

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL**

**EFEECTO DE LA DISFUNCION PLAQUETARIA EN PACIENTES QUE SE
ENCUENTRAN BAJO TRATAMIENTO CON ACIDO ACETILSALICILICO
QUIENES REQUIEREN DE PROCEDIMIENTOS DE CIRUGIA BUCAL**

**Trabajo Especial de Grado
presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela
por la Odontólogo Patricia Giner
Smith, para optar al título de
Especialista en Cirugía Bucal**

Caracas, Mayo de 2006.

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
POSTGRADO CIRUGIA BUCAL**

**EFEECTO DE LA DISFUNCION PLAQUETARIA EN PACIENTES QUE SE
ENCUENTRAN BAJO TRATAMIENTO CON ACIDO ACETILSALICILICO
QUIENES REQUIEREN DE PROCEDIMIENTOS DE CIRUGIA BUCAL**

Autor: Od. Patricia Giner Smith

Tutores: Prof. Sol Cristina Del Valle

Prof. Aixa Müller de Soyano

Caracas, Mayo de 2006.

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. Patricia López

Nombre y Apellido:

Firma:

Prof. Raúl A. García - Arocha

Observaciones: El jurado, por unanimidad y en forma suficientemente razonada, aprobó con la calificación de EXCELENTE al Trabajo Especial. De acuerdo a lo establecido en el Capítulo XI, Art. 53 (Aprobado por el Consejo Universitario de la UCV en sesión del 17/01/2001, Resolución N° 252).

Caracas, 23 de Mayo de 2006.

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y hacer que las metas que me proponga las culmine...

A todas las personas que le dan sentido a mi vida y son la razón de mi vivir, las que me dan amor y apoyo....

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Mariano y Marlen, por creer en mí y brindarme todo su apoyo y cariño.

A mi esposo, Guillermo, por su amor, comprensión, apoyo y paciencia.

A mis tutoras, Aixa y Sol Cristina, por guiarme para poder hacer posible la realización de este trabajo.

A todos mis docentes, quienes enriquecieron mis conocimientos, en especial al Dr. Raúl, Dra. Carolina y Dra. Patricia.

A nuestro padrino, José Adolfo, por su dedicación y comprensión.

A mis compañeros de curso, por compartir y ser quienes son.

A mi colega Daniel Ramírez, por toda su colaboración en la realización de este trabajo.

A mis compañeros de la promoción 2004, por todo lo que me enseñaron y en especial a Andreína por toda su colaboración y apoyo.

Al personal administrativo e higienistas, por toda su ayuda en esta etapa.

A las Licenciadas Gisela, Zulaima y Milagros, quienes realizaron las pruebas de laboratorio que hicieron posible la culminación de este trabajo.

A todas aquellas personas que de alguna u otra manera me han acompañado en esta etapa de mi vida y han dejado su granito de arena.

<u>LISTA DE CONTENIDOS</u>	<u>Página</u>
I. RESUMEN	xvi
II. INTRODUCCION	xviii
III. MARCO TEORICO	
1. Hemostasia	1
2. Plaquetas	
2.1 Origen y Formación de las Plaquetas	3
2.2 Estructura Plaquetaria	10
2.3 Fisiología de las Plaquetas	13
2.4 Defectos Plaquetarios	24
3. Acido Araquidónico	
3.1 Biosíntesis	2
4. Acido Acetilsalicílico	
4.1 Clasificación, Origen, Química y Actividad	30
4.2 Acción Antiagregante Plaquetaria	32
5. Terapia Antiagregante Plaquetaria	34
6. Resistencia a la Aspirina	36
7. Interacciones Medicamentosas del Acido Acetilsalicílico	38
8. Efectos Adversos de la Terapia Antiplaquetaria	40
9. Manejo del Paciente que recibe Terapia Antiplaquetaria en Procedimientos de Cirugía Bucal	43

IV. OBJETIVOS	<u>Página</u>
- Objetivo General	48
- Objetivos Específicos	48
V. PACIENTES Y METODOS	
1. Características Generales	50
2. Lugar donde se realizó el estudio	53
3. Tamaño de la muestra	54
4. Definición de la población	54
5. Método	56
6. Procesado de las muestras	58
7. Procedimiento de Cirugía Bucal	67
VI. ANALISIS DE LOS RESULTADOS	
1. Grupo A: Experimental	70
2. Grupo B: Control	78
3. Grupo A vs. Grupo B	84
VII. DISCUSION	88
VIII. CONCLUSIONES	103
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	105

LISTA DE TABLAS**Página**

Tabla I	Valores de la Hematología Completa Grupo A	72
Tabla II	Valores del Perfil de Coagulación (PT, PTT) Grupo A	73
Tabla III	Valores del Contaje Plaquetario Grupo A	73
Tabla IV	Valores de la Función Plaquetaria Grupo A	74
Tabla V	Valores de la Medición de pérdida sanguínea intraoperatoria Grupo A	76
Tabla VI	Valores de la Hematología Completa Grupo B	79
Tabla VII	Valores del Perfil de Coagulación(PT, PTT) Grupo B	79
Tabla VIII	Valores del Contaje Plaquetario Grupo B	80
Tabla IX	Valores de la Función Plaquetaria Grupo B	80
Tabla X	Valores de la Medición de pérdida sanguínea intraoperatoria Grupo B	82

LISTA DE GRAFICOS

Página

GRAFICO 1

Distribución por sexo Grupo A 70

GRAFICO 2

Agregación plaquetaria con ADP Grupo A 75

GRAFICO 3

Agregación plaquetaria con Epinefrina Grupo A 75

GRAFICO 4

Agregación plaquetaria con Colágeno Grupo A 75

GRAFICO 5

Pérdida sanguínea intraoperatoria Grupo A 77

GRAFICO 6

Distribución por sexo Grupo B 77

GRAFICO 7

Agregación plaquetaria con ADP Grupo B 81

GRAFICO 8

Agregación plaquetaria con Epinefrina Grupo B 81

GRAFICO 9

Agregación plaquetaria con Colágeno Grupo B 81

GRAFICO 10

Pérdida sanguínea intraoperatoria Grupo B 83

GRAFICO 11

Comparación entre los valores promedios del Grupo A y del Grupo B de la Agregación Plaquetaria inducida por ADP 83

GRAFICO 12

Comparación entre los valores promedios del Grupo A y del Grupo B de la Agregación Plaquetaria inducida por Colágeno 84

GRAFICO 13

Comparación entre los valores promedios del Grupo A y del Grupo B de la Agregación Plaquetaria inducida por Epinefrina 85

GRAFICO 14

Comparación entre los valores promedios del Grupo A y del Grupo B de la Pérdida sanguínea intraoperatoria 86

LISTA DE FIGURAS

Página

- FIGURA 1** Esquema del equilibrio de la hemostasia
Fuente: Pérez Requejo, J. L., Pérez- García, M.
Pérez-García, M. Hemostasia: Endotelio Vascular.
En: Hematología, 3ª Edición, Tomo II, Capítulo 38,
Editorial Disinlimed C.A., Caracas, 1995. 2
- FIGURA 2** Microscopia electrónica forma discoide de las
plaquetas
Fuente:
[http://www.perfusion.com/perfusion/articles/
general/9905-platelet-anatomy/](http://www.perfusion.com/perfusion/articles/general/9905-platelet-anatomy/) 2 Mayo 2006 3
- FIGURA 3** Megacariocito con núcleo lobulado y citoplasma
rosado
Fuente:
[www.hematologica.pl/ Atlas3/Grafika/atlas/141.jpg](http://www.hematologica.pl/Atlas3/Grafika/atlas/141.jpg)
2 Mayo 2006 4

- FIGURA 4** Etapas evolutivas del Megacariocito: Megacarioblasto
Fuente: Williams W, Beutler E, Erslev A,
Lichtman M. Hematology, 3^o edición New York
McGraw-Hill, 1983. 6
- FIGURA 5** Etapas evolutivas del Megacariocito: Promegacariocito
Fuente: Williams W, Beutler E, Erslev A,
Lichtman M. Hematology, 3^o edición New York
McGraw-Hill, 1983. 7
- FIGURA 6** Etapas evolutivas del Megacariocito: Megacariocito
Fuente: Williams W, Beutler E, Erslev A,
Lichtman M. Hematology, 3^o edición New York
McGraw-Hill, 1983. 7
- FIGURA 7** Formación de trombo bajo microscopia electrónica
Fuente:
<http://roche.com/pages/facets/8/anticoae.htm>
2 Mayo 2006 9

- FIGURA 8** Esquema de la ultraestructura plaquetaria
- Fuente:
- http://www.bristol.ac.uk/pharmacology/dept_research/apres.html 2 Mayo 2006 12
- FIGURA 9** Esquema de la ultraestructura de la plaqueta activada
- Fuente:
- http://www.bristol.ac.uk/pharmacology/dept_research/apres.html 2 Mayo 2006 13
- FIGURA 10** Microscopia electrónica de la forma esférica de plaquetas activadas
- Fuente:
- <http://www.perfusion.com/perfusion/articles/general/9905-platelet-anatomy> 2 Mayo 2006 17
- FIGURA 11** Micrografía de trombo
- Fuente:
- http://tomas.valdes.eresmas.net/figuraweb/foto_mono_trombo.htm 2 Mayo 2006 18
- FIGURA 12** Fotografía del Agregómetro plaquetario
- Fuente: Fotografía propia de la investigación 21

- FIGURA 13** Fotografía impresión curvas de agregación
Plaquetaria
Fuente: Fotografía propia de la investigación 22
- FIGURA 14** Esquema de la Síntesis del Ácido Araquidónico
Fuente: Velasco, A., Lorenzo, P., Serrano, J.,
Andres-Trelles, F. Farmacología de la
Coagulación Sanguínea. Farmacología Velásquez.
Ed. Interamericana McGraw-Hill,
16º Edición, Madrid 1993, Pág. 705-710. 29
- FIGURA 15** Estructura química del Ácido Acetilsalicílico
Fuente: Velasco, A., Lorenzo, P., Serrano, J.,
Andres-Trelles, F. Farmacología de la
Coagulación Sanguínea. Farmacología Velásquez.
Ed. Interamericana McGraw-Hill,
16º Edición, Madrid 1993, Pág. 705-710. 30
- FIGURA 16** Gráfico representativo de la obtención del Plasma
Rico en Plaquetas y del Plasma Pobre en Plaquetas
McCabe M, Jennings. Platelet Protocols. Research

And clinical laboratory procedures. San Diego,
California, Academic Press, 1999. 63

FIGURA 17 Descripción del Agregómetro

McCabe M, Jennings. Platelet Protocols. Research
And clinical laboratory procedures. San Diego,
California, Academic Press, 1999 64

FIGURA 18 Proceso de agregados plaquetarios

McCabe M, Jennings. Platelet Protocols. Research
And clinical laboratory procedures. San Diego,
California, Academic Press, 1999 66

FIGURA 19 Curva de la agregación plaquetaria con ADP y Epinefrina
en un paciente control y en un paciente con ácido
acetilsalicílico

Fuente: Fotografía propia de la investigación 86

FIGURA 20 Curva de la agregación plaquetaria con Colágeno en un
paciente con ácido acetilsalicílico

Fuente: Fotografía propia de la investigación 86

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico es una droga antiplaquetaria utilizada en pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares. Altera la función plaquetaria, incrementando el riesgo hemorrágico durante una cirugía bucal. Este estudio evaluó la función plaquetaria en un grupo de pacientes que se encontraban bajo tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, quienes se sometieron a procedimiento de cirugía bucal. **PACIENTES Y METODOS** Grupo A: 10 pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, Grupo B: 10 pacientes sin ácido acetilsalicílico. Se realizó hematología completa y agregación plaquetaria con Adenosin Difosfato (ADP), Colágeno y Epinefrina. Posteriormente se sometieron a exodoncias simples, se cuantificó mediante el peso de gasas pre y postoperatorias el sangramiento intraoperatorio. **RESULTADOS** Promedio de agregación plaquetaria Grupo A ADP 67,33%; epinefrina 30,53% y colágeno 60,80%. Grupo B ADP 72,00%; epinefrina 46,40% y colágeno 74,55%. Sangrado intraoperatorio Grupo A 2 cc y Grupo B 1,11 cc. **CONCLUSIONES** 1. El 80% de pacientes bajo tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico de este estudio, presentaron función plaquetaria disminuida, 2. El 20% de dichos pacientes presentaron valores normales de función plaquetaria, lo que indica resistencia al medicamento, desde el punto de vista de la

inhibición de la agregación plaquetaria. 3. El sangramiento intraoperatorio durante procedimientos de exodoncias simples, de los pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, fue mayor que los pacientes controles pero controlable a través de métodos hemostáticos locales ya que no se produce de manera excesiva. 4. El sangramiento intraoperatorio de los pacientes con ácido acetilsalicílico, puede relacionarse con la disminución de la función plaquetaria.

INTRODUCCION

Las plaquetas son corpúsculos anucleados de 2-4 μ de diámetro, los cuales desempeñan un papel esencial en la hemostasia normal, y participan directa o indirectamente en la coagulación, una vez en sangre permanecen funcionales por un lapso promedio de 10 días. La acción agregante de las plaquetas puede ser inhibida por drogas, como el ácido acetilsalicílico. La función de las plaquetas puede ser evaluada mediante la prueba de agregación plaquetaria, que estudia vías de activación *in vitro* cuando a un plasma rico en plaqueta se le adiciona agonistas como el Adenosin Difosfato (ADP), colágeno, adrenalina, trombina y/o ácido araquidónico, en un aparato denominado agregómetro. El ácido acetilsalicílico es un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido salicílico y su acción antiagregante se consigue utilizando diariamente dosis entre 75 a 325 mg. Las drogas que interfieren con la función plaquetaria principalmente son utilizadas en la prevención de eventos cardiovasculares. La aspirina en dosis de 75 ó 100 mg/día, es frecuente que sea suspendida antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico o diagnóstico, debido a la existencia de diversos reportes que refieren el aumento del riesgo hemorrágico producido por la aspirina. Sin embargo,

existen igualmente reportes que refieren que la suspensión de la aspirina, puede aumentar el riesgo trombótico del paciente. Este estudio evaluó la función plaquetaria en pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico que fueron sometidos a procedimientos de cirugía bucal.

III. MARCO TEORICO

1 HEMOSTASIA

La hemostasia se puede definir como un conjunto de mecanismos fisiológicos que conducen a la detención de la hemorragia como consecuencia de la ruptura del revestimiento endotelial del vaso sanguíneo, preservando la integridad anatómica del sistema vascular, y limitando la pérdida de sangre cuando existe lesión del vaso. ^(1,2)

Esta pérdida de sangre en condiciones normales se controla mediante interacciones finamente reguladas, entre los componentes de la pared vascular, plaquetas circulantes y proteínas plasmáticas. ⁽²⁾

Cuando se produce la ruptura del vaso sanguíneo, de forma local y secuencial, se activan las siguientes etapas de la hemostasia:

- **Reacción vascular:** se producen modificaciones del tono vascular.

- Respuestas plaquetarias: se produce la adhesión y agregación con formación del trombo hemostático primario.
- Activación de la coagulación plasmática: formación del trombo hemostático definitivo.
- Activación de la fibrinólisis: se produce la digestión del trombo y la recanalización del vaso. ⁽¹⁾

Sin embargo, al existir alguna alteración en cualquiera de las etapas anteriormente mencionadas, se producirá una disfunción del sistema hemostático, provocándose una hemorragia excesiva. ⁽¹⁾

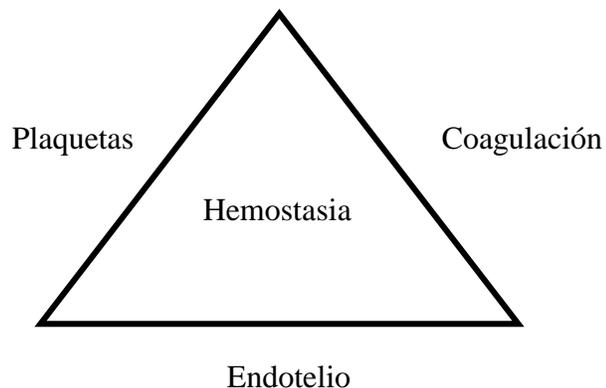


FIGURA 1 Esquema del equilibrio de la hemostasia

2 PLAQUETAS

2.1 ORIGEN Y FORMACION DE LAS PLAQUETAS

CONCEPTO DE PLAQUETAS

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.^(2, 3, 4,5)

Estos corpúsculos desempeñan un papel esencial en la hemostasia normal, y participan directa o indirectamente en el mecanismo de la coagulación.^(3,5)

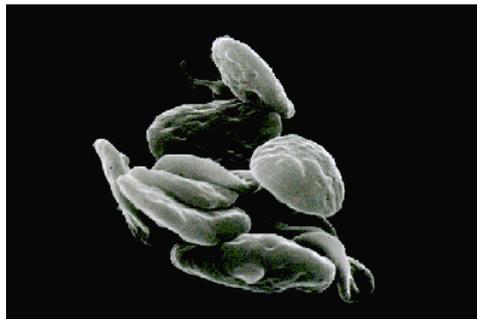


FIGURA 2 Microscopia electrónica forma discoide de las plaquetas

Después de su liberación a la sangre las plaquetas permanecen funcionales por un lapso promedio de 10 días. ⁽³⁾

CONCEPTO DE MEGACARIOCITO

Los megacariocitos son células poliploides grandes de origen medular producidas por varios ciclos de duplicación cromosómica sin división del citoplasma. ⁽²⁾

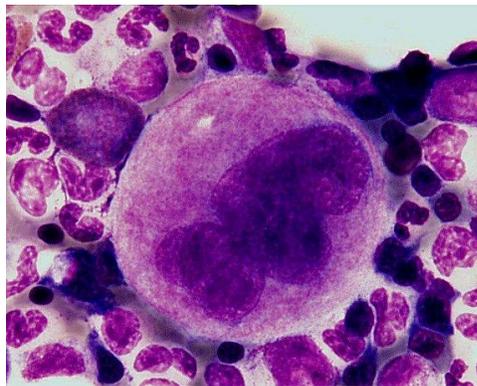


FIGURA 3 Megacariocito con núcleo lobulado y citoplasma rosado

El megacariocito procede de una célula madre hematopoyética indiferenciada, madura y se diferencia en la médula ósea al mismo tiempo que otras células mieloides. ⁽³⁾

Cuando la célula madre se divide, una célula hija permanece pluripotencial, y la otra célula hija entra en la vía de diferenciación. ⁽³⁾

Esta célula hija puede diferenciarse hacia la línea mielocítica, eritrocítica o megacariocítica dependiendo de la proteína que actúe sobre ella; en el caso de la línea megacariocítica esta proteína es denominada *trombopoyetina*. Los principales sitios de producción de esta proteína son en el riñón, el hígado y el bazo. ⁽³⁾

Luego que la célula hija se hace sensible a la trombopoyetina, se produce la diferenciación hacia el megacariocito. ⁽³⁾

PRODUCCION DE PLAQUETAS DESDE EL MEGACARIOCITO

El estadio más temprano, constituido por la célula hija que se forma posterior a la primera división mitótica de la célula madre indiferenciada, es lo que se conoce como *progenitor megacariocítico*. Continuando la duplicación del material nuclear hasta alcanzar niveles 8N, es lo que se denomina *megacarioblasto*. ⁽³⁾

Según la coloración de Wright de preparados de la médula ósea se pueden identificar tres estadios de maduración del megacariocito:

- Estadio I (*Megacarioblasto*): célula más pequeña y menos diferenciada, con un tamaño aproximado entre 15- 50 μ de diámetro, de forma redondeada, que contiene un núcleo no lobulado que abarca gran parte del citoplasma basófilo de la célula. ⁽³⁾

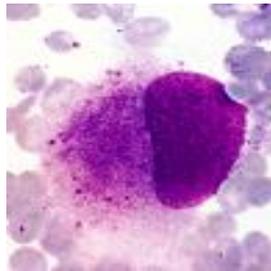


FIGURA 4 Etapa evolutiva del Megacariocito: Megacarioblasto

- Estadio II (*Promegacariocito*): tamaño entre 20- 80 μ de diámetro, de forma irregular, con abundante citoplasma y presencia de lisosomas. Es característico de este estadio la presencia de sistema de demarcación de membrana, el cual esta constituido por la membrana plasmática que se

invagina y prolifera internamente, resultando un eventual compartimiento del citoplasma. ⁽³⁾

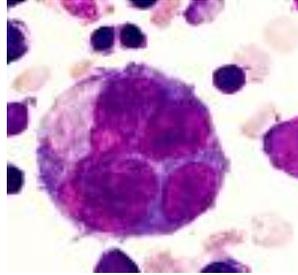


FIGURA 5 Etapa evolutiva del Megacariocito: Promegacariocito

- Estadio III (*Megacariocito*): células grandes de aproximadamente 150 μ de diámetro, citoplasma con abundantes gránulos. En este estadio se evidencian los cuerpos densos y los gránulos alfa, característicos de plaquetas maduras. ⁽³⁾

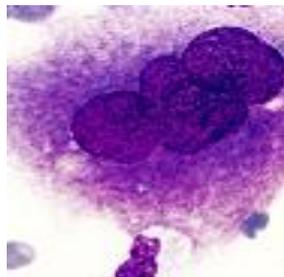


FIGURA 6 Etapa evolutiva del Megacariocito: Megacariocito con plaquetas internas

Una vez maduros los megacariocitos, estos migran hacia los sinusoides o capilares de la médula ósea, en este lugar emiten prolongaciones que atraviesan las fenestraciones, en donde se fragmentan y se dispersan en el torrente sanguíneo, bajo la forma de plaquetas. ⁽³⁾

El tiempo completo para que se lleve a cabo el proceso de la maduración del megacariocito, hasta la liberación de las plaquetas en el humano, es de aproximadamente cinco días. ⁽³⁾

CINETICA Y VIDA MEDIA DE LAS PLAQUETAS

La médula ósea contiene 6×10^6 megacariocitos por kilogramo de peso corporal aproximadamente, con una producción de 35.000 plaquetas al día por microlitro de sangre. ⁽³⁾

En un individuo normal el número de plaquetas circulantes varía entre 150.000 a 450.000 por microlitro de sangre ⁽²⁾, esta cantidad representa dos tercios del número total de plaquetas, el tercio restante es secuestrado en la pulpa roja del bazo. ^(2,3)



FIGURA 7 Formación de trombo bajo microscopia electrónica

La vida media plaquetaria se calcula que es entre 6,9 a 9,9 días aproximadamente, con una velocidad de recambio del 10% diario. Aunque la destrucción plaquetaria frecuentemente se produce en los vasos periféricos, como resultado de la actividad funcional, un alto porcentaje es destruido en el bazo, hígado y médula ósea. ^(2,3)

La destrucción de la plaqueta se basa principalmente en la senescencia, es decir, en la edad celular. La fisiología responsable de este fenómeno no está aclarada aún, parece ser que cambios que ocurren en el patrón glicoproteico de la membrana plasmática son señales básicas para que la plaqueta sea reconocida como un cuerpo extraño, que requiere ser destruido. ⁽³⁾

2.2 ESTRUCTURA PLAQUETARIA

Las plaquetas tienen una forma lenticular o discoide, miden aproximadamente entre 2 a 4 μ de diámetro, poseen una superficie de aspecto uniforme o regular, de coloración grisácea y pequeños gránulos púrpuras. ⁽³⁾

Clínicamente, la plaqueta ha sido subdividida en tres zonas morfológicas: zona periférica, zona membranosa y zona de organelos. ⁽³⁾

ZONA PERIFERICA

Se describe una capa periplaquetaria llamada *glicocalix*, con abundantes carbohidratos, capaz de adsorber 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. (3, 4, 6)

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 ciclase, ciclooxigenasa, sintetasa de tromboxano, fosfolipasas, entre otros. (3,4,6)

ZONA DE ORGANELOS

En el citoplasma se encuentran presentes tres tipos de gránulos: lisosimas, 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, factor von Willebrand. Los constituyentes de los tres tipos de gránulos son secretados al exterior durante la reacción plaquetaria. (2, 3, 4,6)

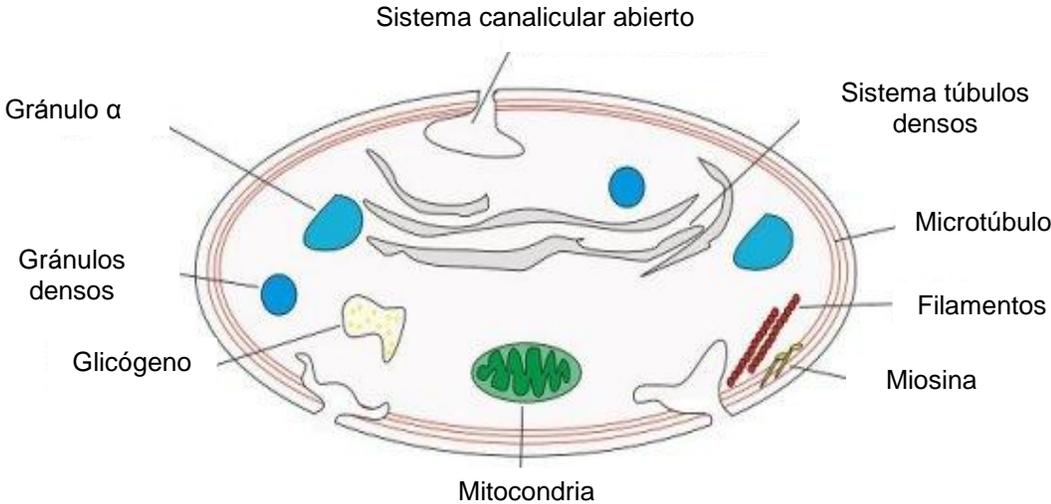


FIGURA 8 Esquema de la ultraestructura plaquetaria

2.3 FISIOLÓGIA DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas intervienen en la formación del tapón hemostático temporal cuando un vaso es lesionado, el endotelio es destruido y expuesto un estrato del colágeno, el cual atrae a las plaquetas, quienes se adhieren al endotelio y comienzan a acumularse en el sitio de la lesión, lo que es conocido como agregación plaquetaria, en este momento las plaquetas cambian su forma, de ser discoidal a esférica, emitiendo pseudópodos que pueden duplicar el diámetro celular, secretando el contenido de sus gránulos a través de los conductillos, mediante los cuales atraen a otras plaquetas hacia el sitio de la lesión para formar el tapón laxo de plaquetas agregadas.^(4,6,7)

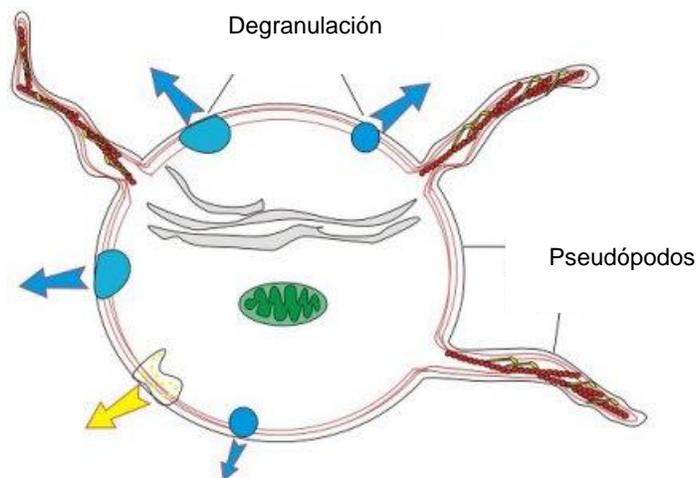


FIGURA 9 Esquema de la ultraestructura de plaqueta activada

Al interactuar la plaqueta con un estímulo apropiado, *in vitro* o *in vivo*, ocurren una serie de cambios morfológicos y procesos metabólicos que se denominan: *Reacción Plaquetaria*.⁽³⁾

AGONISTAS FISIOLÓGICOS

Existen un gran número de agonistas de la reacción plaquetaria, pero solo tres de ellos son importantes fisiológicamente, que explican estos mecanismos moleculares a través de los cuales se desencadena la reacción plaquetaria:

- Estructuras subendoteliales: principalmente el colágeno, el cual es expuesto cuando se produce lesión endotelial por diversas causas.
- Trombina: factor importante en la reacción plasmática que produce la transformación del fibrinógeno en fibrina.
- Epinefrina: a través de los receptores específicos potencia la acción de otros agonistas. ⁽³⁾

FASE DE ADHESION

La adhesión puede definirse como la capacidad de las plaquetas a pegarse a superficies no endoteliales. El endotelio vascular intacto es una superficie continua no trombogénica, a la cual normalmente las plaquetas no se adhieren. Por el contrario, cuando existe una disfunción endotelial por un daño vascular, la superficie del endotelio se interrumpe, exponiéndose las estructuras subendoteliales, principalmente el colágeno, y produciéndose la adhesión de las plaquetas a esta superficie no endotelial. ^(3,4)

FACTOR VON WILLEBRAND

Durante la fase de adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, se requiere de una proteína plasmática, el factor von Willebrand (FvW). Esta proteína contribuye a la adhesión normal de las plaquetas y es esencial para la formación del tapón hemostático plaquetario. ^(2,3)

El factor von Willebrand es producido por las células endoteliales y las plaquetas. ^(2,4)

Las moléculas de esta proteína poseen la propiedad de adherirse por un lado al colágeno que se encuentra en el subendotelio y por otro lado a los receptores que existen en la membrana de las plaquetas, denominadas glicoproteínas IIb. ^(2,8)

ACTIVACION PLAQUETARIA

Una vez que las plaquetas se encuentran adheridas al subendotelio del vaso sanguíneo, se inicia la etapa de *activación* de la plaqueta. En la circulación las plaquetas se presentan como discos ovoides, esta forma es mantenida por el haz de microtúbulos que se localizan adyacentes a la cara citoplasmática de la membrana plasmática. ⁽³⁾

Cuando la plaqueta se expone a estímulos, esta se activa, produciéndose cambio en su forma, de discos ovoides a esferas con seudópodos. Para que esto suceda se produce una disrupción transitoria del haz de microtúbulos, que se reensamblan en los seudópodos. ^(3, 9)

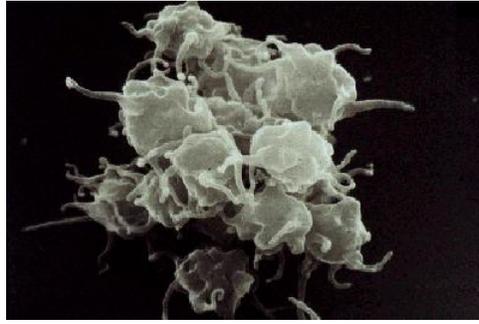


FIGURA 10 Microscopia electrónica de la forma esférica de las plaquetas activadas

Específicamente, a nivel molecular, en esta fase de activación de la plaqueta, ocurre la estimulación de la fosfolipasa C de la superficie plaquetaria, esto se puede producir mediante la unión de agonistas como adrenalina, colágeno y trombina a los receptores de la superficie de la plaqueta. ^(2,4)

La fosfolipasa C cataliza la liberación de ácido araquidónico de dos de los principales fosfolípidos de la membrana: el trifosfato de inositol (IP3), y el diacilglicerol (DG). ^(2,4)

El IP3 interviene en el movimiento calcio intracitoplasmático, facilitando el movimiento de los gránulos y el cambio de forma de las plaquetas. ⁽²⁾

Por el contrario, el DG actúa en la liberación de los gránulos intracitoplasmáticos plaquetarios (reacción correspondiente a la fase de agregación plaquetaria).⁽⁴⁾

FASE DE AGREGACION PLAQUETARIA

Esta fase esta constituida por el proceso mediante el cual las plaquetas interactúan entre sí, formando agregados celulares o microtrombos. La interacción puede ser de forma reversible o irreversible cuando se consolidan puentes moleculares, principalmente de fibrinógeno, entre las células.^(3, 8, 9)

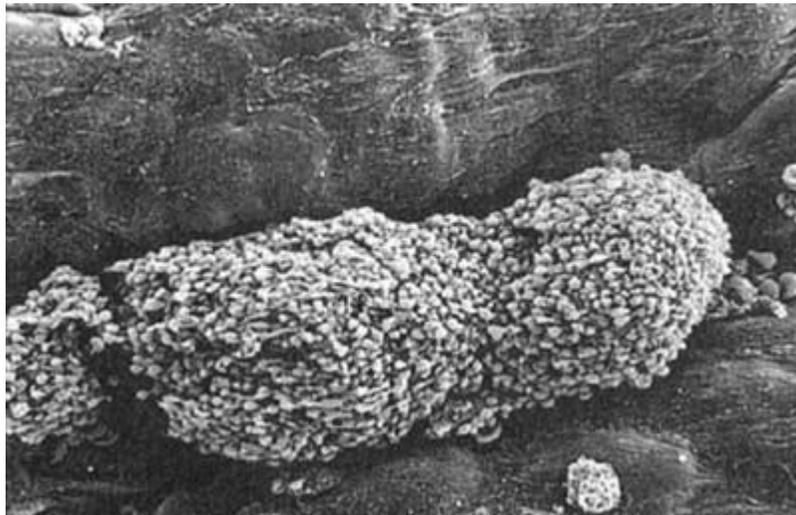


FIGURA 11 Micrografía de trombo plaquetario

El ADP liberado modifica la superficie plaquetaria, permitiendo que el fibrinógeno pueda unirse al receptor GP IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, en presencia de Ca^{++} , formando un complejo estable en la superficie de la plaqueta activada. ^(2,3,8,9)

La agregación también ocurre debido a la activación del metabolismo del ácido araquidónico (AA), siendo este liberado a partir de la membrana fosfolipídica de las plaquetas activadas, mediante la enzima fosfolipasa A_2 , y posteriormente la enzima ciclooxigenasa 1 convirtiendo el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos. ^(4,9)

El tromboxano A_2 es un potente agonista inductor de la agregación plaquetaria, derivado de las prostaglandinas cuyo precursor es el AA a través de la ciclooxigenasa, es sintetizado por las plaquetas en respuesta a diferentes estímulos (trombina, colágeno, ADP), facilita la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. ^(4,7,9,10)

La agregación plaquetaria puede ocurrir en dos fases, dependiendo del agonista y de su concentración: *agregación primaria* y *agregación secundaria*. La agregación primaria es

aquella que es reversible, mientras que la secundaria es la que se produce de forma irreversible debido a la estabilización de los puentes de fibrinógeno, además de ser el inicio del proceso secretorio (fase de liberación). Para que ocurra la agregación se requiere de ATP, calcio y fibrinógeno. ⁽³⁾

FASE SECRETORIA PLAQUETARIA

Esta reacción es el proceso mediante el cual la plaqueta vierte el contenido de los gránulos intracelulares al exterior. ⁽³⁾

Este proceso procede por etapas, las cuales son dependientes del calcio intraplaquetario. Primero es liberado el contenido de los gránulos densos, seguido por el contenido de los gránulos α y finalmente es vertido el contenido de las vesículas lisosomales. ⁽³⁾

AGREGOMETRO PLAQUETARIO

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* cuando un plasma rico

en plaqueta es agitado en un aparato denominado agregómetro.⁽⁹⁾

Este aparato mide la absorción y dispersión de luz, con mediciones nefelométricas y fotométricas. Constituye un proceso que registra alteraciones en la transmisión de la luz al producirse el cambio de las plaquetas de forma discoide a esféricas, al adicionar agentes agonistas. Seguido por el aumento gradual de la transmisión de luz debido a la agregación plaquetaria, que se torna de un color más claro. Los valores obtenidos en esta prueba son expresados sobre un papel en forma de ondas.⁽⁹⁾



FIGURA 12 Fotografía del Agregómetro plaquetario

El estudio de la agregación plaquetaria puede dar información sobre defecto o alteración en la hemostasia primaria. El agregómetro permite determinar parámetros semicuantitativos y cualitativos de la agregación plaquetaria *in vitro*.⁽⁹⁾

Para que se produzca la agregación plaquetaria *in vitro*, se pueden utilizar diversos agonistas como el ADP, colágeno, adrenalina, trombina y ácido araquidónico.⁽⁹⁾

La respuesta de la agregación plaquetaria es bifásica, la primera onda es una agregación primaria la cual puede ser reversible, mientras que la segunda onda es una agregación irreversible, que ocurre debido a la desintegración de las plaquetas, más no necesariamente ocurre la agregación como consecuencia de la reacción de liberación.⁽⁹⁾

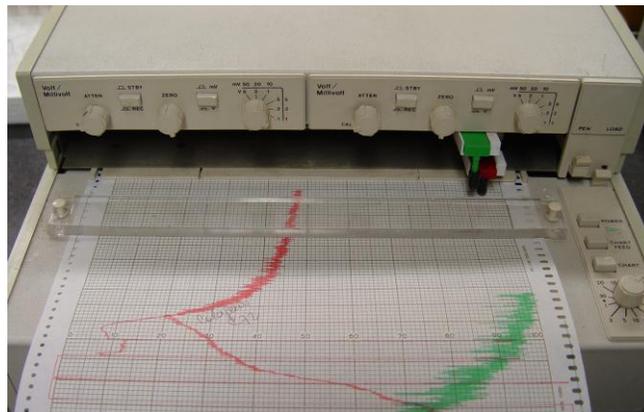


FIGURA 13 Fotografía impresión curvas de agregación plaquetaria

Agentes como el ADP, la adrenalina, noradrenalina, serotonina, vasopresina y la trombina, son capaces de iniciar la agregación plaquetaria por mecanismos no dependientes de la

producción de prostaglandinas, de la liberación de ADP o del contenido de las plaquetas; otros agentes denominados secundarios como la acetilcolina, el ácido araquidónico, ácidos grasos, factor de agregación de plaquetas, inician la agregación por la inducción de la liberación de ADP y/o la producción de prostaglandinas y metabolitos relacionados con las plaquetas. ⁽⁹⁾

El proceso para medir la función plaquetaria consiste en:

- ✓ Toma sangre del paciente, mediante punción venosa, siendo colectados en jeringas plásticas de 20 ml y transferidos a 4 tubos cada uno siliconizados los cuales contienen citrato de sodio.
- ✓ Se obtiene plasma rico en plaquetas (PRP) por centrifugación, el plasma pobre en plaquetas (PPP) nuevamente se centrifuga.
- ✓ Luego al PRP se le adicionan los diferentes agentes agonistas y se obtienen las ondas de agregación plaquetaria. ⁽⁹⁾

2.4 DEFECTOS PLAQUETARIOS

Los defectos plaquetarios se pueden clasificar en:

1. Cuantitativos
2. Cualitativos ⁽³⁾

DEFECTOS CUANTITATIVOS

Son la causa más común de sangramiento, se conocen como trombopenias. Pueden producirse por dos causas principalmente:

- ✓ *Disminución de la producción de plaquetas:* causas principales las enfermedades malignas, células metastásicas en médula ósea, tratamientos quimioterápicos.
- ✓ *Aumento de la destrucción de plaquetas:* causa más frecuente está relacionada con enfermedades de origen autoinmune, por producción de anticuerpos antiplaquetas. ⁽³⁾

DEFECTOS CUALITATIVOS

Son denominados trombopatías, están relacionados al proceso de activación plaquetaria. Estos a su vez pueden ser congénitos o adquiridos. ⁽³⁾

Los defectos cualitativos adquiridos son muy comunes, aunque en la mayoría de los casos son de origen desconocidos, y son de manera general secundarios a patologías establecidas o a la ingestión de medicamentos. ⁽³⁾

Entre los defectos adquiridos secundariamente a una patología podemos encontrar: uremia, hepatopatías, trastornos inmunológicos, disproteinemias o destrucción mecánica. ⁽³⁾

Los defectos secundarios a la ingestión de drogas, son más frecuentes, entre los que se encuentran:

- Acido acetilsalicílico: producido por el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa.
- Drogas antiinflamatorias no esteroideas: son inhibidores menos potentes de la enzima ciclooxigenasa.
- Algunos antibióticos: penicilina, cefalosporinas. ⁽³⁾

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. ^(6, 9)

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. ⁽⁷⁾

La COX-1 regula las prostaglandinas de la mucosa gástrica y de los riñones, por lo que actúa como protector gástrico. ^(11,12)

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, ^(7,10,12) se encuentra en una pequeña fracción de las plaquetas. ⁽¹⁰⁾

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 . ⁽¹⁰⁾

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

(PGI₂), prostaglandinas (PGE₂, PGD₂, PGF₂), tromboxanos (TXA₂), el ácido hidroxihexadecatrienoico (HHT) y el malondialdehído (MDA). ^(4,6)

El TXA₂ el cual es un potente agonista que induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, es sintetizado en las plaquetas. Por el contrario, la PGI₂ 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. ^(2,4,6,7,9,12,13)

VIA LIPOOXIGENASA

El producto originado por la acción de la enzima lipooxigenasa es el leucotrieno. ^(4,6)

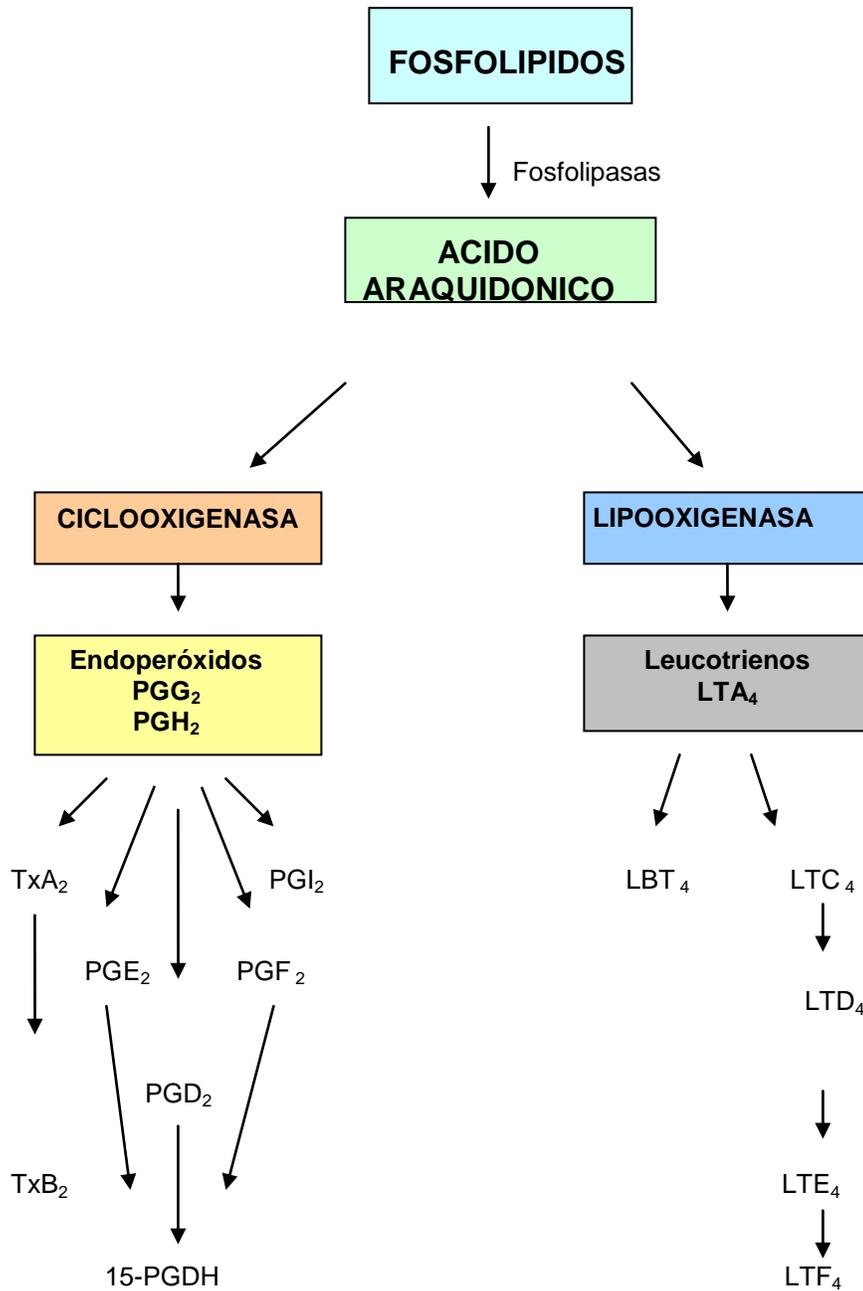


FIGURA 14 Esquema de la Síntesis de Acido Araquidónico

4 ACIDO ACETILSALICILICO

4.1 CLASIFICACION, ORIGEN, QUIMICA Y ACTIVIDAD

El ácido acetilsalicílico es un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido salicílico. Posee acción analgésica, antiinflamatoria, y antipirética. ^(6,11)

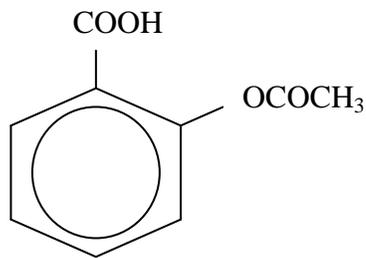


FIGURA 15 Estructura química del Ácido Acetilsalicílico

La vía de administración preferente es la vía oral, su absorción en el estómago es rápida, también puede ser absorbida a nivel de la porción superior del intestino delgado, se realiza por difusión pasiva, influyendo en ella el pH, la presencia de alimentos y la biodisponibilidad de la preparación farmacéutica. En el plasma se combina en gran proporción con la albúmina, entre un 80 y 95%, siendo una combinación

disociable fácilmente, por lo que es frecuente las interacciones por competencia. ^(6,11,13)

Las concentraciones plasmáticas se alcanzan entre los 20 minutos y 4 horas. 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. ^(6,11,13)

La inhibición de la función plaquetaria es evidente a los 60 minutos. ⁽¹²⁾

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. ⁽⁶⁾

4.2 ACCION ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA DEL ACIDO ACETILSALICILICO

La aspirina en forma covalente alteran las dos variedades de ciclooxigenasas. ⁽¹¹⁾

En la ciclooxigenasa 1 se acetila selectiva e irreversiblemente el grupo hidroxilo de la serina residual en la posición 529 de la cadena de polipéptidos de las plaquetas que sintetiza la prostaglandina G/H, causando la pérdida irreversible de la actividad de la ciclooxigenasa ^(7,11,13,14,15). Otros autores refieren que ocurre por el bloqueo del acceso del AA al sitio, previniendo que se produzca el metabolismo del AA plaquetario, y como resultado inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxano A₂ por las plaquetas. ^(4,7,10,11,12,14)

En la ciclooxigenasa 2 se acetila una serina homóloga en posición 516. ⁽¹¹⁾

La alteración de la función plaquetaria que produce la aspirina clínicamente es detectable por una prolongación del tiempo de sangría. ⁽⁷⁾

El efecto inhibitorio de la aspirina es rápido, ocurre simultáneamente a la aparición de la droga en la circulación sistémica, la cual ocurre aproximadamente 15 minutos después de la administración de una dosis de 325 mg de aspirina, probablemente como resultado de la acetilación de la síntesis de prostaglandinas G/H plaquetaria de la circulación portal. ^(7,11,12)

Dosis diarias de aspirina de 1000 mg inhiben tanto el tromboxano A₂ como la prostaciclina, mientras dosis bajas entre 75- 325 mg diarios inhiben solamente el tromboxano A₂, pudiéndose este inhibirse también con dosis diarias de 30 mg. ^(4,12)

La aspirina inhibe la agregación plaquetaria cuando esta es inducida por colágeno, adrenalina o ácido araquidónico. ⁽⁶⁾

Debido a que la plaqueta es anuclear necesita de la maquinaria biosintética para producir una nueva proteína, el defecto inducido por la aspirina no permite la reparación de la misma durante la vida plaquetaria, por lo que la acción irreversible del efecto antiagregante de una sola dosis, tiene una duración 7 a 10 días, ya que es necesaria la formación de nuevas plaquetas para restaurar la ciclooxigenasa. ^(6,7,12)

La aspirina también inhibe la ciclooxigenasa de los megacariocitos, los cuales liberan plaquetas ya acetiladas, debido a ello es que la acción dura de 7 a 10 días aunque la vida media de las plaquetas sea de 5 a 7 días. ^(6,13)

El 10% de las plaquetas circulantes son reemplazadas cada 24 horas, y de 5 a 6 días posteriores a la suspensión de la aspirina, aproximadamente un 50% de las plaquetas funcionan normalmente. ^(13,15)

5 TERAPIA ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

Las drogas que interfieren con la función plaquetaria pueden clasificarse en tres categorías: las utilizadas como prevención de enfermedades primarias como el riesgo de enfermedad coronaria (prevención primaria), las usadas para el tratamiento de una enfermedad aguda, y las que se usan para el tratamiento de enfermedades crónicas como angina inestable crónica, síndrome agudo coronario (prevención secundaria). ^(10,12,16)

La terapia antiplaquetaria disminuye el riesgo de presentar eventos cardiovasculares en personas con alto índice de

padecerlos, la reducción del riesgo es independiente de la edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular.⁽⁷⁾

La droga más comúnmente utilizada para las terapias antiplaquetarias es el ácido acetilsalicílico, cuyo nombre comercial más utilizado es la aspirina.^(10,16,17,18) Existen otros antiplaquetarios, entre los que podemos mencionar el clopidogrel y el ticlopodine.⁽¹⁷⁾

Los tratamientos antiplaquetarios actúan diferentes a los anticoagulantes, ya que los anticoagulantes bloquean el segundo paso de la formación del trombo conocido como coagulación y no afectan por lo tanto a las plaquetas.⁽¹⁷⁾

El efecto antiagregante de la aspirina se logra con dosis de 75- 1000 mg diarios, la dosis para producir este efecto sin presentar riesgos sistémicos se encuentra entre 75 y 150 mg diarios.^(7,12)

6 RESISTENCIA A LA ASPIRINA

En estudios pasados se ha reportado que entre un 20% a un 30% de los pacientes presentan algún grado de resistencia a la aspirina ⁽¹⁸⁾. Los valores de tiempo de sangría, activación de plaquetas, función plaquetaria y metabolitos del tromboxano A₂ en orina confirman la variabilidad en la respuesta de los pacientes en los tratamientos con aspirina, evidenciándose que algunos pacientes no responden a la terapia antiplaquetaria. ⁽¹⁰⁾

Aproximadamente un 5% de la población de Estados Unidos presenta resistencia a la aspirina comprobados a través de pruebas de agregación plaquetaria. ⁽¹²⁾

No existe una definición precisa para establecer a que se refiere la resistencia de la aspirina ^(9,12). La resistencia puede ser causada por diversos factores, incluyendo pobre absorción de la droga, dosis inadecuada, factores genéticos e interacciones con otros medicamentos. ⁽¹⁸⁾

La resistencia a la aspirina ha sido utilizada para describir un número de diferentes fenómenos, incluyendo la imposibilidad de la aspirina para:

- 1- Proteger a individuos de complicaciones trombóticas.
- 2- Causar prolongación del tiempo de sangría.
- 3- Para producir efectos anticipados en las pruebas *in vitro* de función plaquetaria. ⁽¹³⁾

Uno de los aspectos que según estudios recientes se piensa que pueda ser causa importante en la resistencia a terapias antiplaquetarias es el pretratamiento que se da a las plaquetas hiperreactivas, esta hiperreactividad puede ser producida por factores adquiridos como diabetes, hipertensión, pacientes fumadores, cardiopatías, ataques previos y enfermedad arterial coronaria, como también puede ser causada por factores genéticos ^(12,19).

Según un artículo publicado en el 2003, la resistencia a la aspirina posee un patrón genético, asociado al genotipo *PIA2*, un polimorfismo del gen de la glicoproteína plaquetaria GP IIIa, un componente del complejo GP IIb/IIIa que forma el receptor plaquetario del fibrinógeno. ⁽¹⁹⁾

Otro polimorfismo plaquetario que puede conferirle resistencia genética a la aspirina incluye las isoformas de la ciclooxigenasa que son un blanco directo de la aspirina, otros

movilizadores del ácido araquidónico y enzimas metabólicas (fosfolipasa, síntesis del tromboxano), y otros receptores de glicoproteína de la membrana involucrada en la activación inicial de las plaquetas. ^(13, 19)

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL ACIDO ACETILSALICILICO

La acción antiplaquetaria de la aspirina también puede estar antagonizada por la interacción de ciertas drogas, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pero no los inhibidores selectivos del COX-2. ^(13,19)

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. ^(13,19)

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. ^(10,16,18)

Drogas selectivas del COX-2 interfieren en menor grado con el efecto antiplaquetario de la aspirina que los AINEs convencionales. ^(13,16,18,19)

ASPIRINA- ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

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. ⁽¹⁰⁾

8 EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

La mayoría de las células que sintetizan las prostaglandinas y los tromboxanos constituyen la vía de síntesis de prostaglandinas G/H. Este eicosanoide participa en la regulación local de importantes mecanismos hemostáticos, secreción de ácido gástrico, hemostasia primaria, control de presión arterial y función renal. La inhibición por largo tiempo de esta vía reguladora por la aspirina puede producir la aparición de efectos adversos en funciones corporales. ⁽⁷⁾

EFECTOS HEMORRAGICOS

Debido a que todas las drogas antiplaquetarias interfieren con la formación normal del trombo, el riesgo más común del efecto por el uso del ácido acetilsalicílico son los eventos hemorrágicos ^(12,16). Los riesgos de hemorragias pueden ir desde

una hemorragia menor hasta una mayor. Afortunadamente, la mayoría de riesgos de hemorragias son medias, no comprometiendo la vida del paciente y no requiriendo de transfusiones sanguíneas. ⁽¹⁶⁾

El lugar más frecuente de hemorragias en pacientes con terapia antiplaquetaria están localizados en los catéteres vasculares usados durante la angioplastia coronaria.⁽¹⁶⁾ La hemorragia cerebral y gastrointestinal son considerados los efectos adversos más comunes, y en menor grado las epistaxis y la púrpura. ⁽¹²⁾

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Entre otros riesgos del uso de terapia antiplaquetaria encontramos la alergia a la aspirina, por lo que no debe administrarse a personas con historia de hipersensibilidad a esa droga, igualmente puede producir trombocitopenia, lo que incrementa el riesgo de hemorragia. ^(6,12,16)

EFFECTOS GASTROINTESTINALES

Los efectos gastrointestinales son muy comunes, muchos de estos efectos (indigestión, náusea, vómitos, constipación, gastritis y ulceraciones) son asociados a terapias prolongadas a dosis mayores de 300 mg diarios, pero estos efectos son dependientes de la dosis, intervalos de dosis, duración del tratamiento y tipo de fórmula utilizada (normal vs. cobertura entérica) ^(7,12,13), exceptuando la constipación la cual no es dependiente de la dosis. ⁽⁷⁾

Las lesiones gastrointestinales previas a la ingesta de aspirina como perforaciones producidas por AINEs o presencia de *helicobacter pylori*, predisponen aún más a los pacientes para padecer de efectos gastrointestinales causados por la aspirina. ^(7,11,13)

En la producción de estos trastornos gastrointestinales intervienen diversos mecanismos:

- ✓ Acción local: con lesión de los capilares de la submucosa.

- ✓ Inhibición de la síntesis de prostaglandinas: existiendo una disminución de la secreción protectora de moco y aumento de la secreción ácida.
- ✓ Inhibición de la agregación plaquetaria: dificulta la hemostasia.⁽⁶⁾

9 MANEJO DEL PACIENTE QUE RECIBE TERAPIA ANTIPLAQUETARIA EN PROCEDIMIENTOS DE CIRUGIA BUCAL

El manejo de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con terapia antiplaquetaria deben cumplir el siguiente protocolo para realizar exodoncias simples:

- Consultar con el médico tratante para determinar la seguridad de suspender el tratamiento antiplaquetario por varios días.
- Suspender la administración del medicamento 5 días antes al procedimiento.
- Durante el procedimiento se deben contar con medidas extras que promuevan la formación del coágulo y su retención.

- Restaurar la terapia un día posterior al procedimiento sino se presenta sangramiento postoperatorio. ⁽²⁰⁾

CIRUGIA BUCAL EN PACIENTES CON TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

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, sutura o tapones de gelitas. ^(21,23,24,25)

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. ^(20,21,23,24,25)

El uso de la succión durante el procedimiento quirúrgico puede dar un valor estimado de la pérdida de sangre. Otro método es la medición mediante gasas, se usa la medición del

peso de la gasa pre y postoperatoriamente, se estima que cada gramo de sangre representa aproximadamente 1 ml de sangre, calculando la diferencia del peso de las gasas preoperatorias y postoperatorias, esta diferencia se convierte directamente en el volumen de sangre pérdida. ^(22,24)

Un estudio previo realizó una investigación en dos grupos de pacientes que se encontraban bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico y requerían de procedimientos de cirugía bucal, el grupo experimental consistía en aquellos pacientes que continuaron con el tratamiento y el grupo control era aquel que suspendía la medicación antiplaquetaria 10 días antes del procedimiento. En el estudio se evaluó mediante la medición con el peso de las gasas pre y postoperatoriamente, y el volumen de líquido succionado, el sangramiento intraoperatorio. Obtuvieron como resultado que no existe una diferencia significativa de pérdida de sangre intraoperatoria entre el grupo que se encontraba con el tratamiento antiplaquetario y el grupo que suspendió el tratamiento. Igualmente no encontraron complicaciones hemorrágicas en ninguno de los pacientes. ⁽²²⁾

Diferentes revisiones bibliográficas se refieren a la existencia de un riesgo de hemorrágico intraoperatorio en

pacientes con tratamiento antiplaquetario, pero según el riesgo de sangramiento producido por la aspirina y los beneficios obtenidos de la misma 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. ^(20,21,23,24,25)

Por el contrario existen revisiones bibliográficas que recomiendan la suspensión del tratamiento antiplaquetario por lo menos 5-10 días antes de realizar procedimientos de cirugía bucal, de manera de evitar el riesgo de sangramiento intraoperatorio, pero realizando previamente interconsulta con el médico tratante o un hematólogo. ^(20, 26, 27,28)

Algunos autores sugieren que realizar pruebas de tiempo de sangría y PTT, recomiendan que el valor del tiempo de sangría se encuentre menor a los 20 minutos para poder realizar el tratamiento sin requerir suspensión de la aspirina y no presentar complicaciones, al igual realizar prueba de PTT para descartar alteraciones de la coagulación, si el tiempo de sangría es mayor se debe suspender la terapia antiagregante. ⁽²⁹⁾

Recientemente en una publicación se realizaron 51 casos de cirugía bucal menor sin suspender la terapia con baja dosis de aspirina, es importante resaltar que en este estudio se realizaron procedimientos como exodoncias simples y múltiples, cirugías de terceros molares, alveoloplastia, apicectomía, implantes, remoción de torus, y cirugías de tejidos blandos. Como resultados reportan sangramiento excesivo intraoperatorio en un sólo caso pero controlado y ninguna complicación postoperatoria. ⁽³⁰⁾

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la función plaquetaria en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico quienes deben ser sometidos a procedimientos de Cirugía Bucal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar y comparar los valores obtenidos de la agregación entre el grupo que se encontraba bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico del estudio, y el grupo control del estudio el cual no se encontraba bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico.
- Evaluar los valores obtenidos de la Hematología Completa, Perfil de Coagulación (PT, PTT) y Contaje plaquetario del Grupo bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico y el grupo control de nuestra investigación.

- Cuantificar a través del peso de gasas preoperatorias y postoperatorias la cantidad de sangramiento intraoperatorio en ambos grupos.
- Comparar los valores obtenidos del sangramiento intraoperatorio entre el grupo bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico y el grupo control del estudio.
- Identificar presencia o no de hemorragia intraoperatoria en los pacientes de ambos grupos a estudiar.
- Evaluar hemostasia primaria de los pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico.
- Relacionar los valores de agregación plaquetaria, con la presencia o no de sangramiento intraoperatorio y postoperatorio en el Grupo bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico.

V. PACIENTES Y METODOS

1. CARACTERISTICAS GENERALES

Este estudio fue de tipo clínico de investigación, el cual consistió en la realización de una evaluación hematológica preoperatoria antes de realizar el procedimiento de cirugía bucal, en un grupo de pacientes (Grupo A) que se encontraban bajo tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico por más de seis meses, y en un grupo de pacientes controles (Grupo B) que no se encontraban con tratamiento antiplaquetario. Esta evaluación hematológica consistió de una hematología completa, conteo plaquetario, perfil de coagulación (PT, PTT) y función plaquetaria que se evaluó a través de la medición de la agregación plaquetaria que se realizó en el agregómetro.

Se realizaron las pruebas de hematología completa, conteo plaquetario y perfil de coagulación a todos los pacientes con la finalidad de evaluar si dichos valores se encontraban dentro de los límites de normalidad, para que no existiese relación con algún tipo de complicación hemorrágica intraoperatoria o postoperatoria, debido a alteración de estos valores.

Se evaluaron los valores de los exámenes hematológicos, posteriormente se registraron y analizaron.

Una vez que fueron obtenidos los valores hematológicos, los pacientes fueron sometidos a procedimientos de cirugía bucal, según el tratamiento planificado en la historia clínica de cada paciente. Estos procedimientos se llevaron a cabo en el Servicio del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, por un residente del segundo año de la especialidad, quien desconocía a que grupo del estudio pertenecía el paciente. La evaluación de la presencia o no de sangramiento postoperatorio fue realizada por el cirujano y el investigador.

El estudio se realizó desde Octubre del 2005 hasta Febrero del 2006, dividiéndose en varias etapas:

1° ETAPA

A los pacientes seleccionados se les realizó la Historia Clínica del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la UCV, la cual consistió en evaluación clínica y

radiográfica, definiendo plan de tratamiento a realizar en cada paciente según los requerimientos individuales.

Los pacientes seleccionados fueron escogidos mediante criterios de inclusión y exclusión pautados, que serán mencionados más adelante.

2° ETAPA

Se les realizaron exámenes de hematología de rutina prequirúrgica como hematología completa incluyendo conteo plaquetario, exámenes de coagulación conformados por valores de PT, PTT y estudio de la función plaquetaria.

Todos estos exámenes se realizaron en el Instituto de Hematología y Oncología de la Universidad Central de Venezuela, para evitar diferencias de valores entre diversos laboratorios.

Los valores obtenidos posteriormente se registraron en cuadros para su análisis.

3° ETAPA

Una vez realizado el registro de los valores obtenidos de la hematología completa se realizó un análisis comparativo entre los valores de PT, PTT y el recuento plaquetario, con los valores obtenidos de la función plaquetaria.

4° ETAPA

A cada paciente seleccionado para el estudio se le realizó el plan de tratamiento determinado en la historia clínica, todos los pacientes fueron sometidos al mismo procedimiento de cirugía bucal, el cual para este estudio fue exodoncia simple, realizadas por un mismo operador el cual desconocía si el paciente pertenecía al grupo experimental o control.

5° ETAPA

Posterior a la culminación de las primeras cuatro etapas del trabajo se procedió a realizar el análisis estadístico de los datos recolectados.

2. LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO

Las evaluaciones hematológicas se realizaron en el Instituto de Hematología y Oncología de la Universidad Central de Venezuela.

Los procedimientos de Cirugía Bucal se llevaron a cabo en el Servicio del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron un total de 20 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos.

4. DEFINICION DE LA POBLACION

Fueron evaluados 20 pacientes en dos grupos A y B, en edades comprendidas entre los 30 y 80 años de edad, de ambos sexos.

- Criterios de inclusión: pacientes en edades comprendidas entre los 30 y 80 años de edad, de ambos sexos. Para el grupo experimental era requisito estar bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico de 75 ó 100 mg diarios, por un tiempo prolongado mayor de 6 meses. Todos los pacientes debían presentar indicación de por lo menos un procedimiento de exodoncia simple.

- Criterios de exclusión: pacientes con historia de coagulopatía o enfermedades sistémicas que alteren la coagulación como enfermedades renales o hepáticas, pacientes que se encontraban bajo tratamiento antiplaquetario con otra droga diferente al ácido acetilsalicílico, pacientes que se encontraban bajo tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos, pacientes bajo tratamiento anticoagulante, o pacientes según la clasificación de riesgo ASA en los niveles III o IV, pacientes que requerían de procedimientos de exodoncias quirúrgicas.

Cada grupo se conformó de la siguiente manera:

GRUPO A

Este grupo estuvo representado por un total de 10 pacientes, los cuales se encontraban bajo tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, a quienes no se les suspendió dicho tratamiento al momento de realizar la evaluación hematológica ni para la realización del procedimiento de cirugía bucal.

GRUPO B

Este grupo representado por un total de 10 pacientes, los cuales no se encontraban bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico.

5. METODO

El estudio de la función plaquetaria se basa en la valoración de la agregación plaquetaria. La agregación *in vitro* se puede producir por la adición de agentes agonistas como

adenosin disfosfato (ADP), epinefrina, colágeno o ácido araquidónico. ^(9,31)

Para este estudio se utilizó la técnica turbidimétrica, la cual se basa en la medición espectrofotométrica del grado de agregación plaquetaria, en una muestra de sangre tomada de un paciente, y los resultados son registrados en forma de ondas sobre un papel milimetrado. Esta técnica fue descrita por primera vez por Born en 1962. ^(9,31)

A los pacientes seleccionados se les realizó la prueba de agregación plaquetaria, mediante una toma de sangre por punción venosa, de cualquiera de las venas del antebrazo, un total de 20 cc de sangre, con inyectora plástica de 20 cc. Esta toma de muestra se debe realizar de la forma menos traumática posible para evitar que se produzca una agregación plaquetaria inmediata y por ende, resultados falsos positivos. ⁽³¹⁾

La sangre total fue dividida de la siguiente manera:

- Hematología completa y contaje plaquetario: para realizar esta prueba se colocaron 5 cc de la muestra en un tubo de

vidrio con anticoagulante, el cual se mezcló suavemente para homogenizar la muestra.

- Tiempo de Protrombina (PT), Tiempo de tromboplastina (PTT) y función plaquetaria: 10 cc de sangre se distribuyeron en 3 tubos en ensayos plásticos los cuales contenían citrato de sodio al 3,8%.

La proporción de sangre con respecto al anticoagulante es de 9 partes de sangre por 1 parte de anticoagulante, es necesario mantener esta proporción de forma correcta para un adecuado estudio. ⁽³¹⁾

Se usaron tubos plásticos ya que la superficie de los mismos son negativas y no inducen la agregación plaquetaria, proceso que ocurre al contacto con el vidrio. Después de colocadas las muestras se mezclaron suavemente para homogenizar la muestra.

- Retracción del coágulo: se realiza con la finalidad de observar la interacción de las plaquetas con el fibrinógeno, una anomalía puede ser causada por: conteo anormal de plaquetas, alteración de la función plaquetaria, niveles

anormales o anomalías del fibrinógeno. Para esta prueba se colocaron 5 cc de sangre, repartidos en tres tubos de ensayos de vidrios limpios, libres de cualquier sustancia.

6. PROCESADO DE LAS MUESTRAS

- Estudio de la hematología completa: fue realizado de manera automatizada, en un equipo Coulter, modelo ABOTT CELL-DY 1400. En este estudio se determinaron los valores de: glóbulos blancos, glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito.
- Estudio de PT, PTT y conteo plaquetario.

Tiempo de Trombina (PT)

La muestra de sangre colocada en un tubo de vidrio con anticoagulante se centrifugó durante 10 minutos, hasta obtener la separación del plasma pobre en plaquetas (PPP), a partir de allí se realizó:

1. Pipeteó de 0,1 ml del PPP, en una cubeta de coagulación.
2. Se adicionó 0,1 ml de tromboplastina (tromboplastina de conejo), se incubó a 37° C.
3. Se añadió 0,1 ml de solución de cloruro de calcio.
4. Se registró el tiempo de coagulación por el equipo.
5. A cada muestra se le realizó esta prueba por duplicado, dos veces a cada una y se tomó un promedio, el tiempo de los duplicados no deben diferir de 0,5 segundos entre ellos.
6. En el resultado del paciente evaluado se relacionó con los resultados de un paciente normal control donde se determinó una razón, esto se obtuvo dividiendo el valor del PT del paciente entre el valor del PT del control.

Este resultado siempre es expresado en segundos, el valor de la razón se debe encontrar entre 1-2 segundos.

Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT)

Al igual que la prueba del PT, la prueba se realizó a partir de una muestra centrifugada por 10 minutos, para la obtención de PPP, la técnica consistió en:

1. Pipetear 0,1 ml de PPP.
2. Se le adicionó 0,1 ml de tromboplastina parcial o cefalina, y se incubó a 37° C.
3. Se añadió 0,1 ml de solución de cloruro de calcio.
4. Se registró el tiempo de coagulación por el aparato.
5. Se realizó el duplicado de cada muestra.
6. Se obtuvo un valor de PTT del paciente y se comparó con un valor de PTT de un paciente control, obteniéndose el valor diferencial el cual debe ser ± 6 segundos.

Contaje plaquetario

Se realizó a través de un método automatizado, por un equipo Colter Modelo ABOTT CELL-DY 1400.

- Estudio de la función plaquetaria.

El método utilizado fue el método turbidimétrico anteriormente mencionado, el cual se basa en la diferencia de densidad óptica que existe entre el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma pobre en plaquetas obtenido de cada muestra de sangre.

Constituye un proceso que registra alteraciones en la transmisión de la luz al producirse el cambio de las plaquetas de forma discoide a esféricas, al adicionar agentes agonistas. Seguido por el aumento gradual de la transmisión de luz debido a la agregación plaquetaria, que se torna de un color más claro.⁽⁹⁾

Los valores obtenidos en esta prueba son expresados sobre un papel en forma de ondas.⁽⁹⁾

Es de importancia realizar esta prueba antes de las cuatro horas posteriores a la toma de la muestra, ya que es necesario que las plaquetas se encuentren metabólicamente activas.

Luego de dividir los 10 cc de sangre en los tres tubos de ensayo plásticos, se centrifugaron a baja velocidad de 10-15 minutos, para obtener el PRP. El PRP resultante se transfirió a otro tubo de ensayo plástico a través de pipetas plásticas, el tubo del PRP se tapó y se mantuvo en temperatura ambiente por 30 minutos, antes de realizar la prueba.⁽³¹⁾

Para la obtención del PPP se centrifugó nuevamente el resto de la muestra de sangre, de donde se obtuvo el PRP, en

esta ocasión de 10- 15 minutos a alta velocidad. El PPP se transfirió a otro tubo plástico, fue tapado y mantenido a temperatura ambiente. ⁽³¹⁾

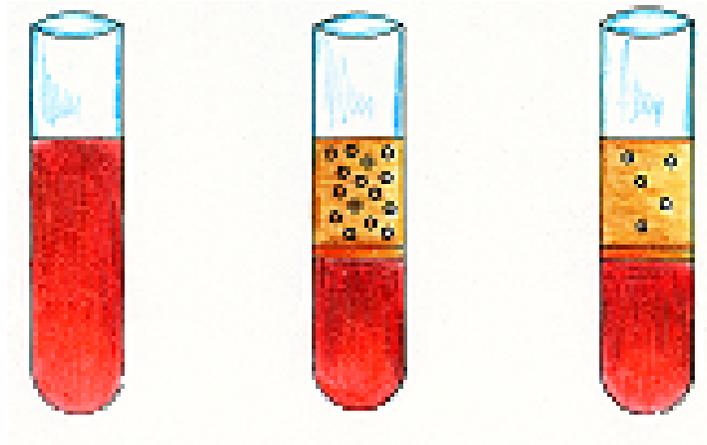


FIGURA 16 Gráfico representativo de la obtención del Plasma Rico en Plaquetas y del Plasma Pobre en Plaquetas

Se realizó conteo plaquetario del PRP. El valor obtenido es necesario estandarizarlo para trabajar todas las muestras desde una misma base, se estandarizó a 250.000 plaquetas/mm³, esto se realizó diluyendo el PRP con su correspondiente PPP, y se obtuvo lo que se denomina plasma rico ajustado (PRA). ⁽³¹⁾

Posteriormente se pipetió 0,45 mL de PRA y 0.45 mL de PPP, los cuales se colocaron en dos cubetas diferentes y se incubaron a 37° C de 3-5 minutos. ⁽³¹⁾

Se insertó la cubeta con PPP dentro del canal del aparato del agregómetro, y colocó el instrumento en 100% de agregación.

Se removi6 la cubeta. Con ello se calibr6 el agreg6metro en un 100% de transmitancia. ⁽³¹⁾

Se tomaron tres cubetas con PRA a los cuales se le introdujo un bal6n met6lico, el cual al girar dentro del tubo por el sistema magn6tico que posee el agreg6metro, simula la turbulencia sangu6nea, es necesario para que se produzca colisi6n entre plaquetas y se mezcle el agente agregante incluido en las muestras (todo esto a temperatura de 37° C).

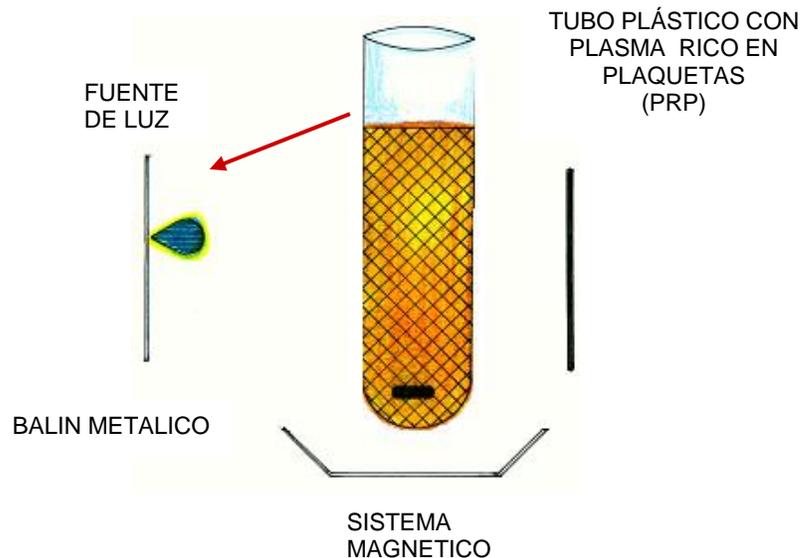


FIGURA 17 Descripci6n de un Agreg6metro

Se insertaron las cubetas con PRA dentro del agregómetro, y se calibró al 0% de transmitancia del agregómetro. ⁽³¹⁾

A cada cubeta de PRA se le adicionó 0,02 ml del agonista, es decir, a la primera cubeta se le colocó ADP, a la segunda epinefrina y a la tercera colágeno. La concentración del ADP fue de 3 μ M, la de epinefrina fue de 5 μ M y la de colágeno fue de 10 μ M/mL.

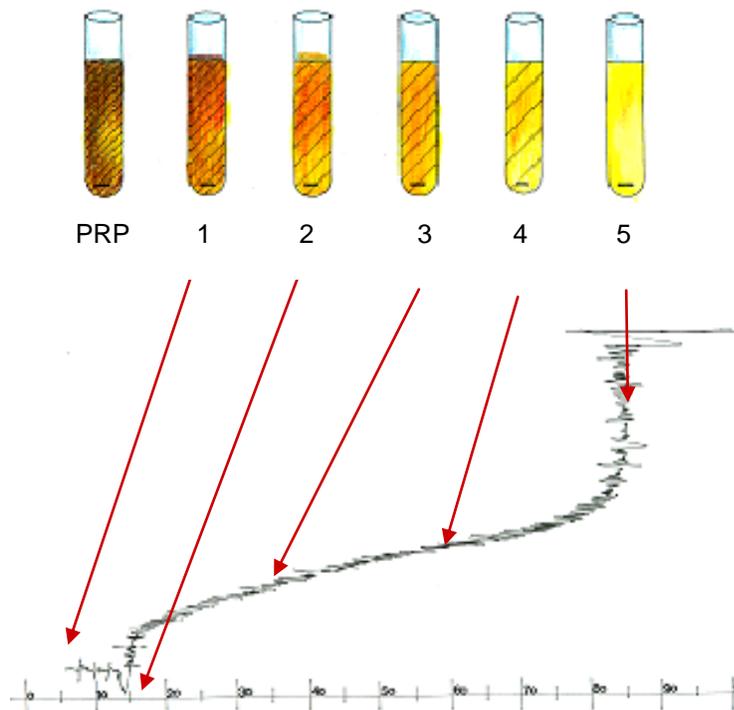
La transmisión de luz a través del PPP representa el 100% de agregación plaquetaria, ya que debido a su poca densidad deja pasar en su totalidad el rayo de luz. Por el contrario, el PRA representa un 0% de agregación, debido esto por su alta densidad permite poco paso de luz. Estas diferencias de densidad son registradas en un papel milimetrado graduado en una escala de 0 a 100%.

El análisis de la curva de agregación plaquetaria es producida por la presencia de una onda primaria y otra secundaria. ⁽³¹⁾

El primer registro en el papel corresponde a las oscilaciones características de las plaquetas en su forma

discoides en suspensión, esto se corresponde al PRA cuando se le coloca el balín.

Posterior a ese primer registro se comienzan a describir curvas que van desde un 0 a un 100%, lo cual corresponde al momento en que se adiciona el agonista y se da inicio a la agregación plaquetaria permitiendo mayor pasaje de luz.



- 1 Adición del agregante plaquetario
- 2, 3, 4 Formación de agregados plaquetarios, permitiendo mayor pasaje de luz
- 5 Agregación total

FIGURA 18 Proceso de formación de agregados plaquetarios

Estos mismos pasos se realizaron con cada muestra de sangre, de cada paciente y con los diferentes agonistas utilizados, obteniendo registros de la agregación plaquetaria con el ADP, epinefrina y colágeno.

El papel milimetrado donde es registrada la curva de la agregación posee una medida desde el 0 hasta el 100, en una escala de diez en diez, desde el 0 al 100 hay una medida exacta de 160mm.

Para obtener el valor en porcentaje de la agregación plaquetaria se utilizó la fórmula de Weiss ⁽⁹⁾

$$\frac{\text{Medida inicial} - \text{Medida Máxima}}{\text{Medida inicial}} \times 100 = \% \text{ agregación}$$

7. PROCEDIMIENTO DE CIRUGIA BUCAL

Para el procedimiento de exodoncia simple se realizó: anestesia local infiltrativa con lidocaína 2% y epinefrina 1:100.000 de los nervios correspondientes al área de la exodoncia, posteriormente se realizó sindemostomía, lujación y

tracción del diente o molar según el caso, se realizó revisión del alvéolo y se colocó la gasa supraalveolar en el momento que se observó que no existía presencia de sangramiento.

Durante el procedimiento quirúrgico sólo se utilizaron gasas para absorber el sangramiento, las cuales fueron pesadas preoperatorias y postoperatorias, la diferencia del peso preoperatorio y postoperatorio es lo que nos va a reflejar la pérdida de sangre que hubo durante la exodoncia, en los estudios realizados por Campbell 1 gramo de diferencia en el peso de las gasas equivale a 1 cc de sangre pérdida durante el procedimiento. ^(22,24)

Para disminuir la posibilidad de que la saliva fuese absorbida por las gasas se colocaron rollos de algodón en las salidas de los conductos de las glándulas salivales mayores, colocados de manera de que los mismos solo absorbiesen saliva y no sangre.

Todos los pacientes debieron esperar en la sala de espera 30 minutos, los cuales se evaluaron para comprobar si existía presencia o no de sangramiento, e igualmente se evaluó a las 24 horas postoperatorias.

Se le explicaron y entregaron por escrito las indicaciones postoperatorias a los pacientes y se les indicó la medicación postoperatoria de acetaminofén 500 mg cada 6 horas por dos días, posteriormente SOS. En caso de requerir antibiòticoterapia por las condiciones del caso se indicó amoxicilina 500 mg cada 8 horas por 7 días.

VI. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

1. GRUPO A

Denominado grupo experimental, el cual lo conformaron un total de 10 pacientes, quienes se encontraban bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico de manera prolongada, es decir, más de seis meses bajo el tratamiento; el cual no fue suspendido en ningún momento.

Conformado por 4 hombres y 6 mujeres, cuyas edades se encontraban comprendidas entre 40 y 66 años, con un promedio de edad 56 años.

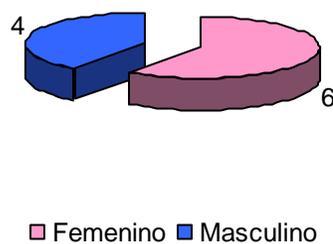


GRAFICO 1 Distribución por Sexo Grupo A

1.1 Evaluación Hematología completa.

El valor promedio de eritrocitos o glóbulos rojos en sangre, fue de $4.41 \times 10^6 \text{ u/L} \pm 0,32$ en este grupo de pacientes. Si comparamos el valor promedio obtenido en nuestra investigación, podemos determinar que se encuentra dentro de los límites normales del valor de eritrocitos en sangre, los cuales se ubican entre $4,50- 5,50 \times 10^6 \text{ u/L}$ ⁽³²⁾. (Tabla I)

El valor promedio correspondiente al recuento de leucocitos o glóbulos blancos en sangre, de este grupo fue de $7,45 \times 10^3 \text{ u/L} \pm 1,63$, el cual se encuentra dentro de los límites normales de este tipo de células, que son entre $5,00 - 10,00 \times 10^3 \text{ u/L}$ ⁽³³⁾. (Tabla I)

Los valores de hemoglobina de este grupo del estudio, tuvieron un promedio de $12,81 \text{ gr/dl} \pm 0,89$; los cuales se encontraban dentro de los límites de normalidad para la hemoglobina, cuyo rango se ubica entre $12-16 \text{ gr/dl}$ ⁽³⁴⁾. (Tabla I)

De igual manera, el valor promedio del hematocrito para este grupo fue de $40,30 \% \pm 2,78$, encontrándose dentro de los límites normales los cuales se ubican entre $40- 47\%$.⁽³⁴⁾ (Tabla I)

TABLA I
VALORES DE HEMATOLOGIA COMPLETA GRUPO A

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media	S
ERITROCITOS	4,50	4,60	4,70	4,80	4,90	4,10	4,11	4,12	4,13	4,14	4,41	0,323
LEUCOCITOS	5,90	5,80	7,90	6,40	7,40	9,70	10,50	5,90	6,80	8,20	7,45	1,639
HEMOGLOBINA	11,60	13,80	12,40	13,60	11,90	13,10	11,70	13,70	12,50	13,80	12,81	0,897
HEMATOCRITO	37,20	45,00	38,90	43,10	37,90	41,20	36,10	42,20	40,30	41,10	40,30	2,788

1.2 Evaluación del Perfil de Coagulación

El perfil de coagulación se realizó para determinar que no existía alteración en estos valores, que pudiésemos correlacionarlos posteriormente con el procedimiento de Cirugía Bucal.

El Tiempo de Protrombina (PT), es una prueba que se encarga de medir la vía extrínseca de activación protrombínica, para culminar con la formación de fibrina. El tiempo normal para esta prueba se debe encontrar entre 12- 14 segundos. ⁽¹⁾ El valor promedio de tiempo para este grupo fue de 13,21 seg. \pm 0,96, evidenciándose que se encuentra dentro de los límites de normalidad para este valor. (Tabla II)

El Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT) se encarga de medir la vía intrínseca de la coagulación, su tiempo normal debe

oscilar entre los 22-36 seg. ⁽³⁵⁾. Este grupo obtuvo un tiempo promedio de 27 seg. \pm 3,07, encontrándose de igual manera dentro de los límites normales. (Tabla II)

**TABLA II
VALORES DEL PERFIL GENERAL DE COAGULACION GRUPO A**

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac.10	Media	S
PT	12,6	13,6	15,1	12,9	12,5	12,75	12,25	14,3	14	12,9	13,21	0,96
PTT	30,9	26,8	27	24,4	23,9	31,4	24,6	31,7	29,2	33,5	27,00	3,075

Otra evaluación de importancia en el perfil de coagulación es el conteo plaquetario en sangre total, un conteo plaquetario bajo no nos permite poder realizar la prueba de agregación plaquetaria. El promedio obtenido en este grupo experimental fue de 292.200 plaquetas por microlitro de sangre \pm 67.570. Los valores normales de plaquetas varía entre 150.000 -450.000 plaquetas por microlitro de sangre ⁽²⁾. (Tabla III)

**TABLA III
VALORES DEL CONTAJE PLAQUETARIO GRUPO A**

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac10	Media	S
PLAQUETAS	260	236	355	304	310	400	348	164	256	289	292,2	67,57

1.3 Función plaquetaria

Los valores de la función plaquetaria realizados en el aparato denominado agregómetro tuvieron promedios diferentes con cada agonista utilizado para esta prueba. Los agonistas utilizados en este estudio fueron: adenosin difosfato (ADP), colágeno y epinefrina.

En este Grupo A, para el ADP, en una concentración de 3 μ M se obtuvo un valor promedio de 67,33% \pm 27,44. Para la epinefrina en concentración de 5 μ M se obtuvo un promedio de 30, 53% \pm 16,44 y para el colágeno en concentración de 10 μ M/mL se obtuvo un promedio de 60, 80% \pm 17,18. Todos los promedios reflejaron una función hipoagregante de las plaquetas en este grupo de pacientes. (Tabla IV)

TABLA IV
VALORES DE LA FUNCION PLAQUETARIA GRUPO A

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media	S
ADP	81,25	119	60	103	38	36	50	66	47	73	67,33	27,44
EPINEFRINA	11,25	28	38	19	25	28	10	63	34	49	30,53	16,44
COLAGENO	56	48	99	62	55	38	48	68	58	76	60,80	17,18

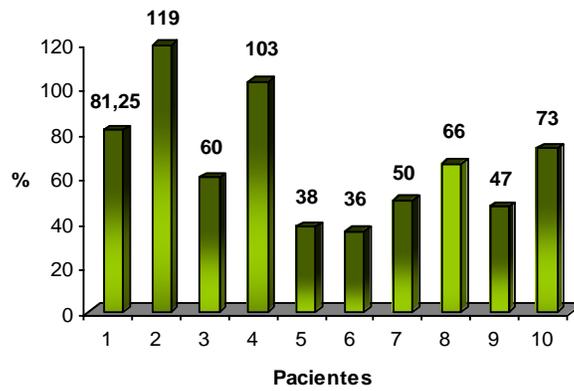


GRAFICO 2 Agregación Plaquetaria con ADP Grupo A

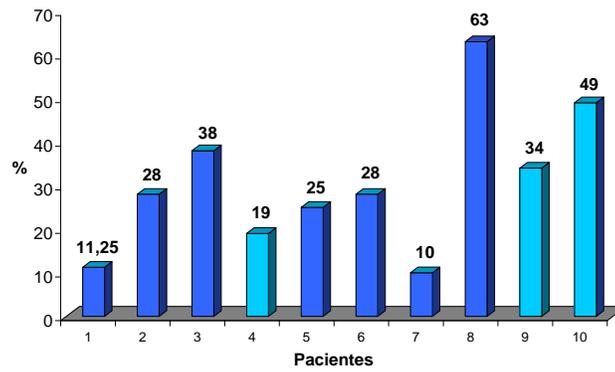


GRAFICO 3 Agregación plaquetaria con Epinefrina Grupo A

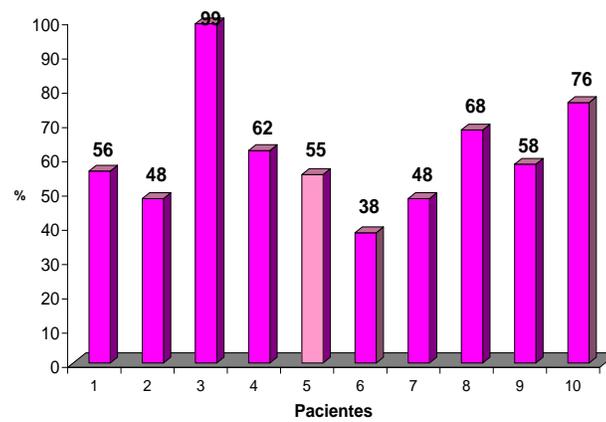


GRAFICO 4 Agregación Plaquetaria con Colágeno Grupo A

1.4 Evaluación del Procedimiento de Cirugía Bucal

En este grupo se realizaron un total de 10 procedimientos de exodoncias simples, con un total de 7 exodoncias de dientes multiradiculares y 3 exodoncias de dientes monoradiculares.

Con respecto al peso de las gasas durante los procedimientos de cirugía bucal, se obtuvo un promedio de 2,00 gr. de diferencia entre el peso de las gasas preoperatorias y las gasas postoperatorias, lo que nos refleja que la cantidad de sangrado intraoperatorio promedio fue de 2 cc. (Tabla V)

En este grupo no se presentaron complicaciones hemorrágicas postoperatorias en ningún paciente. Intraoperatoriamente solo se presentó un caso de hemorragia, donde se tuvo que realizar compresión con gasas aproximadamente por cinco minutos para producir la hemostasia.

TABLA V
VALORES DE LA MEDICION DE SANGRAMIENTO INTRAOPERATORIO GRUPO A

# PESO GASA	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media
		2	0.4	3.2	0.9	0.5	0.3	0.5	1.5	0.8	1.6

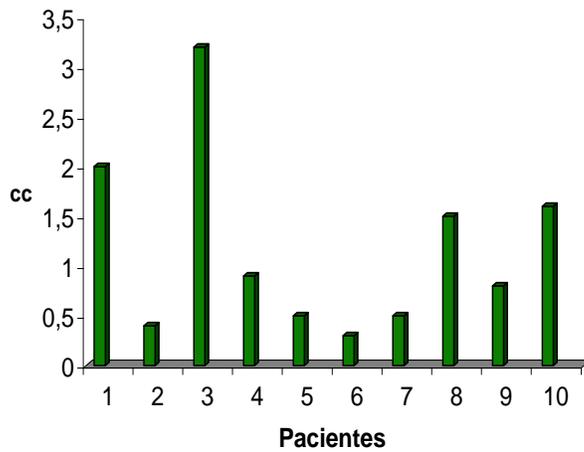


GRAFICO 5 Pérdida Sanguínea Intraoperatoria Grupo A

2. GRUPO B

Este grupo fue denominado grupo control, estuvo constituido por un total 10 pacientes, los cuales no se encontraban bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico. Estuvo conformado por 5 hombres y 5 mujeres, de edades comprendidas entre 30 y 62 años con un promedio de edad 42,6 años.

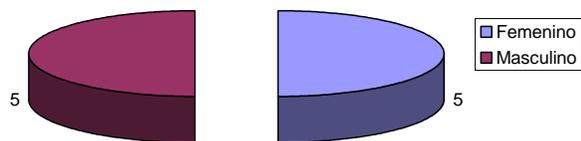


GRAFICO 6 Distribución según sexo Grupo B

2.1 Evaluación Hematología completa.

Los valores del conteo de eritrocitos o glóbulos rojos en sangre, de este grupo tuvieron un promedio de $4,66 \times 10^6 \text{ u/L} \pm 0,53$. Estos valores se encontraron dentro de los límites normales de un promedio entre $4,50- 5,50 \times 10^6 \text{ u/L}$. (Tabla VI)

El valor del recuento de leucocitos en sangre, de este grupo tuvo un valor promedio de $6,83 \times 10^3 \text{ u/L} \pm 1,42$; el cual se encontraba dentro de los límites de normalidad entre $5,00 - 10,00 \times 10^3 \text{ u/L}$. (Tabla VI)

Los valores de hemoglobina de este grupo tuvieron un promedio de $13,35 \text{ gr/dl} \pm 1,48$, los cuales estuvieron dentro de los límites normales cuyo rango se ubica entre $12-16 \text{ gr/dl}$. (Tabla VI)

Los valores de hematocrito del grupo tuvieron un promedio de $41,05 \% \pm 4,30$, encontrándose dentro de los límites normales los cuales se ubican entre $38- 47\%$. (Tabla VI)

**TABLA VI
VALORES DE HEMATOLOGIA COMPLETA GRUPO B**

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media	S
ERITROCITOS	4,03	4,59	3,86	4,16	4,75	5,05	4,91	5,66	4,94	4,60	4,61	0,55
LEUCOCITOS	7,60	8,20	7,70	4,40	8,20	7,50	5,20	5,30	6,20	8,00	6,83	1,423
HEMOGLOBINA	10,90	14,20	11,60	13,10	13,40	15,10	14,50	14,80	14,20	11,70	13,35	1,483
HEMATOCRITO	34,30	43,10	36,30	39,90	40,90	46,00	43,70	47,00	43,00	36,30	41,05	4,307

2.2 Evaluación del Perfil de Coagulación

Los valores del Tiempo de Protrombina (PT), cuya finalidad es evaluar la vía extrínseca de la coagulación tuvieron un promedio de 13,57 seg. \pm 0,70. Encontrándose dentro de los valores normales los cuales se deben encontrar entre 12- 14 segundos. (Tabla VII)

Los valores del Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT) tuvieron un promedio de 30,40 seg. \pm 1,85. Encontrándose dentro de los valores normales de 22-36 seg. (Tabla VII)

**TABLA VII
VALORES DEL PERFIL DE COAGULACION GRUPO B**

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media	S
PT	14,7	12,75	13,4	13,4	13,8	12,3	13,4	14,4	13,7	13,8	13,57	0,704
PTT	27,2	29,5	29,9	32	33	30,5	28,4	31,5	32,5	29,5	30,40	1,858

Otra evaluación de importancia en el perfil de coagulación es el conteo plaquetario en sangre total, el cual en este grupo tuvo un promedio de 329.400 plaquetas por microlitro de sangre \pm 111.000, los valores normales de plaquetas varía entre 150.000- 450.000 plaquetas por microlitro de sangre. (Tabla VIII)

**TABLA VIII
VALORES DEL CONTAJE PLAQUETARIO GRUPO B**

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media	S
PLAQUETAS	226	311	311	274	326	429	293	317	596	211	329,40	111

2.3 Función plaquetaria

Los valores de la función plaquetaria realizados con el agregómetro fueron de un promedio para el ADP de 72,00% \pm 23,15, para la epinefrina un promedio de 46,40% \pm 17,33 y un promedio de 74,55% \pm 19,8 para el colágeno. Presentando valores normales con el ADP y el colágeno, y un comportamiento hipoadregante con la epinefrina. (Tabla IX)

**TABLA IX
VALORES DE LA FUNCION PLAQUETARIA GRUPO B**

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media	S
ADP	113	112	63	54	69	70	44	76	62	57	72,00	23,15
EPINEFRINA	68	50	52	43	33	30	13	69	50	56	46,40	17,33
COLAGENO	112	106	70	62,5	70	64	69	81	60	51	74,55	19,8

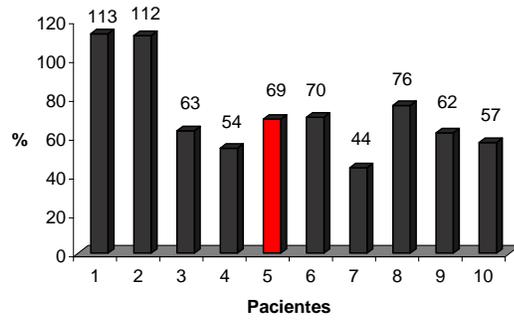


GRAFICO 7 Agregación Plaquetaria con ADP Grupo B

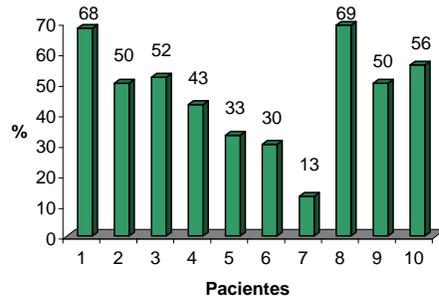


GRAFICO 8 Agregación Plaquetaria con Epinefrina Grupo B

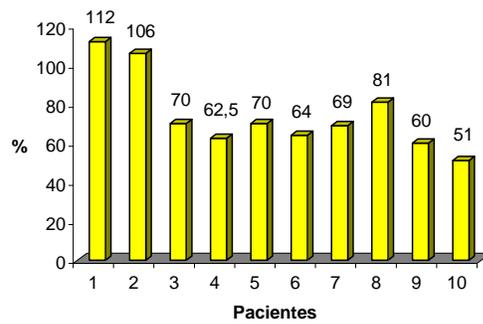


GRAFICO 9 Agregación Plaquetaria con Colágeno Grupo B

2.4 Evaluación del Procedimiento de Cirugía Bucal

En este grupo se realizaron un total de 10 procedimientos de exodoncias simples, con un total de 8 exodoncias de dientes multiradiculares y 2 exodoncias de dientes monoradiculares.

Con respecto al peso de las gasas durante los procedimientos quirúrgicos se obtuvo un promedio de 1,11 gr. de diferencia entre el peso de las gasas preoperatorias y las gasas postoperatorias, lo que se traduce en un sangrado intraoperatorio de 1,11 cc de promedio. (Tabla X)

TABLA X
VALORES DE LA MEDICION DE SANGRAMIENTO INTRAOPERATORIO GRUPO B

≠ PESO GASA	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Media
	2,70	0,50	0,40	0,50	0,50	0,90	1,50	3,30	0,40	0,40	1,11

En este grupo no se presentó ninguna complicación hemorrágica ni durante el procedimiento quirúrgico ni postoperatorio.

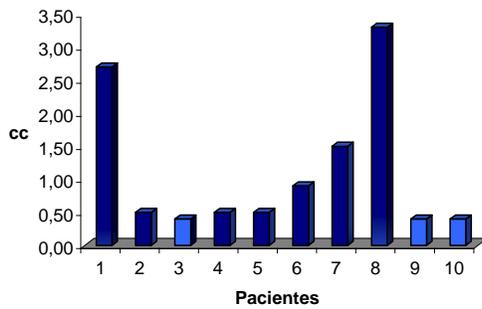


GRAFICO 10 Pérdida Sanguínea Intraoperatoria Grupo B

GRUPO A vs. GRUPO B

Si comparamos en nuestra investigación el valor promedio obtenido de agregación plaquetaria inducida con ADP del Grupo A (pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico) y el Grupo B (control), observamos una diferencia porcentual del 4,67%, lo que nos indica menor grado de agregación en el grupo que se encontraba bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico

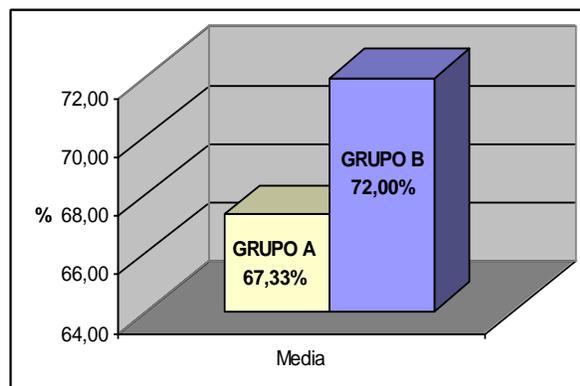


GRAFICO 11 Comparación entre valores los promedios de Grupo A y Grupo B de la Agregación Plaquetaria con inducida por ADP

El valor promedio de agregación plaquetaria inducida con Colágeno, obtuvo una diferencia del 13,75% entre el Grupo A y el Grupo B (control), evidenciándose con este agonista que el grupo con ácido acetilsalicílico presentó menor función plaquetaria un poco más notoria que con el agonista ADP.

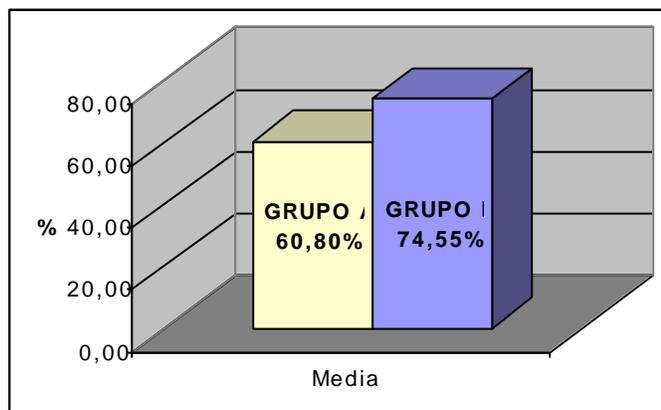


GRAFICO 12 Comparación entre valores los promedios de Grupo A y Grupo B de la Agregación Plaquetaria con inducida por Colágeno

Con la agregación plaquetaria inducida por Epinefrina el valor porcentual de diferencia entre el Grupo A y el Grupo B fue de 15,87%, notándose también una menor agregación plaquetaria en el grupo con ácido acetilsalicílico.

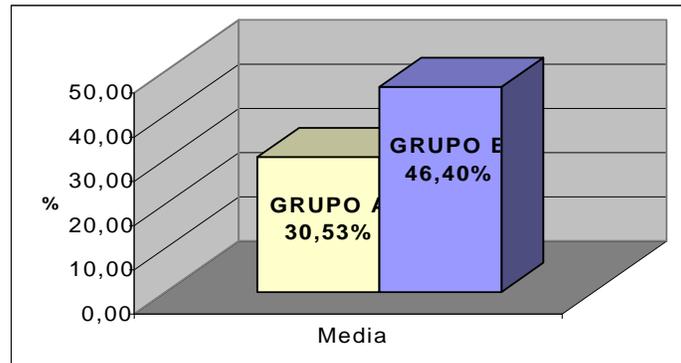


GRAFICO 13 Comparación entre valores los promedios de Grupo A y Grupo B de la Agregación Plaquetaria con inducida por Epinefrina

Posterior a la obtención de los valores, podemos observar que el Grupo A presentó con los tres agonistas menor porcentaje de agregación plaquetaria, con respecto al Grupo B, el cual en este estudio significó el grupo control. Siendo la agregación con ADP la que presentó menor diferencia y la agregación con Epinefrina la que presentó mayor diferencia.

En cuanto a los resultados obtenidos de la medición de la pérdida sanguínea intraoperatoria, entre ambos grupos, podemos observar que hubo una diferencia entre los promedios de 0,9 cc; lo que indica que el grupo con ácido acetilsalicílico presentó un sangramiento ligeramente mayor con respecto al grupo control.

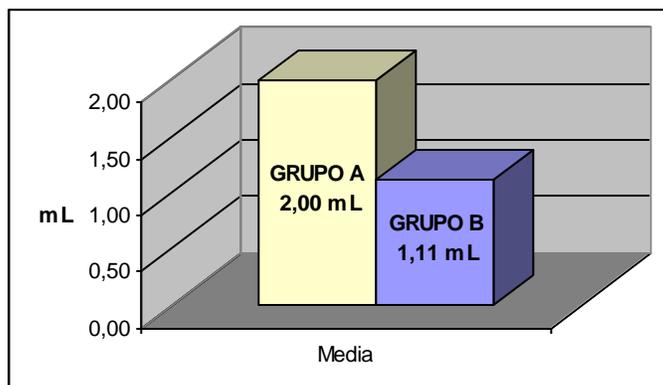
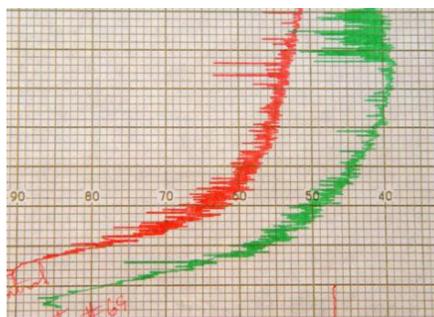
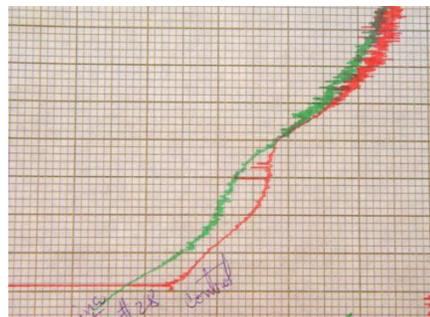


GRAFICO 14 Comparación entre valores los promedios de Grupo A y Grupo B de la Pérdida sanguínea intraoperatoria



ADP



Epinefrina

FIGURA 19 Curvas agregación plaquetaria (en rojo curva paciente control en verde curva paciente con ácido acetilsalicílico)

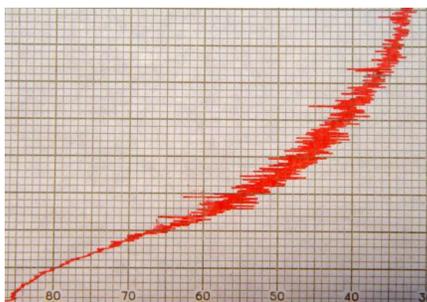


FIGURA 20 Curva agregación plaquetaria con Colágeno en paciente con ácido acetilsalicílico

ANALISIS ESTADISTICO

Fue utilizado el Método de Análisis de Varianza (ANOVA), como método para realizar la comparación entre los resultados promedios del Grupo A y Grupo B del estudio, con respecto a la agregación plaquetaria inducida con ADP, Colágeno y Epinefrina; y los valores promedios entre el volumen de sangre perdida intraoperatoriamente.

Se estableció como diferencia estadísticamente significativa un valor $p < 0,05$.

La comparación entre el valor promedio de la agregación plaquetaria entre ambos grupos con ADP y Colágeno, no reflejó diferencia estadísticamente significativa. A diferencia de la comparación de la agregación plaquetaria con epinefrina entre ambos grupos que si expresó diferencia estadísticamente significativa.

La comparación entre el promedio de la pérdida sanguínea intraoperatoria entre el Grupo A y Grupo B, no presentó diferencia estadísticamente significativa.

V. DISCUSION

Comparando el Grupo A con respecto al Grupo B de nuestro estudio obtuvimos, que el Grupo A presentó un comportamiento hipoagregante con respecto al Grupo B, en la agregación plaquetaria con los tres agonistas utilizados (ADP, colágeno y epinefrina), siendo la agregación inducida por el ADP la que presentó una menor diferencia entre el valor promedio de cada grupo, y la agregación inducida por epinefrina la que presentó mayor diferencia. Es importante resaltar que la diferencia entre los valores promedios del grupo A y del grupo B no fue con rangos amplios, que indiquen una disminución notoria de la agregación plaquetaria en aquellos pacientes que se encontraban bajo tratamiento prolongado más de seis meses con ácido acetilsalicílico.

Una vez obtenido nuestro valor promedio con ADP del Grupo A (pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico), al compararlo con el valor promedio del Grupo B (control), podemos observar que este se ubico 4,6% menor, lo que indica que el grupo A presentó una disminución leve de la función plaquetaria con este agonista.

Si evaluamos nuestro promedio del Grupo A con el rango de normalidad para este agonista, establecido por el Laboratorio del Instituto de Hematología y Oncología (IHO) de la Universidad Central de Venezuela, éste promedio se encuentra dentro de los límites de normalidad estimados por el laboratorio, los cuales son entre 30-100% agregación plaquetaria.

Müller A. en el 2004 ⁽⁴⁰⁾, realizó una investigación en el postgrado de Cirugía Bucal de la Universidad Central de Venezuela, donde evaluó la función plaquetaria en pacientes con afecciones sistémicas en 4 grupos de pacientes (control, ácido acetilsalicílico, hepatopatías e insuficiencia renal), en el cual el grupo B de este estudio, estuvo constituido por 10 pacientes que se encontraban bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico prolongado por más de un mes. En la prueba de función plaquetaria con agregómetro, obtuvo un promedio de agregación plaquetaria con ADP del 40%, si lo comparamos con el valor obtenido en el Grupo A de nuestra investigación, existe una diferencia del 27%, reflejando una mayor agregación plaquetaria en nuestros pacientes.

Bernardi y cols. en el 2005 ⁽³⁹⁾, realizaron una investigación en Sao Paulo, donde midieron la agregación plaquetaria en 8

pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico de 100 mg diarios. En este trabajo la agregación con ADP se utilizó en igual concentración que en nuestra investigación, obteniendo como promedio para este agonista de un 49,75% de agregación plaquetaria. Si lo comparamos con el valor promedio de ADP de nuestro grupo A, podemos decir, que existió una diferencia porcentual del 18%, siendo nuestro valor mayor; lo que indica que nuestros pacientes presentaron una menor disminución de la función plaquetaria con el tratamiento con ácido acetilsalicílico, con respecto a los pacientes que constituyeron este estudio.

Dussailant y cols. en el 2005 ⁽⁴¹⁾, realizaron en Chile, un trabajo donde evaluaron la agregación plaquetaria en 76 pacientes que ingerían 100 mg/día de aspirina, en su prueba de agregación plaquetaria con ADP obtuvieron un valor promedio del 72,1%; siendo este promedio 5% mayor al obtenido por nosotros.

Podemos observar que nuestro valor promedio de ADP se encontró dentro de los límites de normalidad de la prueba según el laboratorio del IHO, pero al compararlo con los trabajos anteriormente mencionados, podemos decir, que nuestros pacientes presentaron una mayor función plaquetaria, con

respecto a los pacientes estudiados en las investigaciones de Bernardi y cols. y Müller, pero ligeramente menor en comparación con el estudio de Dussailant y cols.

El valor promedio de Epinefrina de nuestro grupo A (con ácido acetilsalicílico), fue menor en un 16% con respecto a nuestro grupo B (control).

Si lo comparamos con el rango de normalidad establecido por el IHO, el cual es entre 20 y 70% de agregación plaquetaria, nuestro promedio del Grupo A se ubicó dentro de los límites normales.

Bernardi y cols. ⁽³⁹⁾, obtuvieron un promedio de 45,75% para la agregación plaquetaria inducida por epinefrina, siendo este promedio un 15% mayor al obtenido por nosotros en el Grupo A con epinefrina, nuestros valores demostraron un comportamiento de menor agregación plaquetaria.

Müller ⁽⁴⁰⁾ en el Grupo B de su estudio obtuvo para la epinefrina un promedio de 23%, lo que nos indica al compararlo con el obtenido por nosotros, que este valor presentó un porcentaje menor en un 7% de agregación.

En cuanto a la epinefrina nuestro valor estuvo dentro de los límites normales del laboratorio del IHO, con respecto al estudio de Müller nuestros pacientes presentaron mayor agregación, y con respecto a Bernardi y cols menor agregación plaquetaria.

El valor promedio de Colágeno de nuestra investigación se encontró por debajo del rango de normalidad del IHO; el cual es entre 80-94% agregación plaquetaria.

El Grupo B (bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico) del estudio de Müller ⁽⁴⁰⁾ obtuvo un promedio para el Colágeno de 26%, nosotros presentamos un 34% más de agregación que este grupo en el Grupo A (bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico) de nuestro estudio, siendo una diferencia bastante significativa.

El promedio de Dussaillant y cols. ⁽⁴¹⁾, para este agonista fue de 77,4%, existiendo una diferencia con nuestro promedio del 17%. Es importante hacer notar que el valor de Dussaillant et al se ubica dentro de los límites de normalidad del IHO.

A pesar que nuestro valor se encontró por debajo de los límites de normalidad del IHO, en un 20%, fue superior al valor

obtenido por Müller, presentando con respecto a este estudio una diferencia notoria del 34%, contrario al estudio de Dussailant y cols, quienes presentaron un valor mayor al de nosotros en un 27%. Las diferencias mencionadas entre los diferentes estudios son bastante amplias en comparación con los otros agonistas. Es importante destacar que nuestro grupo B también presentó valores por debajo del valor mínimo de normalidad.

Al comparar nuestro Grupo A con el Grupo B del estudio de Müller ⁽⁴⁰⁾, cuyo trabajo se realizó con los mismos agonistas y ambos grupos de pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, presentamos diferencia entre los tres promedios, pero siendo mayor esta diferencia con respecto al ADP y Colágeno, y de menor diferencia con la epinefrina.

Este mismo autor, obtuvo valores promedio de agregación plaquetaria para el grupo control (pacientes sin ninguna alteración sistémica) ADP de 46%, Colágeno de 43% y Epinefrina de 45%; si comparamos estos resultados con los obtenidos en el grupo B de nuestro trabajo podemos decir que, nuestros pacientes presentaron mayor agregación plaquetaria promedio que los reportados por Müller, existiendo notable diferencia entre

los valores de ADP y colágeno, y similitud en el valor de la agregación plaquetaria con epinefrina, manteniéndose este mismo patrón en los pacientes con ácido acetilsalicílico.

Evaluando los resultados de la agregación en nuestra investigación podemos determinar que aproximadamente un 20% de nuestros pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, no presentan acción antiagregante plaquetaria posterior a la ingesta continua de bajas dosis de aspirina, este porcentaje es similar al mencionado por Alberts y cols en el 2004 ⁽¹⁸⁾, mientras que Dussailant y cols. en el 2005 ⁽⁴¹⁾ reportan un 11% de resistencia y Sassen en el 2005 ⁽¹²⁾ reporta un 5%, los cuales son menores al nuestro.

Según una publicación realizada por Altman y cols en el 2004 ⁽⁴²⁾, ellos explican que por acción sinérgica de diferentes agonistas a nivel de la lesión endotelial y la aspirina, la agregación plaquetaria *in vivo* podría ser normal en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con aspirina. Sin embargo, esta puede prevenir todavía la trombosis arterial a pesar de presentar valores de agregación plaquetaria normales.

Esto significa que la aspirina además de presentar efecto antiplaquetario, posee otras características farmacológicas que contribuyen a su capacidad antitrombótica, lo que denominan, efectos pleiotrópicos de la aspirina. Estos mecanismos podrían ser tan importantes como el efecto antiplaquetario. ⁽⁴²⁾

De igual forma, mencionan que la aspirina tiene capacidad de: disminuir los niveles de marcadores de la inflamación en modelos animales experimentales; inhibir la proliferación de células musculares lisas de las paredes arteriales y del factor β de crecimiento. *In Vitro*, puede disminuir la producción de trombina en el plasma rico en plaquetas activado por araquidonato de sodio, el cual es un agonista de la activación plaquetaria. ⁽⁴²⁾

Entre otros efectos de la aspirina: modulación de la trombólisis, aumento de la porosidad del gel de fibrina, efectos sobre la fluidez de la membrana, protege a la lipoproteína de baja densidad (LDL) de los cambios oxidativos, mejora la disfunción del endotelio en la arterosclerosis, produce acetilación de los receptores de plaquetas (glicoproteína IIb/IIIa). ⁽⁴²⁾

Luego de mencionar los mecanismos pleiotrópicos que presenta la aspirina, refieren que es simplista suponer que la supresión de la función plaquetaria es el único mecanismo preventivo de trombosis que posee la aspirina. ⁽⁴²⁾

También mencionan la falta de beneficio que algunos individuos pueden presentar ante el uso de aspirina, pero complementa diciendo que las drogas antiplaquetarias pueden ser eficaces en un individuo y no tener efecto en otro. ⁽⁴²⁾

Según Alberts y cols ⁽¹⁸⁾, mencionan que la resistencia a la aspirina puede ser causada por diversos factores, incluyendo pobre absorción de la droga, dosis inadecuada, factores genéticos e interacciones con otros medicamentos. Altman y cols ⁽⁴²⁾ y Schafer ⁽¹⁹⁾, complementan estas causas: hiperactividad de las plaquetas producidas por diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo, entre otros; y polimorfismos entre los que se mencionan polimorfismos de la glicoproteína IIb/IIIa, isoformas de la ciclooxigenasa, otros.

Las pruebas realizadas en nuestro estudio de hematología completa, recuento plaquetario y pruebas de coagulación (PT y PTT), en ambos grupos fueron analizadas y todos los valores se

encontraron dentro de los límites de normalidad, con lo cual podíamos asumir que en caso de producirse alguna hemorragia intra o postoperatoria, no existía ninguna alteración producida por estos valores, que pudiese relacionarse con la hemorragia, como presencia de trombocitopenia, valores prolongados de PT o PTT causados por patologías como enfermedades hepáticas o renales.

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos realizados en nuestro estudio solo nos limitamos a realizar exodoncias simples, en ambos grupos del estudio, Es importante resaltar que a nuestro Grupo A no se les suspendió en ningún momento el tratamiento con ácido acetilsalicílico, y el Grupo B nunca estuvo anteriormente con tratamiento antiplaquetario.

En el estudio de Müller ⁽⁴⁰⁾, su grupo control fue exactamente igual al de nosotros, es decir, que no estuvo en ningún momento bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, pero el grupo que se encontraba con aspirina, para el momento de realizar los exámenes de laboratorio no se les suspendió el tratamiento antiplaquetario, pero si se omitió 7 días previos a la realización del acto quirúrgico. En esta investigación no se

cuantificó el sangramiento intraoperatorio que presentaron estos pacientes.

En nuestra investigación solo realizamos como procedimientos de cirugía bucal exodoncias simples, tanto de dientes monoradiculares como de dientes multiradiculares.

Diferenciando con los trabajos realizados por Madam y cols en 2005 ⁽³⁰⁾, quienes realizaron procedimientos de cirugía menor como exodoncias simples, múltiples, odontectomías de terceros molares, alveoloplastias, cirugías de tejidos blandos y duros e implantes en pacientes bajo aspirina y un grupo que la suspendió una semana antes del procedimiento.

Gaspar y cols en 1999 ⁽⁴³⁾, realizaron exodoncias, cirugías periodontales en pacientes con aspirinas y un grupo que la suspendió 7 días antes de la cirugía.

Campbell y cols. en el 2004 ⁽²²⁾, realizaron exodoncias, alveoloplastias y cirugías de tejidos blandos igualmente en un grupo con aspirina y otro que la suspendió 7 días antes del acto quirúrgico.

Para evaluar el sangrado intraoperatorio en todos nuestros pacientes utilizamos como método la diferencia del peso de las gasas preoperatorias y postoperatorias, la diferencia resultante reflejó la pérdida de sangre intraoperatoria en mL. Esta metodología fue empleada por Campbell en el 2000 ⁽²⁴⁾ y en el 2004 ⁽²²⁾, donde estipularon que un gramo de sangre representa 1 mL de sangre perdida durante el procedimiento, lo que nos convierte directamente que la diferencia del peso de las gasas pre y postoperatorias representa el volumen de sangre que se perdió intraoperatoriamente.

Luego de obtener los resultados de la pérdida sanguínea intraoperatoria, entre ambos grupos, podemos observar que no hubo una marcada diferencia, que nos indique que el grupo con ácido acetilsalicílico presentó un sangrado mayor, es decir, que presentara una hemorragia fuera de lo normal.

Campbell y cols en el 2004 ⁽²²⁾, en su estudio obtuvieron que para el grupo experimental, el cual no suspendió el tratamiento con ácido acetilsalicílico conformado por un total de 27 pacientes, una diferencia promedio en el peso de las gasas pre y postoperatorias de 1,78 gr.; lo que es igual a 1,78 cc de sangre perdida intraoperatoriamente, y en su grupo control,

conformado por un total de 23 pacientes a los cuales se le suspendió la toma de la droga 10 días previos a la cirugía, obtuvo un promedio de 1,96 gr. Es importante notar que el grupo control el cual omitió la aspirina tuvo un sangramiento ligeramente mayor que el grupo con aspirina, el cual debería presentar una disminución en la función plaquetaria reflejada en un incremento del sangramiento.

Al comparar el grupo experimental de Campbell y cols ⁽²²⁾, con nuestro Grupo A (pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico), nuestro promedio presentó 0,22 cc de mayor sangramiento intraoperatorio.

Al comparar nuestro grupo B (control) con el grupo de Campbell y cols. ⁽²²⁾, que denominó control, y al cual se le omitió la aspirina; nuestro promedio de sangramiento intraoperatorio fue de 0,85 cc menos.

Aunque se presentaron diferencias entre los valores promedios del sangramiento intraoperatorio entre los grupos de nuestra investigación y el realizado por Campbell y cols. ⁽²²⁾, esta diferencia no es significativa.

En nuestro estudio solo reportamos una complicación hemorrágica de 20 pacientes intervenidos, la cual se presentó en un paciente del Grupo A durante una exodoncia simple; al igual que Madam y cols. ⁽³⁰⁾, quien reportó 1 solo paciente con complicación hemorrágica, de 51 pacientes intervenidos, pero en este caso se presentó durante la odontectomía de un tercer molar.

Ambos casos controlados con hemostáticos locales, específicamente en nuestro caso se realizó bajo compresión con gasas en el sitio de la hemorragia por 5 minutos, deteniéndose posterior a ello el sangrado. Gaspar y cols ⁽⁴³⁾ reportaron que el control de la hemorragia en su estudio no presentó problemas y Campbell y cols en el 2004 ⁽²²⁾, no reportaron ninguna complicación.

Al referirnos a complicaciones hemorrágicas postoperatorias, en nuestro estudio no se identificó ninguna.

Sin embargo, luego de haber obtenido valores de agregación plaquetaria menores en el grupo A (bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico) con respecto al grupo control, y un sangrado intraoperatorio con una diferencia poco significativa,

podemos decir, que el sangramiento intraoperatorio estuvo en relación a los valores de agregación.

En el Grupo A se presentó un valor de agregación menor que en el Grupo B, e intraoperatoriamente el Grupo A presentó mayor sangramiento con respecto al Grupo B.

VIII. CONCLUSIONES

1. El 80% de los pacientes que se encontraban bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico de 75 ó 100 mg/d, por más de 6 meses, presentaron una función plaquetaria disminuida.
2. El 20% de dichos pacientes, a pesar de estar tomando ácido acetilsalicílico, presentaron valores normales de función plaquetaria, lo que indica que estos pacientes son resistentes al medicamento, desde el punto de vista de la inhibición de la agregación plaquetaria.
3. El sangramiento intraoperatorio durante exodoncias simples entre los pacientes con aspirina y los controles no fue significativo, pero no se recomienda omitir el ácido acetilsalicílico en pacientes con riesgo trombótico porque se conoce que existen otros efectos del ácido acetilsalicílico sobre la hemostasia.
4. Se debe realizar de una evaluación hematológica preoperatoria, que contenga función plaquetaria, para

determinar el grado de hemostasia que presentará este paciente durante el acto quirúrgico.

5. El sangramiento intraoperatorio durante procedimientos de exodoncias simples, que presentaron los pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, fue mayor que los pacientes controles pero controlable a través de métodos hemostáticos locales ya que no se produce de manera excesiva.
6. El sangramiento intraoperatorio de los pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, puede relacionarse con la disminución de la función plaquetaria evaluada de manera preoperatoria.
7. Debido al incremento del sangramiento que se presenta en los pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico durante los procedimientos de exodoncias simples, es importante considerar el uso de hemostáticos locales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pérez Requejo, J. L., Pérez- García, M. Pérez- García, M.
Hemostasia: Endotelio Vascular. En: Hematología, 3ª Edición, Tomo II, Capítulo 38 y 43, Editorial Disinlimed C.A., Caracas, 1995.
2. Handin, R. Hemorragia y Trombosis. En Harrison Principios de Medicina Interna, Vol. 1, Cap. 62 y 287, 12ª Edición. México, 1991.
3. Aritz- Castro, R. Plaquetas, Fisiología y Fisiopatología. En: Hematología, 3ª Edición, Tomo II, Capítulo 39, Editorial Disinlimed C.A., Caracas, 1995.
4. Ganong, W. Líquidos Corporales Circulantes. Fisiología Médica. Ed. Manual Moderno, 18º Edición, México, 2002.
5. Cotran, Kumar y Collins. Robbins Patología Estructural y Funcional. Editorial McGraw-Hill. 6ª Edición. Madrid, 1999
6. Velasco, A., Lorenzo, P., Serrano, J., Andres-Trelles, F.
Farmacología de la Coagulación Sanguínea. Farmacología Velásquez. Ed. Interamericana McGraw-Hill, 16º Edición, Madrid 1993.

7. Patrono, C. Aspirin as an antiplatelet drug. NEJM 1994, 330 (18): 1287-1294.
8. Benito, M., Benito, M., Moron, A., Bernardoni, C. Et al. Manejo Odontológico de pacientes con enfermedades hemorrágicas y terapia anticoagulante Revisión bibliográfica. Acta Odontológica Venezolana. 2003, Vol. 42 N° 2.
9. Bernardi, P., Moreira, H. Análise dos tracados de ondas da agregacao plaquetária em pacientes com doenças cardiovasculares em uso do ácido acetil salicílico comparados a doadores de sangue. Rev bras Hematol hemoter 2004, 26 (4): 239.244.
10. Bates, E., Lau, W. Controversies in antiplatelet therapy for patients with cardiovascular disease. Circulation 2005, 111: 267-271.
11. Insel, P. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos. En Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Vol. I, Cap. 27, 9º Edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México 1996.

12. Saseen, J. ASHP therapeutic position statement on the daily use of aspirin for preventing cardiovascular events. ASHP 2005 62(13):1398-405.
13. Patrono, C., Collier, B., Dalen, J. et al Platelet- Active drugs The relationships among dose, effectiveness and side effects. Chest 2001, 119: 39-63.
14. Undas, A., Brummel, K., Musial, J. Et al. Blood coagulation at the site of microvascular injury: effects of low-dose aspirin. Blood 2001, 98 (8): 2423-2431.
15. Catella-Lawson, F., Reilly, M., Kapoor, S. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the platelet effects of aspirin. NEJM 2001, 345 (25):1809-1817.
16. Harrington, R., Hodgson, P., Larsen, R. Antiplatelet therapy. Circulation 2003, 108: 45.
17. Gregg, D., Goldschmidt-Clermont, P. Platelets and cardiovascular disease. Circulation 2003, 108: 88.

18. Alberts, M., Bergman, D., Molner, E. et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004, 35: 175.
19. Schafer, A. Genetic and Acquired determinants of individual variability of response to antiplatelet drugs. *Circulation* 2003, 108:910.
20. Hupp, J. Preoperative Health Status Evaluation. En *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery de Peterson*, Cap. 1, 4^o Edición, Ed. Mosby, USA, 2003.
21. Scully, C., Wolff, A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endod* 2002, 94 (1): 57-64.
22. Campbell, J.H, Partdrige, C.G. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery. *J Oral and Maxillofac Surg* 2004, 62 (8).
23. Souto, J.C., Oliver, A., Zuazu-jausoro, I., et al. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996, 54: 27-32.

24. Campbell, J.H., Alvarado, F., Murray, R.A. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? J Oral Maxillofac Surg 2000, 58: 131-135.
25. Levesque. Anti-agregants plaquettaires et anti-vitamine K en Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-facile 2003, 104 (2): 80-90.
26. Little, J.W., Miller, C.S., Henry, R.G. Antihrombotic agents:implications in dentistry. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endod 2002, 93 (5): 544-51
27. Kwon, P. Laskin, D. Manual clínico de cirugía oral y maxilofacial. Cap. 11, 3º Edición, Editorial Amolca. México 2003.
28. Castellanos, J.L. Díaz Guzmán, L. Gay, O. Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 2º Edición. Ed. Manual moderno. Cap. 13. México 2002.

29. Little, J. Falace, D. Miller, C. Rhodus, N. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. 5^o Edición. Ed. Harcourt Brace, Cap. 23, Madrid 1998.
30. Madan, G., Madan, S., Madan, G., Madan, A. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy : a study of 51 patients. J Oral Maxillofac Surg 2005, 63:1262-1265.
31. Instrucciones del fabricante de los Agentes para la agregación plaquetaria (ADP, Colágeno y Epinefrina) del Sistema de agregación plaquetaria Helena de Helena Laboratories.
32. Guyton & Hall. Tratado de Fisiología Médica. 10^o Edición. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. España, 2001. Cap.
33. Tovar de Roura, E. Fisiopatología de los granulocitos. En: Hematología, 3^a Edición, Tomo I, Capítulo 18, Editorial Disinlimed C.A., Caracas, 1995.
34. Pérez- García, M. Pérez Requejo, JL. Anemia. En:Hematología, 3^a Edición, Tomo I, Capítulo 2, Editorial Disinlimed C.A., Caracas, 1995.

35. Ewald, G. Manual de Terapéutica Médica. 9º Edición. Editorial Masson. España 1996. Cáp. 17.
36. Burger, W. Chemnitius, JM. Kneissl, G. Rucker, G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks alter its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis. J Intern Med. 2005, 257 (5): 399-414.
37. Jeske, A. Suchko, A. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. J Am Dent Assoc. 2003, 134 (11): 1492-7.
38. Ardekian, L. Gaspar, R. Peled, M. Brener, B. Laufer, D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? J Am Dent Assoc. 2000, 131(10):1398,1401-2.
39. Bernardi, P., Moreira, H. Perfil agregante em cardíacos em uso do ácido acetil salicílico. RBAC 2005 Vol 37(1): 31-34.
40. Müller, A. Función plaquetaria en pacientes con afecciones sistémicas que serán sometidos a procedimientos de cirugía bucal. Caracas 2004.

41. Dussaillant, 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 nº 4.
42. Altman, R; González, C. ¿Resistencia a la aspirina? La actividad pleiotrópica de la aspirina y su capacidad antitrombótica. Hemos 2004; 4 (1): 10-18.
43. Gaspar, R. Ardekian, L. Brenner, B. Peled, M. Laufer, D. Ambulatory oral procedures in patients on low-dose aspirin. Harefuah. 1999, 15; 136(2):108-10,175.