a las plaquetas, lo que finalmente inhibe la agregación plaquetaria. Dado que el metabolito activo del clopidogrel modifica de forma irreversible el receptor

plaquetario, las plaquetas expuestas al fármaco permanecen alteradas el resto de su vida. El metabolito activo del clopidogrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas. Sin embargo, no inhibe la fosforodiesterasa. (21)(22)

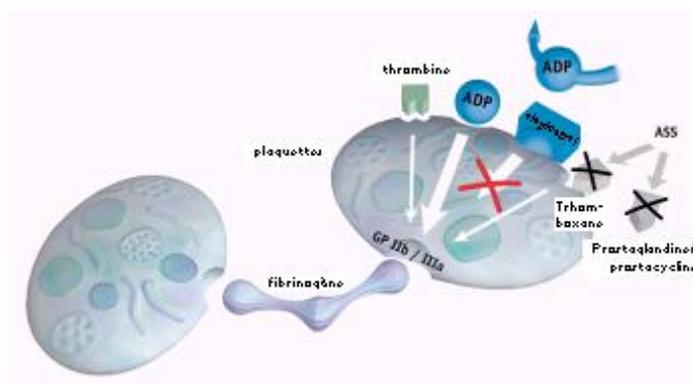


Fig. 12 Mecanismo de Acción del Clopidogrel

5.2 FARMACOCINETICA

El clopidogrel se administra por vía oral. In vitro es inactivo y necesita una biotransformación que se realiza en el hígado para adquirir su activación. Se cree que ésta activación se lleva a cabo por el sistema de isoenzimas perteneciente a la subfamilia CYP 1A del citocromo P450. El compuesto activo es

muy lábil y no ha podido ser identificado, por lo que el perfil farmacocinético corresponde al de un metabolito primario inactivo, un ácido carboxílico que supone aproximadamente el 85% de los metabolitos circulantes en el plasma. ⁽²²⁾⁽²³⁾

El Clopidogrel es una prodroga que es absorbida en el intestino. La absorción del clopidogrel es del 50% y no es afectada significativamente por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito primario se consiguen una hora después de la dosis de 75 mg. Dos horas después de una dosis oral, ya no son detectables concentraciones plasmáticas del fármaco sin alterar. El clopidogrel y su principal metabolito se unen de forma reversible a las proteínas plasmáticas (98 y 94% respectivamente). Aproximadamente el 50% del clopidogrel de marcado radioactivamente se elimina en la orina mientras que el 46% lo hace en las heces a lo largo de un período de cinco días; la semi-vida plasmática es de aproximadamente 8 horas. Dos horas después de una única dosis oral, ya se observa una inhibición de la agregación plaquetaria. Con dosis repetidas de 75 mg por día, el máximo de inhibición de la agregación plaquetaria se consigue a los 3-7 días. En condiciones de equilibrio, la agregación

plaquetaria es inhibida en un 40-60%. La prolongación del tiempo de hemorragia no es afectada de forma significativa por la edad, la disfunción renal o el género. La agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia vuelven gradualmente a su nivel basal unos cinco días después de la discontinuación del tratamiento.

(21)(22)(23)(33)

5.3 FARMACODINAMIA

El clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado, inhibe la agregación plaquetaria y demora la retracción del coágulo. Inhibiendo los efectos del ADP liberado de los densos gránulos de las plaquetas e inhibiendo la liberación de los gránulos, también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, incluyendo el tromboxano, factor activador de plaquetas, colágeno y bajas concentraciones de trombina. Sin embargo altas concentraciones de fuertes agonistas plaquetarios puede aun vencer estos efectos inhibitorios. ⁽²³⁾

In vitro el clopidogrel alcanza un máximo de 40% a 60% de inhibición de la agregación inducida por el ADP después de 3 a 5 días. De igual manera, la recuperación de la función plaquetaria es retardada después de la discontinuación de este agente, ocurriendo lentamente entre el tercer y quinto día (3-5). El tiempo de sangramiento es significativamente prolongado con el clopidogrel y alcanza un máximo de 1.5 a 2 veces el valor normal entre el tercer y séptimo día (3-7).⁽²³⁾

5.4 INDICACIONES Y POSOLOGIA

Prevención de accidentes arterioscleróticos (profilaxis del infarto de miocardio o del ictus): dosis orales en adultos de 75 mg una vez al día. En los pacientes con disfunción renal no es necesario un reajuste de las dosis⁽²²⁾

5.5 CONTRAINDICACIONES

El clopidogrel está contraindicado en cualquier paciente con hemorragias patológicas tales como las hemorragias

gastrointestinales, las hemorragias retinales o las hemorragias intracraneales. Al igual que con otros agentes antiagregantes plaquetarios, el clopidogrel debe ser utilizado con precaución en pacientes que tengan el riesgo de un aumento de hemorragias debidas a trauma, cirugía, y otras condiciones patológicas. En el caso de que un paciente bajo tratamiento con clopidogrel vaya a ser sometido a cirugía, el clopidogrel deberá ser discontinuado siete días antes de la cirugía. ⁽²²⁾

El clopidogrel se usará con precaución en individuos con lesiones propensas a hemorragias tales como la úlcera péptica. Además, los fármacos que inducen estas lesiones deberán ser usados con precaución en los sujetos tratados con este fármaco. El clopidogrel se utilizará con precaución en pacientes con disfunción hepática. En estos pacientes puede existir una diátesis hemorrágica especialmente en casos de enfermedad hepática grave, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragias. Además, una disfunción hepática grave puede impedir la conversión del clopidogrel en su metabolito. ⁽²²⁾

5.6 INTERACCIONES

La administración concomitante de clopidogrel con otros fármacos que afectan la hemostasia tales como los antiagregantes plaquetarios, los fármacos trombolíticos o los anticoagulantes entraña el riesgo de un aumento del potencial hemorrágico. Sin embargo, es una práctica común la administración de clopidogrel con alguno de estos agentes. La administración de clopidogrel con aspirina (500 mg dos veces al día un sólo día) no prolongó significativamente el aumento del tiempo de hemorragia inducido por el clopidogrel. Sin embargo, éste último potenció el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Se desconoce la seguridad de la administración crónica de clopidogrel con la aspirina, debiéndose tomar las adecuadas precauciones en caso de recurrir a esta práctica. ⁽²²⁾

En los estudios clínicos en voluntarios a los que se administró heparina y clopidogrel no se observaron cambios en los efectos de la heparina sobre la coagulación ni hubo necesidad de un reajuste de la dosis de este anticoagulante. Por su parte, la heparina no afectó la actividad antiagregante plaquetaria del clopidogrel. No obstante, no se ha determinado la seguridad de un tratamiento concomitante con ambos fármacos mediante estudios controlados, por lo que se deberán tomar precauciones en el caso de que se administre heparina a sujetos previamente tratados con clopidogrel. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

En los estudios realizados en voluntarios sanos, se observó un aumento de la sangre oculta en las heces cuando se administró Clopidogrel concomitantemente con naproxen. De ésta forma, si la combinación de clopidogrel con un antiinflamatorio no esteroideo fuera necesaria, deberán tomarse las debidas precauciones. ⁽²²⁾

Por otra parte, grandes dosis de salicilatos (≥ 6 g /día) pueden producir hipoprotrombinemia, lo que supone un riesgo adicional de hemorragias. De igual forma, existe un riesgo de

hemorragias cuando se utiliza el clopidogrel con fármacos que ocasionan una trombocitopenia significativa. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

Existe un aumento del riesgo de hemorragias cuando el clopidogrel se utiliza con agentes que causan una trombocitopenia significativa. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

Pueden ocurrir notables interacciones con fármacos antineoplásicos, la globulina antitumoral y el cloruro de estroncio-89. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

Se ha comprobado que altas concentraciones de clopidogrel "*in vitro*" inhiben la actividad de la isoenzima CYP2C9. Por lo tanto, el clopidogrel puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que son metabolizados por esta isoenzima. Algunos de estos son el alosetron, la fluvastatina, muchos AINES, la fenitoína, el tamoxifen, la tolbutamida, la torasemida y la warfarina. Aunque no existen datos *in vivo* que permitan predecir la magnitud y la significancia

clínica de estas interacciones, se deberá prestar una especial atención si alguno de estos agentes es administrado al mismo tiempo que el clopidogrel. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

No se han observado interacciones clínicamente significativas cuando el clopidogrel se administró con atenolol o nifedipina. La actividad farmacodinámica del clopidogrel no fue afectada por la coadministración de estrógenos o de inductores de las enzimas hepáticas como el fenobarbital. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

El clopidogrel no afecta la farmacocinética de la digoxina o de la teofilina. ⁽²²⁾

El Ginkgo biloba contiene un principio activo, el ginkgolido-B, que es un antagonista selectivo del factor activante de las plaquetas. El Ginkgo biloba ocasiona, pues, unos efectos antiplaquetarios clínicamente significativos. Se han descrito casos de hipemas en sujetos estabilizados con aspirina que fueron tratado con Ginkgo biloba, desapareciendo las hemorragias al discontinuar la planta. También se han descrito hematomas subdurales espontáneos tras un tratamiento con Ginkgo biloba. Se deberán extremar las precauciones si se

administra clopidogrel al mismo tiempo que preparados a base de esta planta medicinal. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

El Tanaceto (*Tanacetum parthenium*) puede potenciar los efectos de los antiagregantes plaquetarios por poseer un efecto inhibidor. Su consumo concomitantemente con el uso de antiagregantes plaquetarios, incluyendo el clopidogrel, puede aumentar el riesgo de hemorragias. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

El castaño de las Indias (*Aesculus hippocastanum*) puede aumentar el riesgo de hemorragias si se administra a pacientes tratados con anticoagulantes (enoxaparina, heparina, warfarina) o antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, aspirina, etc). Los efectos del castaño de las Indias se deben a las Esculina, una saponina con actividad antiagregante plaquetaria que actúa mediante un mecanismo todavía desconocido. Se deberán tomar precauciones si se administra esta planta medicinal a pacientes bajo tratamiento con clopidogrel. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

5.7 REACCIONES SECUNDARIAS

El Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en un amplio estudio clínico controlado (CAPRIE). En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente del sexo, edad o raza. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en el estudio CAPRIE fueron:

- Trastornos hemorrágicos: la incidencia global de hemorragia para pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue del 9,3%. La incidencia de los casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS. En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0%, y requirió hospitalización en un 0,7%. En pacientes que recibieron AAS, los porcentajes correspondientes fueron del 2,7% y 1,1%, respectivamente. La incidencia de otras hemorragias fue superior en el grupo clopidogrel comparado con AAS (7,3% versus 6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos

grupos de tratamiento (0,6% versus 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura/equimosis/hematoma y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival). La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS. Como parte de la experiencia poscomercialización, se ha comunicado algún caso con desenlace mortal (especialmente, hemorragia intracraneal, gastrointestinal y retroperitoneal); asimismo, se han comunicado casos graves de hemorragia en pacientes que recibían concomitantemente clopidogrel y ácido acetilsalicílico o clopidogrel, ácido acetilsalicílico y heparina.

- Hematológicos: se observó neutropenia grave ($<0.45 \times 10^9/l$) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%). Dos de los 9.599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9.586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de

neutrófilos de cero. Un caso de anemia aplásica ocurrió durante el tratamiento con clopidogrel. La incidencia de trombocitopenia grave ($<80 \times 10^9/l$) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS; muy raramente, se han comunicado casos de recuento de plaquetas $>30 \times 10^9/l$.

- Gastrointestinales: la incidencia global de efectos gastrointestinales (por ejemplo: dolor abdominal, dispepsia, gastritis y estreñimiento) en pacientes que recibieron clopidogrel fue significativamente menor que en aquellos que recibieron AAS (27,1% versus 29,8%). Además, el número de efectos adversos que provocaron discontinuación prematura y permanente del tratamiento fue menor en el grupo clopidogrel comparado con AAS (3,2% versus 4,0%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos considerados como clínicamente graves no fue significativamente diferente en los grupos (3,0% versus 3,6%). Los efectos observados con mayor frecuencia en ambos grupos fueron dolor abdominal, dispepsia, diarrea y náuseas. Otros efectos menos frecuentes fueron estreñimiento, alteraciones dentales, vómitos, flatulencia y gastritis. Los casos de diarrea observados en el grupo de

clopidogrel tuvieron una frecuencia significativamente superior a los casos observados con AAS (4,5% versus 3,4%). La incidencia de diarrea grave fue similar en ambos grupos (0,2% versus 0,1%). La incidencia de úlceras gástricas, pépticas o duodenales fue del 0,7% para clopidogrel y del 1,2% para AAS.

- Trastornos de piel: la incidencia global de trastornos de piel fue significativamente superior con clopidogrel (15,8%) en comparación con AAS (13,1%). La incidencia de eventos graves fue similar con ambos tratamientos (0,7% versus 0,5%). Hubo un número de pacientes con rash cutáneo significativamente superior en el grupo tratado con clopidogrel en comparación con el grupo tratado con AAS (4,2% versus 3,5%). En el grupo clopidogrel se produjo un número significativamente superior de casos de pacientes con prurito en comparación con el grupo tratado con AAS (3,3% versus 1,6%).
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso

central y periférico (cefalea, mareos, vértigos y parestesias) fue significativamente menor en pacientes con clopidogrel en comparación con AAS (22,3% versus 23,8%).

- Trastornos hepáticos y biliares: la incidencia global de los trastornos hepáticos y biliares fue similar tanto en pacientes tratados con clopidogrel como en pacientes tratados con AAS (3,5% versus 3,4%) ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Otras reacciones descritas son reacciones de hipersensibilidad que incluyen principalmente reacciones cutáneas (rash maculopapular o eritematoso, urticaria. etc.) y/o prurito. Muy raramente se han observado casos de broncospasmo, angioedema o reacciones anafilácticas, fiebre, artralgia y artritis. Como parte de la experiencia postcomercialización, se han descrito casos muy raros de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (1/200.000 pacientes expuestos) y de agranulocitosis. ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer un protocolo para el manejo de pacientes que se encuentren bajo terapia antiplaquetaria con Acido Acetilsalicílico y Clopidogrel que requieran de procedimientos de Cirugía Bucal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer las características farmacodinámicas, farmacocinéticas y mecanismos de acción tanto del Acido Acetilsalicílico como del Clopidogrel

Comparar los diferentes estudios de investigación sobre la eficacia del Acido Acetilsalicílico sólo o con la combinación de Clopidogrel en la reducción de eventos cardiovasculares.

7. DISCUSION

El estudio mas importante que se ha realizado para evaluar la eficacia del Clopidogrel (en una dosis diaria de 75 mg) y la Aspirina (en una sola dosis diaria de 325mg), en reducir los eventos cardiovasculares, fue realizado en Canadá en el año 1.996 y fue un estudio aleatorio y ciego de Clopidogrel versus Aspirina en pacientes de Riesgo de eventos isquémicos (CAPRIE). En este estudio se evaluó una interesante y amplia muestra de 19.185 pacientes con enfermedades ateroscleróticas vasculares, los cuales fueron divididos en tres subgrupos, el primero de pacientes con Infartos Agudos al Miocardio (IAM), otro con Accidentes Cerebro Vasculares (ACV) y el tercero con Enfermedad Vasular Periférica (EVP). Se les realizó un seguimiento de 1 a 3 años, con una media de 1,9 años. El resultado final primario, ACV isquémico, infarto de miocardio, o muerte vascular analizados en conjunto, fue más bajo en el grupo tratado con clopidogrel, 9,8%, que en el grupo con AAS, 10,7%.

La siguiente tabla a continuación muestra los resultados una vez analizados obtenidos en este estudio:

Resultado Final	% Eventos Clopidogrel	% Eventos AAS
Mortalidad Total	5.8	6.0
IM total	2.9	3.6
ACV total	4.8	5.3
Hemorragias	8.9	8.8
Hemorragias GI	0.5	0.9
Neutropenia	0.05	0.04
Trombocitopenia	0.2	0.1
Rash	0.9	0.4
Diarrea	0.4	0.3

Posteriormente se evaluaron los efectos adversos de ambos medicamentos y fueron comparados entre si, obteniéndose los siguientes resultados:

Resultado Final	% Eventos Clopidogrel	% Eventos AAS
Mortalidad Total	5.8	6.0
IM total	2.9	3.6
ACV total	4.8	5.3
Hemorragias	8.9	8.8
Hemorragias GI	0.5	0.9
Neutropenia	0.05	0.04
Trombocitopenia	0.2	0.1
Rash	0.9	0.4
Diarrea	0.4	0.3

La conclusión que arrojó este estudio fue que la administración a largo tiempo de Clopidogrel a pacientes con enfermedad aterotrombótica vascular es más efectiva que el AAS (Aspirina) en la reducción del riesgo combinado de ataques isquémicos, infartos al miocardio o muerte vascular.

En un estudio realizado por el Dr. Mark Schleinitz y colaboradores en la Universidad de Stanford en Palo Alto California (USA) en el año 2004⁽²⁷⁾, se realizó un análisis que comparó 2 o más estrategias de agentes antitromboticos en pacientes que se les había colocado un stent coronario, para determinar cual es el tratamiento mas óptimo para prevenir eventos cardiacos adversos en los treinta (30) días sucesivos a la inserción de dicho stent. Se compararon las diferentes estrategias con una control que fue la de Ticlopidina mas Aspirina, y como resultados no encontró ninguna diferencia significativa con las terapias combinadas de Clopidogrel con Aspirina y de otra droga anti-trombotica como es el Cilostazol en combinación con la Aspirina. La Ticlopidina mas la aspirina ha demostrado ser superior a la Cumadina para la prevención de trombosis y riesgos de hemorragia, pero se le han asociado con diversos efectos adversos. Esto trajo consigo la introducción de Clopidogrel que tiene el mismo mecanismo de acción pero actúa con mayor rapidez, lo cual ha permitido que los clínicos actualmente adopten la terapia de Clopidogrel con Aspirina como la estándar en el cuidado de pacientes con problemas cardiovasculares.

Así mismo, Juergens y colaboradores ⁽³⁰⁾ ese mismo año en otro estudio similar que fue realizado por el Departamento de Cardiología del Hospital Liverpool en Liverpool, Australia llegaron básicamente a la misma conclusión que no existía una diferencia significativa entre los pacientes que eran tratados con la combinación de Clopidogrel mas la Aspirina y aquellos pacientes con el tratamiento de la Ticlopidina mas la Aspirina, incluso en lo que se refiere a los efectos adversos de estos medicamentos entre los que se consigue la Neutropenia en aproximadamente el 1% de los pacientes. Este estudio fue realizado en una población de 307 pacientes que se encontraban en dicha institución hospitalaria a los cuales les fue colocado satisfactoriamente un stent intracoronario, y luego fueron divididos en dos grupos al azar, uno de 154 pacientes a los que se le añadió Clopidogrel a su terapia de Aspirina, mientras que al segundo grupo, de 153 pacientes, se combinó la Aspirina con la Ticlopidina, ambos por un período de tiempo de 2 semanas. Este estudio al igual que el anterior arrojó resultados similares a estudios previos como los realizados por Bertrand y colaboradores⁽³¹⁾ en el año 2000 y por Muller C., y colaboradores⁽³²⁾ también en ese mismo año y es por tal razón que anteriormente el uso de la Ticlopidina y la Aspirina después de la colocación de un stent coronario llegó a ser una practica

estandarizada. Sin embargo debido entre otras a la Neutropenia que ocurría en aproximadamente el 1% en pacientes que eran tratados por mas de 2 semanas con estos medicamentos, actualmente se ha adoptado una nueva estrategia de tratamiento donde se sustituye el uso de la Ticlopidina por el Clopidogrel.

Serebrauny y Cols en 2003⁽²⁸⁾ demostraron que el tratamiento con Clopidogrel mas Aspirina por al menos 1 mes arrojaba una significativa inhibición de la actividad plaquetaria en comparación con aquellos pacientes que tomaban solo Acido Acetilsalicílico (ASA) en 88 pacientes con Fallo Cardíaco Congestivo. Observaron que después de un (1) mes de terapia solo con ASA no se observaron cambios en las características de las plaquetas, mientras que al adicionarle al tratamiento los 75 mg de Clopidogrel se obtuvo una significativa inhibición de la actividad plaquetaria cuando fue comparado con el grupo de ASA. Concluyendo con ello que la combinación de estos dos agentes antiplaquetarios, Clopidogrel y ASA tienen un mayor efecto en la agregación y activación de las plaquetas que solo la Aspirina en aquellos pacientes con fallo cardíaco, lo cual puede disminuir las tasas de mortalidad reduciendo la incidencia de eventos vasculares trombóticos.

Lorenzoni y cols en 2004⁽²⁹⁾ evaluaron la seguridad y eficacia de la combinación de Aspirina mas Clopidogrel como Terapia Antitrombótica en pacientes con Fibrilación Auricular en 30 pacientes comparándolo con el uso de Warfarina por 3 semanas. Ellos obtuvieron que el tiempo de sangrado de los pacientes del estudio que tomaban Warfarina no fue afectado, mientras que los pacientes del grupo que solo tomaba aspirina obtuvieron una prolongación del tiempo de sangramiento en un 71%, mientras que en un 144% con la adición del Clopidogrel. Este estudio arrojó como conclusión que el uso de Warfarina y la terapia de Aspirina combinado con Clopidogrel tuvieron igualdad en cuanto a seguridad y efectividad para la prevención de procesos tromboembólicos en este pequeño grupo de estudio, por lo cual ellos manejan la posibilidad de la utilización de esta combinación (clopidogrel mas Aspirina) como una alternativa de la Warfarina en pacientes con Fibrilación Auricular.

En el año 2000 Ardekian y Cols⁽³⁴⁾ realizaron un estudio en 39 pacientes que necesitaban de cirugía bucal (extracciones dentarias) y que se encontraran tomando aspirina de 100mg

diarias para evaluar el efecto de la aspirina en el sangramiento. Se dividieron los pacientes en dos grupos, un grupo que suspendió la terapia con aspirina días antes de la realización del procedimiento quirúrgico y aquellos a los cuales no se le retiró la medicación con aspirina. Durante el procedimiento quirúrgico se midió la cantidad de sangre de cada paciente mediante la sustracción del volumen del fluido de irrigación peri operatorio del volumen de sangre acumulada en el envase de succión. Los resultados que obtuvieron en cuanto al tiempo de sangramiento fueron diferentes, en este aspecto el grupo que había discontinuado la terapia con aspirina arrojaron un tiempo de sangrado de 1.8 ± 0.47 minutos en comparación con el grupo que continuó su terapia de la aspirina quienes obtuvieron unos resultados de 3.1 ± 0.65 minutos. Se observa una clara diferencia significativa en cuanto al tiempo de sangrado si se compara un tiempo con otro, pero ambos grupos de pacientes estaban aun dentro de los límites normales de sangrado: de 1 a 4.5 minutos. De hecho el sangramiento fue muy bien controlado con sutura y técnicas de hemostasia local, como es el uso de empaquetamiento con gasas. No fue necesaria la utilización de hemostáticos mas potentes como aplicación de celulosa oxidada y mucho menos la necesidad de transfusiones sanguíneas.

Tampoco se presentaron episodios incontrolables de sangramiento la semana posterior a la cirugía.

El Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial del Centro Medico Ramban de Haifa en Israel⁽⁴⁴⁾, también trabajo y reportaron un estudio sobre 50 pacientes que se encontraban en tratamiento prolongado de una dosis baja de aspirina, quienes necesitaran de extracciones dentales, cirugía periodontal u otra cirugía oral ambulatoria sin discontinuar su terapia antiplaquetaria. Como resultado obtuvieron que aunque el tiempo de sangramiento fue prolongado se mantuvo dentro de los valores normales y no existió problema alguno para obtener la hemostasia y no se reportaron complicaciones postoperatorias, por lo cual ellos afirman al igual que otros estudios que la suspensión de la terapia antiplaquetaria con Aspirina antes de una cirugía oral electiva es completamente injustificado.

El miedo de sangramientos incontrolables es lo que impulsa a los médicos, odontólogos, cirujanos bucales, periodoncistas, etc., a suspender la terapia con aspirina antes de procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugía oral. Esto

realmente coloca al paciente en riesgo para el desarrollo de tromboembolismo, infartos al miocardio o accidentes cardiovasculares, refiere el Dr. Madam y cols en el año 2005, y por tal razón realizó un estudio en el Madan Dental Hospital en la India, con 51 pacientes para proponer que los procedimientos quirúrgicos menores pueden ser realizados con seguridad sin suspender la terapia de aspirina. Los resultados de este estudio demostraron que todos los pacientes (51) obtuvieron valores dentro de los límites normales en el estudio hematológico pre operatorio, y no existió ningún sangramiento excesivo peri operatorio excepto en uno solo de los casos (Extracción de Tercer Molar) el cual fue controlado dentro de los primeros 10 minutos con simple aplicación de presión con gasas intralveolar. Ninguno de los 51 pacientes llegó a presentar alguna manifestación hemorrágica post operatoria, lo cual reforzó su hipótesis de la seguridad de realizar procedimientos quirúrgicos bucales menores en pacientes que se encuentren en tratamiento con Acido Acetilsalicílico (Aspirina). ⁽⁴¹⁾

Uno de los mas grandes mitos de la cirugía dentoalveolar, siempre ha sido: “Las personas quienes usan aspirina no dejan de sangrar después de una cirugía”. En el año 1998 el Dr. Roger

Alexander en 1998⁽⁴⁰⁾ intentó darle respuesta afirmando que no existe evidencia en la literatura que los tratamientos quirúrgicos a nivel bucal deban retrasarse por el solo hecho de discontinuar la terapia antiplaquetaria con Aspirina. La decisión de realizar una cirugía bucal debe ser tomada en base a cada caso en particular y con un equipo multidisciplinario que hagan un balance entre el potencial riesgo de sangramiento con la urgencia, tipo y extensión del o los procedimientos quirúrgicos planificados. Es improbable que un paciente que se encuentre tomando aspirina u otra droga de inhibición plaquetaria vaya a tener un significativo problema de sangramiento después o durante la remoción de uno o dos dientes, colocación de implantes de oseointegración o cualquier otro procedimiento menor. Ahora bien, con cirugías mas extensas tales como extracciones múltiples extensivas un incremento en las medidas hemostáticas locales, como suturas, esponjas de gelatina absorbibles, celulosa oxidada entre otros, puede ser prudente y necesario.

En algunas literaturas todavía se consigue que muchos autores estén a favor de detener la terapia de aspirina. Sin embargo Ferraris y Swanson ⁽⁴²⁾ mantienen que la aspirina no

necesita detenerse antes de ninguna cirugía. También Lawrence y cols⁽⁴³⁾ recomiendan la continuación de la terapia de aspirina antes de cualquier procedimiento electivo dermatológico siempre y cuando los valores pre-operatorios se encuentren dentro de los valores normales⁽⁴¹⁾

En 2006 el Dr. Maman y cols⁽³⁹⁾ reportan y describen el caso de una paciente con Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos subcorticales y Leucoencefalopatias, quien estaba siendo tratado con Ticlopidina y necesitaba las extracciones múltiples de varias piezas dentarias. Una vez que se obtuvo el diagnóstico bucal se procedió a referir a la paciente al Hematólogo y al Neurólogo, para establecer el riesgo quirúrgico del procedimiento y para determinar el óptimo plan de tratamiento. De acuerdo al hematólogo, el riesgo del sangrado era alto, y se recomendaba hacer un cambio a Heparina, pero en caso de una arteriopatía la heparina es menos eficiente en la prevención de episodios trombóticos. Por su parte, para el Neurólogo el riesgo de un ataque recurrente como consecuencia del stress relacionado al procedimiento quirúrgico no puede dejarse pasar por alto. Se decidió reforzar todas las medidas locales de hemostasia y mantener la terapia antiplaquetaria. Se

realizaron las extracciones dentarias en dos tiempos para tratar de reducir el stress al paciente. No se produjeron hemorragias ni durante el procedimiento ni durante el período post operatorio.

En lo que respecta al Clopidogrel su experiencia ha mostrado que el 95% de los pacientes pueden realizarse extracciones con hemostasia local sin ninguna interrupción de los agentes inhibidores de plaquetas. El Dr. Mamam afirmó que el riesgo de un ataque cardiaco era considerablemente más alto que una hipotética hemorragia peri operatoria; confirmando con ello que la discontinuación de un tratamiento antiplaquetario efectivo no debe ser algo automático cuando el paciente requiera de procedimientos de extracciones dentales. La decisión de continuar el tratamiento antiplaquetario para cada paciente en especial requiere el análisis y la discusión entre el cirujano bucal y/o maxilofacial, el hematólogo, su médico tratante para de esta manera establecer de manera precisa el balance riesgo-beneficio.

PROTOCOLO PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON TERAPIA ANTIPLAQUETARIA (PLAVIX – CLOPIDOGREL) QUE REQUIERA DE PROCEDIMIENTOS DE CIRUGIA BUCAL

Este protocolo esta dirigido a todos aquellos pacientes que acuden al Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela con indicación de algún procedimiento quirúrgico, bien sea exodoncias simple o múltiples que se encuentren en terapia antiplaquetaria ya sea con el Acido Acetilsalicílico (Aspirina) solo, o con la combinación de este con Clopidogrel (Plavix), basado en las revisiones de la literatura y de las diferentes investigaciones sobre las terapias antiplaquetarias, hemos establecido una especie de normas y recomendaciones para el adecuado manejo de todos aquellos pacientes que requieran de procedimientos electivos de cirugía bucal.



Fig. 13 Facultad de Odontología. UCV

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Con la realización de una adecuada Historia Clínica y una buena anamnesis se debe llegar a la identificación del paciente que se encuentra recibiendo tratamiento de antiagregación plaquetaria y establecer claramente las razones por las cuales los pacientes se encuentran bajo dicha terapia. Es importante que el paciente traiga consigo a la consulta un informe médico donde establezca el tratamiento farmacológico completo que esta recibiendo, así como sus antecedentes personales ampliamente reflejados

EVALUACION PRE OPERATORIA

Por lo general los pacientes que reciben tratamiento antiplaquetario con AAS y/o Clopidogrel, son pacientes con antecedentes o alto riesgo de diferentes eventos cardiovasculares tales como:

- Aterotrombosis de alto riesgo

- Infarto agudo de miocardio no fatal
- Infarto agudo de miocardio + trombólisis
- Cirugía de Bypass para enfermedad arterial periférica
- Angioplastia para enfermedad arterial periférica
- Fibrilación Auricular
- Accidente Cerebro Vascular no fatal
- Riesgo de ataques isquémicos

La realización de una interconsulta con los clínicos que integran el equipo multidisciplinario que se encargará del tratamiento del paciente, tal como su médico tratante (internista/cardiólogo), hematólogo, cirujano, anestesiólogo, es fundamental para la justificación de la suspensión o no de la terapia antiplaquetaria que el recibe, además de:

- a. Conocer el estado actual de salud del paciente (enfermedades sistémicas presentes)
- b. Identificar las complicaciones que pudieran presentarse
- c. Conocer la terapia farmacológica a establecerse

- d. Informar ampliamente al equipo multidisciplinario sobre la terapia quirúrgica a realizar.
- e. Definir la resistencia al estrés del paciente.

RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

Los beneficios absolutos de la terapia antiplaquetaria con Clopidogrel y AAS sobrepasan significativamente los riesgos absolutos de complicaciones hemorrágicas (particularmente de hemorragias gastrointestinales), en una gran variedad de situaciones clínicas caracterizadas por la existencia de un riesgo de moderado a alto de episodios vasculares oclusivos. El hecho de suspender la terapia antiplaquetaria en estos pacientes aumenta considerablemente el riesgo de episodios trombóticos que incluso podrían poner en peligro la vida del paciente.

EXAMENES DE LABORATORIO

Seria beneficioso para el manejo perioperatorio tener un examen simple y de rutina indicado en cualquier procedimiento quirúrgico, tales como Hematología Completa, Perfil de Coagulación y Química Sanguínea.

Los pacientes que se encuentran en tratamiento antiplaquetario bien sea con AAS solo o combinado con Clopidogrel presentan una función plaquetaria disminuida que no es evidenciada en ninguno de las pruebas sanguíneas ya mencionadas.

Anteriormente era utilizada una prueba llamada Tiempo de Sangría o Tiempo de Sangrado, es un examen que mide la capacidad de las plaquetas para agruparse y producir la coagulación de la sangre, es decir, es un test que evalúa la función plaquetaria y el efecto de los agentes antiplaquetarios que el paciente se administraba, pero esta prueba no es nada

práctica y no se ha visto bien correlacionada con el sangramiento perioperatorio, por lo cual no se realiza actualmente de rutina.

Una variedad de pruebas son actualmente utilizadas para la medición de la función plaquetaria, entre ellas esta el agregómetro de luz óptica donde la función plaquetaria puede ser evaluada a través de una prueba de agregación plaquetaria, que estudia las diferentes vías de activación de la plaqueta in vitro y puede dar información sobre defecto o alteración en la hemostasia primaria. Se utilizan diversos agonistas como el ADP, colágeno, adrenalina, trombina y ácido araquidónico.

PLAN QUIRURGICO

El cirujano debe contar con hemostáticos locales antes de llevar a cabo procedimientos quirúrgicos que impliquen sangrado, en pacientes con trastornos plaquetarios, por lo que es necesario

disponer de elementos que coadyuven a la formación de un buen coágulo sanguíneo, como los descritos a continuación:

- anestesia local con vasoconstrictor para provocar vasoconstricción arterial y capilar,
- esponjas de gelatina oxidada (Gelfoam®) que forma una trama con la fibrina y contribuye a formar el coágulo,
- Suturas para contribuir a la oclusión de los vasos,
- Acido tranexámico localmente en la gasa para impedir el proceso de fibrinólisis,
- Celulosa oxidada (Oxichel®) para la formación de un coágulo artificial. Tiene afinidad por la hemoglobina
- Colágeno (Hemoestop®): ayudan a mantener el coágulo y estimulan la adhesión plaquetaria, además activa los factores de la coagulación
- Cera para hueso.

La extensión y complejidad del tratamiento dependerán de la resistencia del paciente al estrés y de las complicaciones que se pudieran derivar del mismo. Por tal razón es recomendable

evaluar el proceso hemostático en el paciente realizándose, en caso de extracciones múltiples, solo una exodoncia simple para la evaluación de la hemostasia y en caso de no presentarse ningún proceso hemorrágico no controlable, se procederá a realizar el resto del tratamiento establecido.

Limitar en lo posible eventos extenuantes o estresantes. En caso de ser necesario puede prescribirse un ansiolítico la noche anterior y 1 hora antes de la consulta, y mantener una atmósfera de trabajo relajada.

Es esencial ofrecerle al paciente citas vespertinas para disminuir el stress del paciente y optimizar el tiempo de trabajo.

Cuando sea necesaria la realización de procedimientos quirúrgicos extensos, como podría ser extracciones múltiples con regularización de reborde, se recomienda hacerlo en diferentes sesiones.

Utilizar la técnica más atraumática posible al momento de la intervención y utilizar en todos y cada uno de los pacientes hemostáticos locales como Sutura, esponjas de gelatina oxidada entre otros, para lograr la estabilidad del coágulo que se esta formando, que por lo general en este tipo de pacientes suele ser muy inestable.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Al momento de indicar la terapia farmacológica en las indicaciones postoperatorias, evitar el uso de drogas que puedan producir disfunción plaquetaria como: Analgesicos Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Ibuprofeno®), Acido Valproico (Valpron®), Dexametasona (Decobel®), Dipiridamol (Precar®), Fluoxetina (Prozac®), Ginkgo Biloba (Tebokan®), Heparina, Ticlopidina (Ticlid®), Ticarcilina, Piroxicam, Piperacina (Tazopril®), entre otros. Debido a que el Acetaminofen (Atamel®) presenta un efecto de acción diferente se recomienda su uso de 500mg.

Realizar el primer control postoperatorio después de la primera hora de finalizada la intervención quirúrgica, antes de dar el alta al paciente para que en caso de ser necesario controlar algún sangramiento que pudiera presentarse una vez se levante de la unidad.

El segundo control deberá realizarse a las 24 horas de la cirugía.

Fecha: _____

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL

PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

Nombre del Paciente: _____ CI _____
Nro H.C. _____

1.) Terapia Antiplaquetaria: _____
(Indique tratamiento antiplaquetario que ingiere el paciente) _____

2.) Interconsultas Médicas: (Indique brevemente las sugerencias de cada especialista (Medico Tratante, Hematólogo, etc))

- a. _____

- b. _____

3.) Se indica suspensión de Terapia Antiagregante SI _____ NO _____

4.) En caso de ser afirmativo:

- a. Se indica suspender terapia de antiagregación plaquetaria 7 días antes de la cirugía _____

5.) Pruebas de Laboratorio:

a. Hematología Completa

Prueba	Re	VN	Prueba	Re	VN
Eritrocitos		4.2-5x10 ⁶ cel/mm ³	Volumen Corpuscular Medio (VCM)		85-100μ ³
Leucocitos		4-11 x10 ³ cel/mm ³	Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)		28-31μg
Hemoglobina		12-18g/100ml	Concentración media de Hemoglobina Corpuscular (CMCH)		30-35%
Hematocrito		38-52%	Plaquetas		150-450x10 ³ /mm ³

b. Perfil de Coagulación

Prueba	Resultado	VN
Tiempo de Protrombina (PT)		14±2 seg
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT)		45±10 seg

c. Química Sanguínea

Prueba	Resultado	VN
Glicemia		70-110 g/dL
Urea		5-25 mg/dL
Creatinina		0.5-1.4 mg/dL

d. Pruebas Especiales

Prueba	Resultado	VN
Tiempo de Sangría		1-6 min
Agregómetro		ADP
		Epinefrina
		Colágeno

6.) Los valores del laboratorio se encuentran dentro de los valores normales Si ___
NO ___

(Indique si de acuerdo a los resultados obtenidos en los test de laboratorio considera realizar la cirugía)

7.) En caso Negativo:

(No se realizará la cirugía hasta que los resultados de los exámenes no se encuentren dentro de los valores normales)

a. Se indica Antibioticoterapia _____

b. Se indica tratamiento con Analgésico _____

PLAN QUIRURGICO

Tratamiento Realizado: _____

Medidas Hemostáticas utilizadas:

Anestesia local (Vasoconstrictor) _____

Acido Tranexámico _____

Sutura _____

Colágeno _____

Gelfoam _____

Cera para Hueso _____

Celulosa Oxidada _____

Otro _____

Observaciones durante la cirugía _____

Control Postoperatorio

1 Hora: _____

24 Horas _____

7 días _____ :

CONCLUSION

Existe un riesgo de hemorragia en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento con antiplaquetarios y que serán sometidos a procedimientos menores de cirugía bucal, pero el mismo no es significativo. En caso de presentarse existen diversos métodos hemostáticos (físicos o químicos) para su control, como por ejemplo gasas, suturas o tapones de gelita.

Por el contrario el riesgo de sufrir un evento cardiovascular por suspender el tratamiento es mucho mayor en comparación con la hemorragia, por lo que no se justifica la necesidad de comprometer la condición sistémica del paciente.

Diferentes revisiones bibliográficas se refieren a la existencia de un riesgo de hemorragia intraoperatoria en pacientes con tratamiento antiplaquetario, pero según el riesgo de sangramiento producido por la Aspirina y el Plavix y los beneficios obtenidos de ellos por el paciente, se pueden realizar

procedimientos de cirugía bucal sin que exista suspensión del tratamiento antiplaquetario y sin poner en riesgo hemorrágico al paciente.

RECOMENDACIONES

La recomendación está dirigida a la realización de un proyecto de investigación como continuación de este trabajo, donde se pongan en práctica todos los aportes bibliográficos dados aquí y sean comparados con los resultados que se obtengan a nivel clínico siguiendo las bases del Protocolo de manejo de pacientes con Terapia Antiplaquetaria (Plavix – Aspirina) en pacientes que acudan al Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela que requieran de procedimientos de Cirugía Bucal, que aquí fue establecido.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cabrer B, Mut A, Villalonga C, Vidal R, Orriols J, y Siquier B. Coagulación intravascular diseminada. *Jano* 1982; 501: 15-50.
2. Riddel JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap D. Theories of Blood Coagulation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2007; 24; 123
3. Cuellar Ambrosi F, Falabella F. Hematología. 6ta Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. 2006
4. Castillo S. Alteraciones de la hemostasia. En Ginestal R. Ed. *Cuidados Intensivos*. Madrid. Ed Aran. 1991; 955-972.
5. Nanfro JJ. Anticoagulants in critical care medicine. In: Chernow B Ed. *The Pharmacology approach to the critically ill patients*. Baltimore. Williams & Wilkins. 1994; 666-684.)
6. Kumar V, Abbas AK & Faousto N. Robbins and Cotran: *Pathologic basis of disease* (7th ed) Philadelphia: Elsevier. 2005

7. Hoffbrand V.A., Catovsky, D., & Tuddenham, E (Eds.) (2005).
Postgraduate haematology (5th ed.) Malden, MA: Blackwell.
8. Harrington R.A, Hodgson P.K, Larsen R.L. Antiplatelet Therapy.
Circulation. Journal of the American Heart Association. 2003;
108; 45-47
9. Giner, P. Efecto de la disfunción plaquetaria en pacientes que
se encuentran bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico quienes
requieren de procedimientos de cirugía bucal. Caracas. 2006.
10. Tresguerres J.A.F. y col. Fisiología Humana. 2da Edición.
McGraw Hill Interamericana. 1999
11. Csako G, Suba E, Elin RJ. Endotoxin-induced platelet
activation in human whole blood in vitro. Thromb Haemostas
1988; 59: 378-382.)
12. Burhop KE, Van der Zee H, Bizios R, Kaplan JE, Malik AB.
Pulmonary vascular responses to platelet-activating factor in
awake sheep and the role of cyclooxygenase metabolites. Am
Rev Respir Dis. 1986; 134: 548-554.)

13. Ansell JE. Acquired bleeding disorders. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP and Cerra FB. Eds. Intensive Care Medicine 3.^a Ed. Boston. Little Brown. 1996; 1357-1399.)
14. Apitz- Castro, R. Plaquetas, Fisiología y Fisiopatología. En: Hematología, 3^a Edición, Tomo II, Capítulo 39, Editorial Disinlamed C.A., Caracas, 1995
15. Ganong, W. Líquidos Corporales Circulantes. Fisiología Médica. Ed. Manual Moderno, 18^o Edición, México, 2002
16. Lopez Borrasca, A., Lopez Fernandez, A. La Hemostasia. Generalidades. Su relación con otros sistemas defensivos
17. Fernández E. L, Rodríguez Padial, L., Antiagregación Plaquetaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol IV – N^o 2. 2003
18. Velasco, A., Lorenzo, P., Serrano, J., Andrés-Trelles, F. Farmacología de la Coagulación Sanguínea. Farmacología

Velásquez. Ed. Interamericana McGraw-Hill, 16^o Edición, Madrid
1993

19. Insel, P. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos. En Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Vol. I, Cap. 27, 9^o Edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México 1996

20. Eikelboom, J.W, Hankey, G.J, Thom J, Claxton A, Yi Q, Gilmore G, Staton J, Barden A, Norman PE. Enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized crossover trial. *J. Thromb Haemost* 2005; 3: 2649-55

21. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329—39.

22. Vademecum Online. Clopidogrel. Instituto Quimico Biológico. 2004

23. Quinn, MJ, Fitzgerald, DJ., Ticlopidine and Clopidogrel. Circulation, J of the American Heart Association. 1999; 100; 1667-1672

24. Yazawa M, Ogata H., Nakajima T., Watanabe N., Influence of Antiplatelet Substances on Platelet-Rich Plasma. J Oral Maxillofac Sur 62;714-718. 2004

25. Patrono, C., Collier, B., Dalen, J et al Platelet-Active drugs The relationships among dose, effectiveness and side effects. Chest 2001, 119: 39-63

26. Schafer, A. Genetic and Acquired determinants of individual variability of response to antiplatelet drugs. Circulation 2003, 108:910

27. Schleinitz, M., Olkin, I., Heidenreich, P., Cilostazol, Clopidogrel or Ticlopidine to Prevent Sub-Acute Stent Thrombosis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. American Heart Journal 2004; 148 (6); 990-997

28. Serebruany, V., Malinin, A., Jerome, S., Lowry D., Morgan, A., Sane, D., Tanguay, JF., and cols. Effects of Clopidogrel and Aspirin Combination Versus Aspirin Alone On Platelet Aggregation and Major Receptor Expression in Patients With Heart Failure: The Plavix Use for Treatment of Congestive Heart Failure (PLUTO-CHF) Trial. American Heart Journal. 2003; 146 (4); 713-720.

29. Lorenzoni, R., Lazzerini, G., Cocci, F., De Caterina, R. Short-term Prevention of Thromboembolic Complications in Patients With Atrial Fibrillation With Aspirin Plus Clopidogrel: The Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF) Pilot Study. American Heart Journal 148 (1) e6; 2004.

30. Juergens, C., Wong, A., Leung, D., Lowe, H., Lo, S., Fernandes, C., Newland, E., Hopkins, A. A randomized Comparison of Clopidogrel and Aspirin Versus Ticlopidine and Aspirin after Coronary Artery Implantation. *American Heart Journal*; 147 (4); E15; 2004

31. Bertrand ME, Rupprecht HJ Urban P et al. Double-blind study of the Safety of Clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The Clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-629, Citado en Juergens, C., Wong, A., y cols. A randomized Comparison of Clopidogrel and Aspirin Versus Ticlopidine and Aspirin after Coronary Artery Implantation. *American Heart Journal*; 147 (4); E15; 2004

32. Muller C, Buttner HJ Petersen J, et al. A randomized comparison of Clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101:590-593, Citado en Juergens, C., Wong, A. y cols. A

randomized Comparison of Clopidogrel and Aspirin Versus Ticlopidine and Aspirin after Coronary Artery Implantation. American Heart Journal; 147 (4); E15; 2004

33. Heestermans, AACM., van Werkum JW, Schömig E., Ten Berg JM., Taubert D. Clopidogrel resistance caused by a failure to metabolize clopidogrel into its metabolites. J Thromb Haemost 2006; 4: 1143-5

34. Ardekian, L., Gaspar R., Peled M., Brener B., Laufer D. Does Low-Dose Aspirin Therapy Complicate Oral Surgical Procedures. Journal American Dental Association 2000; 131:331-5

35. Jeske, A., Suchko, G., Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. Journal of the American Dental Association 2003; 134: 1492

36. Scully, C., Wolff, A. Oral Surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94:57-64

37. Little, J., Miller, C., Henry, R., McIntosh BA., Antithrombotics agents: Implications in dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93:544-51

38. Souto, JC., Oliver, A., Zuazu-Jausoro, I., Vives, A., Fontcubertas, J. Oral Surgery in Anticoagulated Patients Without Reducing the Dose of Oral Anticoagulant: A prospective Randomized Study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1996; 54:27-32

39. Maman, L., Stieltjes, N., Galeazzi, JM., Kalafat, M., Alantar, A. Multiple Teeth Extractions in a Patient With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), treated with

Ticlopidine. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2006;
64:27-29

40. Alexander R. Eleven Myths of Dentoalveolar Surgery.
Journal American Dental Association. 1998; 129: 1271-9

41. Madan, G., Madan, S., Madan G., Madan, AD. Minor Oral
Surgery Without Stopping Daily Low-Dose Aspirin Therapy: A
Study of 51 Patients. Journal Oral and Maxillofacial Surgery
2005; 63:1262-1265

42. Ferraris, VA., Swanson, E., Aspirin usage and
intraoperative blood loss in patients undergoing unexpected
operations. Surg Gynecol Obstet 1983; 156:439, citado en
Madan, G., et al. Minor Oral Surgery Without Stopping Daily
Low-Dose Aspirin Therapy: A Study of 51 Patients. Journal
Oral and Maxillofacial Surgery 2005; 63:1262-1265

43. Lawrence C, Sakuntabhai, A., Grosse T. Effect of Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on bleeding complications in dermatologic surgical patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:988, citado en Madan, G., et al. Minor Oral Surgery Without Stopping Daily Low-Dose Aspirin Therapy: A Study of 51 Patients. *Journal Oral and Maxillofacial Surgery* 2005; 63:1262-1265
44. Gaspar R., Ardekian L., Brenner B. Peled M., Laufer D. Ambulatory oral procedures in patients on low-dose aspirin. *Harefuah* 1999; 136 (2): 108-10, 175
45. Schouten O., Bax JJ., Poldermans D. Management of patients with cardiac stents undergoing noncardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2007; 20(3) 274-8
46. Reddy P., Vaitkus P. Risk of noncardiac surgery after coronary stenting. *The American Journal of Cardiology*. 2005; 95(6): 755-7
47. Howard-Alpe, GM., de Bono, J., Hudsmith, L., Orr, WP., Foex, P., Sear, JW. Coronary Artery Stents and Noncardiac Surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2007; 98(5): 560-574

48. Castellanos, JL., Diaz Guzman, LM., Gay, O. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 2º Edición. Ed. Manual moderno. Cap 13. Mexico. 2002
49. Kwon, P. Laskin, D. Manual clínico de cirugía oral y maxilofacial. Cap 11, 3º Edición, Editorial Amolca. México 2003.
50. Little, J., Falace, D., Miller, C., Rhodus, N. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. 5º Edición. Ed Harcourt Brace. Cap 23. Madrid
51. Campbell, JH., Alvarado, F., Murray, A. Anticoagulation and Minor Oral Surgery: Should the Anticoagulation Regimen Be Altered?. Journal Oral Maxillofacial Surgery. 2000; 58: 131-5
52. Bhatt, D., Fox, K., Hacke, W., Berger, P., Black, H., Boderi, W., y cols. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotics Events. The New England Journal of Medicine. 2006; 354:1706-17.

53. Cohen, M. New Therapies for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Recent clinical trials. American Heart Journal. 1998; 135: 5343-5352, citado en: Fernández E. L, Rodriguez Padial, L., Antiagregación Plaquetaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol IV – Nº 2. 2003.

54. Roux, S. Christeller S., Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta analysis. J Am Coll Cardiol. 1992; 1(9): 671-7. Fernández E. L, Rodriguez Padial, L., Antiagregación Plaquetaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol IV – Nº 2. 2003

55. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kleaveland JP, Kussmaul WG et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. Circulation 1987; 76:125-134

56. Stein Dp, Dalen JE, Goldman S, Theroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. Chest 1998; 6588-6658

57. Heras M, Fernandez A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez F et al. Guías de la práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre el uso de antiagregantes y anticoagulantes en Cardiología. Rev Esp Cardiol. 1999; 52:801-820

58. Estudio SPORTIF III. American College of Cardiology Meeting. Chicago; Marzo 2003, citado en Fernández E. L, Rodríguez Padial, L., Antiagregación Plaquetaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol IV – Nº 2. 2003

59. American Diabetes Association. Position Statement: aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care. 2001; 24 (1):S62, citado en Fernández E. L, Rodríguez Padial, L., Antiagregación Plaquetaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol IV – Nº 2. 2003

60. Eikelboom JW, Hirst J, Weit JI, Johnston M, Yi O, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients

al high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;
105:1650-5

61. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Rounier B et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *New England Journal Medicine*. 2001; 345:1809-1817.
62. Patrono C, Collier BS, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Karger KA, et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1998; 114(5): 470-488
63. Lanas A, Fernandez A. ¿Deben administrarse protectores gástricos a los pacientes coronarios que toman dosis bajas de aspirina de forma crónica? *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1361-4, citado en Fernández E. L, Rodríguez Padial, L., *Antiagregación Plaquetaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol IV – Nº 2. 2003*
64. Settipane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother*. 1988; 42:493-8, citado en Fernández E. L, Rodríguez Padial, L., *Antiagregación Plaquetaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol IV – Nº 2. 2003*

65. Vademecum Online. Acido Acetilsalicílico. Instituto Químico Biológico. 2004
66. Dussailant, G; Zapata, M; Fardella, P; Conte, G; Cuneo, M. Frecuencia y características de la resistencia a aspirina en pacientes cardiovasculares chilenos. Rev Méd. Chile 2005 Vol 133 n°4
67. Bauriedel, G., Skowasch, D., Schneider, M., Andrié, R., Jabs, A., Lüderitz, B. Antiplatelet effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors compared with aspirin and clopidogrel: A pilot study with whole-blood aggregometry. The American Heart Journal 2003; 145:343-8
68. Bhatt, D., Topol, EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: Rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. The American Heart Journal 2004;148:263-8

