



Universidad de Valparaíso
Facultad de Odontología
Escuela de Odontología
Cátedra de Cirugía Oral
y Maxilofacial.

Análisis de Riesgo Hemorrágico en Pacientes Bajo Tratamiento con Aspirina Sometidos a Cirugía Bucal Menor

Requisito para optar
al Título de Cirujano Dentista.

**Integrantes: Alejandro Araya S.
Luz María Sernuda A.
Docente Guía: Dr. Alex Pillard.
Docente Colaborador: Dra. Solange Baeza.**

2007

Gracias a Dios, por darme la oportunidad de ayudar a los demás.

A mi madre Rossanna, por darme la vida y los valores que rigen mi personalidad hoy.

A mi padre Alejandro, por darme el raciocinio, la humildad y el espíritu de superación.

A mis hermanas, Tamara y Sandra por comprenderme y brindarme su aprobación.

A mi abuela Eliana, por darme el coraje y acojo mi primer año en Chile.

A toda mi Familia, hoy soy todo lo que ustedes sembraron.

A Luz María que siempre con amor ha apoyado todas mis travesías y las ha hecho nuestras.

Al Dr .Alex Pillard y Dr. Joaquín Jaramillo por su vocación,
por ser fuente inspiradora de esta Investigación,
por transmitirme la Disciplina, Admiración y gusto por la Cirugía.

Alejandro.

Gracias a mis papás, Betty y Sanoni por darme la vida y entregarme sus vidas ,
gracias por apoyarme, protegerme, formarme, quererme, darme
los principios que hoy me rigen y acompañarme en cada sueño. Los quiero mucho.

A Dante por alegrar mi vida y apoyarme cada vez que lo he necesitado.

A mi Nona, sé que estuviste orgullosa de mi durante todos estos años, ojalá estuvieras aquí.

A la Yaya, Moncho y José por acogerme y darme su cariño y ayuda incondicionalmente.

A mi Negrito por estar conmigo en todo momento, darme perseverancia y ayudarme a soñar.

Al Dr.Badillo por todas sus enseñanzas , su amistad y su apoyo constante en mi vocación.

A todos mis amigos con los que crecí y a todos aquellos con los que me formé.

Y por supuesto, gracias a Dios por todo este viaje y por todas las personas en él.

Luz María

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alex Pillard por acceder a ser nuestro docente guía en este desafío que le presentamos.

A la Dra. Solange Baeza por ayudarnos en esta travesía y darnos su entera disposición.

AL Dr. y amigo Cristian Barraza, por permitirnos hacer investigación en el Consultorio de Ventana.

A la Dra. Alejandra García y a la Dra. Viviana Munte quienes permitieron que pudiésemos atender y estudiar en el Consultorio de Esperanza a pacientes con ingesta de aspirina.

Al Dr. Oscar Badillo quien nos ayudó incondicionalmente en la realización de nuestro estudio en el Hospital Carlos Van Büren de Valparaíso.

Al personal del Hospital Carlos Van Büren, en especial a la enfermera encargada del policlínico de Cardiología “Sra. Magie”, A Helena, Leonor y Leticia, del Servicio de Maxilofacial por su buena disposición con nosotros en la realización de ésta investigación.

Al Dr. Alfredo Cueto y Dr. Sergio Uribe por responder nuestras inquietudes metodológicas y Estadísticas.

A todos los que realmente se comprometen con la investigación en la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso.

Índice

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO TEÓRICO	
2.1	CONCEPTOS BÁSICOS	2- 7
2.1.1	Metabolitos del ácido araquidónico	
2.1.2	Hemostasia	
2.1.3	Mecanismo de acción de las plaquetas y cascada de la coagulación	
2.1.4	Fármacos Antiplaquetarios	
2.2	ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	7- 13
2.2.1	Mecanismo de acción	
2.2.2	Aspirina y su efecto antiplaquetario	
2.2.3	Farmacología y Farmacocinética	
2.2.4	Usos Clínicos	
2.2.5	Dosis óptima de aspirina	
2.2.6	Efectos adversos	
2.3	EXÁMENES DE SANGRE	13- 16
2.3.1	Tiempo Parcial de Tromboplastina	
2.3.2	Tiempo de Protrombina	
2.3.3	Tiempo de Sangría	
2.3.4	Drogas que pueden alterar los resultados	
3	HIPÓTESIS	17
4	OBJETIVOS	18
4.1	Objetivo General	
4.2	Objetivos Específicos	
5	MATERIALES Y MÉTODO	19- 32
5.1	Diseño del Estudio	
5.2	Tamaño de la muestra	
5.3	Criterios de inclusión	
5.4	Criterios de Exclusión	
5.5	Investigación propiamente tal	
5.6	Recolección de Datos	

5.7	Variables	
5.8	Calibración del Instrumento de Medición	
6	RESULTADOS	33- 53
6.1	Distribución de la Muestra	
6.2	Análisis de Datos del Estudio e Interpretación.	
6.3	Odds Ratio	
7	DISCUSIONES	54- 56
8	CONCLUSIONES	57- 58
9	SUGERENCIAS	59
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60-62
11	RESUMEN	63

ANEXOS

Introducción

En Chile una de las causas de muerte que más afecta a la población son los infartos al miocardio. Además hay un porcentaje importante de pacientes que han padecido de accidentes vasculares encefálico y eventos tromboembólicos. Es por esto que el cuerpo médico, dentro de las medidas para prevenir éstas enfermedades, recomienda la toma de una aspirina diaria en pacientes con riesgo de sufrir algunos de los cuadros anteriormente mencionados.

La aspirina ha sido indicada en gran frecuencia gracias a ser un excelente fármaco antiagregante plaquetario, como ha sido comprobado hace más de 50 años, además de ser de fácil acceso para la población. Es así como un gran porcentaje de la población mayor de 50 años toma aspirina tanto por indicación médica como por automedicación.

El cirujano dentista se ve enfrentado a tratar por diversas razones a éste tipo de pacientes, por lo que debe tener los conocimientos adecuados para decidir cuando puede actuar y cuando derivar. A pesar que la evidencia muestra que se pueden realizar cirugías en pacientes que toman una dosis diaria de aspirina sin que ésta sea interrumpida, actualmente la mayoría de los profesionales optan, antes de un procedimiento quirúrgico, por derivar el paciente al médico tratante, para que éste último sea quien decida si la suspensión del fármaco es necesario. Esto conlleva un gran riesgo para el paciente de desarrollar un evento tromboembólico o accidente cardiovascular. (Gautam, et al.; 2005) Sin mencionar que esto ocasiona demoras en el tratamiento odontológico del paciente además de resultar innecesario en muchos casos.

Esta investigación tiene como objetivo llenar el vacío que hay con respecto al manejo de pacientes bajo tratamiento diario con aspirina y sometidos a cirugía oral menor, y ser capaces de establecer un protocolo de tratamiento en ellos.

Marco Teórico

Los pacientes con tratamiento de aspirina tienen su proceso de agregación plaquetaria alterado por lo que pudieran tener más riesgo de padecer hemorragias. Para entender las aristas de este problema es necesario revisar a fondo las reacciones bioquímicas que hacen posible el mecanismo de hemostasia y así mismo debemos revisar la intervención de la aspirina en este proceso. Por esto concebimos que el primer tema que debemos tratar es la degradación del ácido araquidónico, pilar angular de los procesos de síntesis de metabolitos que regularán: la agregación plaquetaria, la vasodilatación, vasoconstricción, mediadores químicos leucocitarios, etc.

Metabolitos del ácido araquidónico

El ácido araquidónico se origina a partir del ácido linoleico por medio de una enzima fosfolipasa A2. Por lo general, el araquidonato es derivado de la posición dos de los fosfolípidos de la membrana plasmática como resultado de la actividad de la fosfolipasa A2. Constituye el sustrato para la síntesis de los compuestos Prostaglandinas (PG2), Tromboxanos (TX2), Leucotrienos (LT4) y Lipoxinas (LX4). Las vías metabólicas de estos compuestos son divergentes y existe competencia por el sustrato araquidonato entre la síntesis de la serie PG2 y TX2 (Prostanoides), y la síntesis de LT4 y LX4. Estas dos vías se conocen respectivamente, como las vías de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa. (Mayes, 2001)

Una ciclooxigenasa de los ácidos grasos transforma rápidamente el ácido araquidónico en el endoperóxido prostaglandina (PGG2), que a su vez es convertida enzimáticamente en PGH2. En esta conversión se genera un radical libre de oxígeno. Entonces, la PGH2 es convertida enzimáticamente en tres productos: 1.- Tromboxano A2 (TXA2), que se encuentra en las plaquetas y otras células, un potente agregante plaquetario de vida corta (período de semi desintegración de segundos) y vasoconstrictor, 2.- Prostaciclina (PGI2), que se encuentra predominantemente en la pared vascular y es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y vasodilatador, 3.- En muchas localizaciones, las prostaglandinas más estables PGE2, PGF2alfa y PGD2, que ejercen diversas acciones sobre el tono y la permeabilidad vascular. En cada uno de estos pasos interviene enzimas específicas (por ej; la tromboxano-sintetasa, la prostaciclín-sintetasa), presentes en las células diana.

Por otra parte, la vía de la lipooxigenasa produce los leucotrienos que son una familia de trienos conjugados formados, a partir, de los ácidos eicosaenoicos, en los leucocitos, células de los mastocitomas, plaquetas y macrófagos. Esto es respuesta a estímulos inmunológicos y no inmunológicos. (Robbins, 2005)

Hemostasia

Necesitamos entender desde una visión general como se van desencadenando las distintas etapas y por las diversas vías que toma el organismo para llegar a un equilibrio, y así darnos cuentas las consecuencias que conlleva la alteración de alguna de ellas.

Los sistemas fisiológicos que regulan la fluidez de la sangre son complejos y precisos. Ésta debe mantenerse fluida dentro de los vasos y aún así coagular con rapidez cuando se producen daños en las paredes vasculares. Todos estos intrincados procesos tienden a impedir el escape de sangre desde el interior de los vasos que han sido diseñados por diversos motivos, son a través de aquellos mecanismos que se conduce a la hemostasis.

El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. Esta se consigue mediante diversos mecanismos:

- 1) Constricción Vasular
- 2) Formación del tapón Plaquetario
- 3) Formación de un Coágulo
- 4) Organización Fibrosa o Disolución de Coágulo Sanguíneo

- 1) Constricción Vasular.

Inmediatamente después de la lesión de un vaso, el traumatismo de su pared provoca su contracción y reduce instantáneamente el flujo de sangre procedente del vaso roto. La contracción es el resultado de reflejos nerviosos de un espasmo miógeno local y de factores humorales locales tanto de los tejidos como de las plaquetas. En los vasos de menor calibre, las plaquetas se ocupan de la mayor parte de la vaso constricción al liberar el vasoconstrictor Tromboxano A₂.

- 2) Formación del Tapón Plaquetario

Si la hendidura del vaso sanguíneo es muy pequeña se suele sellar con un tapón plaquetario en lugar de un coágulo de sangre. Para esto resulta vital explicar la naturaleza de las plaquetas.

Las plaquetas también llamadas trombocitos son discos redondos u ovales de 1 a 4 Micrómetros de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de los megacariocitos los que se fragmentan y forman diminutas plaquetas en la misma médula o poco después de entrar en la sangre. La concentración normal de plaquetas en la sangre oscila entre 150.000 y 300.000 por microlitro. Las plaquetas no tienen núcleo ni se reproducen. Su citoplasma contiene factores activos como:

Moléculas de actina y miosina, Restos de Retículo Endoplasmático y del aparato de Golgi, Mitocondrias y sistemas enzimáticos capaces de formar ADP, sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas, una proteína llamada factor estabilizador de la fibrina y un factor de crecimiento que determina la multiplicación y crecimiento de las células endoteliales vasculares, la células musculares vasculares lisas y los fibroblastos.

La membrana celular cuenta su superficie con una cubierta de glucoproteínas que evita su adherencia al endotelio normal, pero no a las áreas lesionadas especialmente a las células endoteliales lesionadas, e incluso en mayor medida a cualquier colágeno

expuesto de la profundidad de la pared vascular. Además la membrana de la plaquetas contiene grandes cantidades de fosfolípidos.

Mecanismos de acción de las Plaquetas y Cascada de la Coagulación

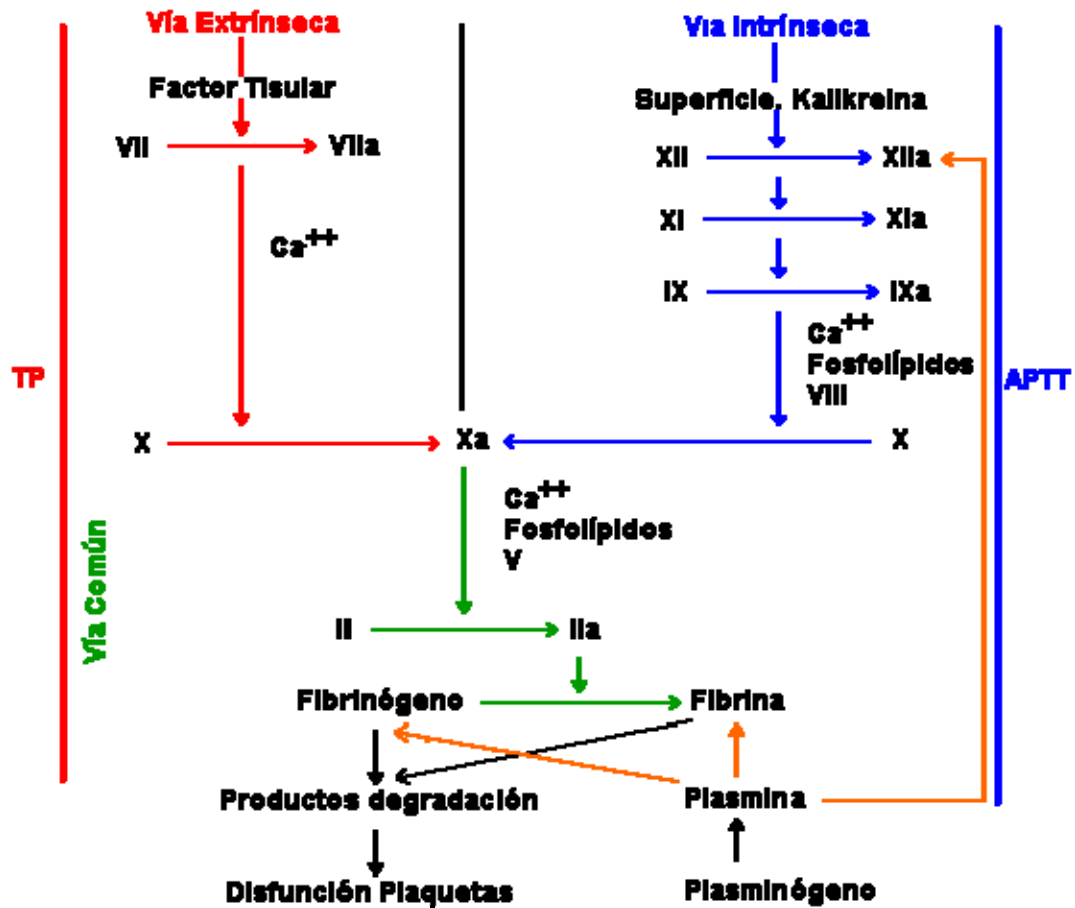


Fig 1: Esquema explicativo de la fisiología de la coagulación.

Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular dañada, como las fibras de colágeno de la pared vascular se empiezan a hinchar, adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos radiantes, sus proteínas contráctiles se contraen poderosamente y liberan los gránulos con múltiples factores activos; se tornan muy pegajosas y se adhieren al colágeno de los tejidos y a una proteína denominada factor de Von Willebrand; secretan grandes cantidades de ADP y sus enzimas forman Tromboxano A₂. el ADP y el Tromboxano actúan a su vez, sobre las plaquetas cercanas para activarlas, y la adhesividad de éstas nuevas plaquetas facilita sus adherencia a las plaquetas activadas originalmente formando así un tapón plaquetario.

3) Coagulación de la Sangre en el Vaso Roto

Depende del equilibrio entre unas sustancias llamadas procoagulantes y las anticoagulantes. En el torrente sanguíneo normalmente predominan los anticoagulantes. El mecanismo de coagulación tiene lugar en tres etapas esenciales: Formación del activador de la protrombina, conversión de protrombina en trombina y conversión de fibrinógeno en fibrina.

A) Formación del Activador de la Protrombina: Se considera que se forma por dos vías, la vía extrínseca que comienza con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos adyacentes y la vía intrínseca que se inicia en la propia sangre.

- Vía Extrínseca:
 - El tejido lesionado libera un complejo de varios factores llamado factor tisular o tromboplastina tisular constituido por fosfolípidos de las membranas titulares y un complejo lipoproteico.
 - El Complejo Lipoproteico se une con el factor VII de la coagulación y, en presencia de iones de Ca^{++} actúa enzimáticamente sobre el factor X para dar el factor X activado (Xa).
 - El Xa se combina de inmediato con los fosfolípidos titulares que integran el factor tisular o con los fosfolípidos adicionales liberados de las plaquetas así como con el factor V para dar el complejo activador de la protrombina.
 - Vía Intrínseca:
 - El traumatismo sanguíneo produce la activación del factor XII y la liberación de fosfolípidos plaquetarios. Cuando se afecta el factor XII, como ocurre al entrar en contacto con el colágeno adquiere una nueva configuración molecular que lo convierte en una enzima proteolítica llamada factor XII activado (XIIa) al mismo tiempo se liberan fosfolípidos plaquetarios que contienen la lipoproteína llamada factor plaquetario III.
 - El factor XIIa actúan enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo. Esta reacción precisa de cininógeno HMW y se acelera por la precalicreína.
 - El factor XIa actúan entonces sobre el factor IX de forma enzimática para activarlo.
 - El factor IXa, junto al factor VIIIa y con los fosfolípidos plaquetarios y el factor III de las plaquetas lesionadas activa el factor X.
 - El factor Xa se combina con el factor V y los fosfolípidos plaquetarios o titulares para formar el complejo activador de la protrombina. Este último coincide con el último paso de la vía extrínseca.

Una diferencia muy importante entre ambas vías radica en que la vía intrínseca puede resultar explosiva, una vez iniciada su velocidad, queda limitada solo por la cantidad de factor tisular liberado por los tejidos lesionados y por la concentración de factores X, VII y V en la sangre. Tras un traumatismo tisular intenso, la coagulación se produce en tan solo 15 segundos. La vía intrínseca es mucho más lenta y necesita por lo general de uno a seis minutos para la coagulación.

B) Conversión de Protrombina en Trombina

Dentro del complejo final activador de la protrombina, el factor Xa es la proteasa verdadera que escinde la protrombina en trombina, el factor Va acelera enormemente esta actividad proteasa, y los fosfolípidos plaquetarios actúan como un vehículo que acelera aún más el proceso.

C) Conversión de Fibrinógeno en Fibrina.

La trombina produce la polimerización de las moléculas de fibrinógeno en fibras de fibrina en otros 10 a 15 seg. Así pues, el factor limitador de la coagulación sanguínea suele residir en la formación del activador de la protrombina y no en las reacciones posteriores.

4) Organización Fibrosa o Disolución de Coágulo Sanguíneo

Una vez formado el coágulo sanguíneo puede seguir uno de estos dos caminos:

- A) Es invadido por fibroblastos que posteriormente sintetizan tejido conjuntivo por todo el coágulo. Este proceso es desencadenado, al menos en parte, por el factor de crecimiento secretado por las plaquetas. Esto continúa hasta la organización completa del coágulo en tejido fibroso en una a dos semanas.
- B) Se disuelve. Los tejidos lesionados y el endotelio vascular liberan muy lentamente un poderoso activador llamado activador del plasminógeno tisular que, alrededor de un día después y una vez que el coágulo ha detenido la hemorragia, convierte finalmente el plasminógeno en plasmita que, a su vez, elimina el coágulo restante. (Guyton, 2000)

Fármacos Antiplaquetarios

La trombosis y las complicaciones consecuentes a los embolismos pueden resultar como importantes causas de enfermedades o incluso la muerte. La trombosis tiene una gran importancia en términos de morbilidad y mortalidad, más que cualquier otro desorden hemorrágico. Para la prevención y/o tratamientos de estos cuadros se utilizan tanto agentes antiplaquetarios como anticoagulantes. Entre éstos últimos podemos destacar a la heparina y a la warfarina. La primera ejerce su acción anticoagulante al acelerar la actividad de la antitrombina III. La warfarina interfiere con la acción de la vitamina K, un cofactor esencial para la conversión de proteínas precursoras en los factores de coagulación activados II, VII, IX y X. (Beirne y Koehler, 1996 ; Little , 2002)

Por su parte los agentes antiplaquetarios de una u otra forma traen como consecuencia la inhibición de la capacidad de las plaquetas de formar el tapón plaquetario, siendo en el caso de la aspirina, el único de acción irreversible.

Ahora nos referiremos más específicamente a estos últimos fármacos, los antiplaquetarios, ya que la aspirina pertenece a esta familia.

El tratamiento antiplaquetario disminuye 15% la mortalidad global por enfermedades vasculares, y el 30% de los trastornos vasculares no mortales.

Tienopiridinas

La ticlopidina y el clopidogrel están relacionados estructuralmente con las tienopiridinas tienen propiedades inhibitorias plaquetarias, ambas inhiben selectivamente la agregación plaquetaria inducida por ADP sin efectos directos en el metabolismo del ácido araquidónico. Aunque también pueden inhibir la agregación plaquetaria inducida por colágeno y trombina, este efecto inhibitorio es suprimido al aumentar la concentración del agonista. (Patrono, 2004)

La ticlopidina es más eficaz que la aspirina para disminuir los episodios vasculares en muchas situaciones, pero el entusiasmo por su uso fue atemperado por la aparición de efectos tóxicos en el sistema hematológico, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP). El clopidogrel se absorbe de manera rápida, se metaboliza en alto grado e inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, en una forma que depende de la dosis, y se puede detectar la inhibición 2 Hrs después de la ingestión de 400 mg. La vida media plasmática del metabolito principal, se acerca a 8 Hrs. Con dosis diarias repetidas de 50 a 100 mg, se advierte al segundo día de tratamiento un 25 a 30 % de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP, y se identifica un 50 a 60 % de inhibición en estado de equilibrio dinámico basal después de cuatro a siete días. La función plaquetaria se normaliza unos siete días después de administrar la última dosis de clopidogrel. El ensayo CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) demostró una disminución pequeña del número de episodios isquémicos en pacientes con accidentes cerebrovasculares o infarto de miocardio recientes y en individuos con arteriopatía periférica sintomática asignados en forma aleatoria para recibir 75 mg/día de clopidogrel, en comparación con aspirina (5,32% en comparación con 5,83%). Gran parte de la diferencia en cuanto a la eficacia se observó en los pacientes incorporados al estudio arteriopatía periférica sintomática, con una disminución del 23,8% en el riesgo relativo. En otra investigación se demostró la ventaja del tratamiento previo con clopidogrel más aspirina, seguido de la administración a largo plazo, en comparación con aspirina sola en pacientes con síndromes coronarios agudos. (Deitcher, 2005) El clopidogrel rara vez desencadena púrpura trombocitopénica trombótica. Por otra parte, este fármaco puede producir con frecuencia diarrea y rash cutáneo. En conclusión, se necesitan más estudios que evalúen la eficacia y seguridad del clopidogrel. (Patrono, 2004)

Antagonistas de GpIIb/IIIa

Los inhibidores de...la integrina alfa IIb, beta-3 constituye una molécula de adhesión específica de las plaquetas que se une primariamente al fibrinógeno y, en menor cuantía, al factor Von Willebrand. El enlace con el fibrinógeno para las plaquetas activadas constituye un paso esencial en el proceso de la agregación plaquetaria que en última instancia conduce a la formación del trombo. La inhibición es irreversible mediante la prevención del enlace del fibrinógeno con este grupo de plaquetas activadas. Se une a la integrina vía una secuencia peptídica arginina-glicina-aspartato, previniendo la unión del fibrinógeno y el factor de Von Willebrand mediante la misma secuencia peptídica. El sangrado constituye el evento adverso más común. El más serio es la hemorragia intracraneana, taponamiento cardíaco o un descenso en la hemoglobina mayor de 5 g/dL. Otros efectos adversos incluyen el edema, dolor pélvico, hipotensión (reacción vasovagal), bradicardia sinusal, mareos, y diaforesis. También se ha

reportado la disección de la arteria coronaria. En raras ocasiones ha ocurrido náuseas/vómitos, cefalea y fiebre. (Ditcher, S, 2005 ; Hupp,J, 2003)

Ácido Acetil Salicílico

Los salicilatos, en forma de corteza de sauce, fueron usados como analgésicos durante el tiempo de Hipócrates (Awtry y Loscalzo, 2000). El sauce crece en pantanos y zonas húmedas, donde abundan las fiebres. El ingrediente activo de la corteza del sauce es un glucósido amargo llamado salicina. En 1820 Leroux aisló por primera vez la salicina. En la hidrólisis, la salicina genera glucosa y alcohol salicílico, el cual puede transformarse en ácido salicílico *in vivo* o por manipulación química. En 1874, en Alemania, Kolbe lo sintetizó por primera vez. En 1899 el químico Felix Hoffman, al servicio de Bayer, le agregó el grupo acetil al ácido salicílico el cual demostró ser analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Se introdujo como un nuevo medicamento llamado aspirina. Su nombre proviene del término *Spiraea*, especie vegetal, de la cual alguna vez se preparó el ácido salicílico. (Kraser y Alduncin, 2005) El ácido acetilsalicílico (ASA) destaca como un medicamento que se ha venido usando desde hace más de un siglo y es él o sus derivados uno de los fármacos más usados en el mundo entero.(Mendoza, et al.; 2004)

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción más característico de este fármaco se relaciona con su capacidad de interferir con la biosíntesis de prostanooides cíclicos como tromboxano A₂ (TXA₂), prostaciclina y otras prostaglandinas. Estos prostanooides son generados por una oxidación catalizada enzimáticamente del ácido araquidónico, el cual es derivado desde la membrana fosfolipídica. La fosfolipasa A₂ convierte a los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico, el cual posteriormente es transformado, por la prostaglandina, de endoperóxido sintetasa o ciclooxigenasa de ácidos grasos, en productos intermediarios inestables llamados prostanooides (PGG₂ y PGH₂). (Awtry y Loscalzo, 2000) La PGH₂ es el precursor inmediato del PGD₂, PGE₂, PGF₂alfa, PGI₂ y del tromboxano (TX). (Patrono, et al., 2004)

Existen dos isoformas de ciclooxigenasa, llamadas ciclooxigenasa 1 (COX1) y ciclooxigenasa 2 (COX 2). Tanto la COX 1 como la COX 2 son homodímeros. Cada dímero contiene tres unidades de unión independientes: un dominio como factor de crecimiento epidermal, un dominio de unión de membrana, y un dominio enzimático. En este último, está el sitio catalizador de la peroxidasa y en otro sitio separado, pero adyacente, uno para la actividad de la COX, como en una punta de flecha, un canal hidrofóbico. Hay un número importante de diferencias entre la COX1 y la COX 2., algunas las cuales contribuyen a una variabilidad de selección inhibitoria. (Patrono, et al., 2004). La primera es una isoforma que se expresa de manera constitutiva en el retículo endoplasmático de la mayor parte de las células, incluidas las plaquetas, los vasos sanguíneos, el estómago y los riñones. Además sintetiza prostaglandinas homeostáticas, responsables del buen funcionamiento celular en diversos órganos, como el cerebro, protege la mucosa gástrica, mantiene el flujo sanguíneo renal y regula la activación y agregación plaquetaria. La COX 2 es rápidamente inducida por citocinas, otros mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, lo cual resulta en la producción de prostaglandinas que contribuyen a la respuesta inflamatoria y al dolor. (Kraser y Alduncin, 2005).

la COX por la aspirina está relacionado con el bloqueo del canal de la COX. En la COX 1, la aspirina acetila la serina 530, de modo que impide que el ácido araquidónico se ligue al sitio activo de la enzima, impidiendo la formación de prostaglandinas y tromboxanos. En el caso de la COX 2 la aspirina acetila una serina homóloga en posición 516. (Patrono, et al., 2004).

La aspirina tiene una vida media corta (15 a 20 minutos) en la circulación humana y su unión es aproximadamente de 50 a 100 veces más potente en inhibir la COX1 plaquetaria que la COX 2 monocitaria, puesto que las plaquetas son especialmente sensibles a la inactivación de la ciclooxigenasa mediada por la aspirina, ya que poseen escasa o nula habilidad para la biosíntesis de proteínas, no siendo capaces de regenerar la ciclooxigenasa. (Krazer y Alduncin, 2005). Más encima, ya que la aspirina probablemente también inactiva la COX1 en megacariocitos relativamente maduros y además que sólo el 10% del total de plaquetas es repuesta cada día, una sola dosis de aspirina puede virtualmente mantener una completa inhibición de la producción de TXA2 plaquetario. En contraste, la inhibición de la COX 2 es dependiente de procesos fisiopatológicos requiriendo dosis más altas de aspirina y de intervalos mucho más cortos ya que las células nucleadas rápidamente resintetizan la enzima (Patrono, et al., 2004), en cambio una sola dosis de 40 mg inhibirá a la ciclooxigenasa plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta (8 a 11 días).

Aspirina y su efecto antiplaquetario

La producción plaquetaria de tromboxanos en respuesta a una variedad de estímulos (colágena, trombina y ADP) resulta en la amplificación de la respuesta de agregación plaquetaria y en vasoconstricción. En contraste, la producción de prostaciclina (PGI₂) por el endotelio vascular resulta en la inhibición de la agregación plaquetaria y en vasodilatación. Los datos disponibles sugieren que los efectos protrombóticos de la inhibición de la prostaciclina no son clínicamente relevantes y que, además, el efecto antitrombótico de la inhibición del tromboxano es el predominante (puesto que la inhibición de la ciclooxigenasa en las plaquetas es irreversible). Este efecto se asocia con el aumento del tiempo de sangría y de la inhibición de la agregación plaquetaria TXA₂ dependiente.

Farmacología y Farmacocinética

La aspirina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal superior y resulta en una inhibición de la función plaquetaria en 60 minutos. Este efecto ocurre incluso antes que el ácido salicílico sea detectable en la sangre periférica, por la exposición de las plaquetas a la aspirina en la circulación porta. (Awtry y Loscalzo, 2000)

En el plasma se alcanza su cifra máxima en dos horas. La absorción de la aspirina se realiza mediante difusión pasiva y depende del pH gástrico ácido. Ésta es más rápida con el estómago vacío, sin embargo, es recomendable administrarla junto con la comida para disminuir el contacto directo con la pared gástrica y evitar de esta manera su absorción acelerada. La absorción a través del recto suele ser más lenta, incompleta y no fiable; en ocasiones puede ocurrir irritación local.

Una vez absorbida se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos intersticiales, mediante procesos pasivos dependientes del pH. Se transporta activamente por un sistema saturable de baja capacidad, entra al LEC a través de los plexos coroideos y cruza con facilidad la barrera placentaria. Del 80 al 90% se une a las proteínas plasmáticas, lo cual conlleva a diversas

interacciones medicamentosas. Los volúmenes de distribución son de alrededor de 170 mL/Kg. A dosis terapéuticas altas, dicho volumen aumenta, en promedio, 500 mL/Kg, debido a la saturación de los sitios de unión en las proteínas plasmáticas.

La biotransformación de la aspirina se efectúa, sobre todo, en el retículo endoplasmático y las mitocondrias hepáticas. Se excreta por la orina, la cual al alcalinizarse aumenta su excreción en forma de salicilato libre. (Kramer y Alduncin, 2005)

La vida media plasmática de la aspirina es de solo 20 minutos, sin embargo, como las plaquetas no pueden generar nueva COX, el efecto de la aspirina dura lo que viven las plaquetas (10 días). (Awtry y Loscalzo, 2000) Por lo tanto, aproximadamente el 10% de las plaquetas circulantes son reemplazadas cada 24 hrs, y 5 a 6 días después de la ingestión de aspirina, aproximadamente el 50% de las plaquetas funciona de manera normal. (Patrono, et al., 2004).

Uso Clínico de la Aspirina

Una de sus indicaciones principales, y en efecto la que más nos interesa en este caso, es la prevención de infartos al miocardio, reinfarctos, su capacidad de reducir el riesgo de accidentes cardiovasculares y eventos tromboembólicos.

ASA en el tratamiento de la enfermedad coronaria

Las enfermedades cardiovasculares son una importante causa de morbilidad y mortalidad en gran parte de la población occidental, en ambos sexos (Augustovski, et al., 1998). Las organizaciones de salud pública están continuamente implementando estrategias de prevención y combate contra los principales factores de riesgo de estas enfermedades, tales como fumar, hipertensión e hipercolesterolemia, probando ser efectivos tanto en prevención primaria como secundaria (primaria es en personas que no hayan sufrido, en este caso, de enfermedades cardiovasculares ni eventos tromboembólicos, y secundaria es luego de que alguno de estos cuadros ya haya ocurrido). Por su parte la aspirina cumple un importante rol en la prevención secundaria al reducir la ocurrencia de eventos cardiovasculares y tromboembólicos. Sobre esto no hay duda alguna y está confirmado por su capacidad de antiagregante plaquetario. Lo que si aún no está claro es su participación como medicamento de prevención primaria, ya que hay que poner en la balanza sus beneficios reales en pacientes sanos con los daños que puede provocar por sus efectos adversos. (Annemans et al. 2006)

En este aspecto varios estudios concuerdan en que la decisión para la indicación de aspirina como prevención primaria, depende del perfil de riesgo de cada paciente en particular. Para calcular esto, se deben tomar en cuenta factores de riesgo específicos y su prevalencia. Entre más factores de riesgo presenta el paciente, y por un mínimo de 5 años, mayor debiera ser la inclinación por indicar la aspirina como método de prevención. Entre los factores de riesgos analizados están: perfil lipídico fuera de rangos normales, presión sanguínea elevada, fumar, diabetes mellitus, e hipertrofia del ventrículo izquierdo. La mayoría de los protocolos concuerdan que ya presentando dos de estos factores, la indicación de aspirina en bajas dosis es la decisión apropiada. Es importante destacar que la mayoría de los modelos de estos estudios sugieren que personas con perfil de bajo riesgo no deberían tomar aspirina preventivamente ya que los perjuicios son

mayores que los beneficios (especialmente relacionados con el sistema gastrointestinal) . (Augustovski, 1998 ; Loke, 2003 ; Marshall, 2005 ; Hiatt, 2002 ; Burger, 2005)

Antipiréisis: La aspirina no influye en la temperatura corporal ni reduce la temperatura basal. Inhibe la síntesis de PGE2 en los núcleos periventriculares del área hipotalámica preóptica, lo cual previene el incremento del AMPc, que aumenta la producción de calor y disminuye la pérdida del mismo. Inhibe la fiebre generada por agentes estimulantes de la interleucina 1 y otras citocinas, regresando a su punto de origen al centro termorregulador del hipotálamo. Las dosis antipiréticas en adultos son de 325 a 650 mg, cada cuatro horas. Estas aumentan el consumo de oxígeno y el metabolismo corporal. A dosis tóxicas genera un efecto pirético y causa diaforesis, lo cual favorece la deshidratación del paciente. (Kraser y Alduncin, 2005)

Analgesia: Es un analgésico leve. La aspirina alivia el dolor de poca intensidad, nacido de estructuras integumentarias, no viscerales, como: cefalea, neuralgia, mialgia y artralgia. Cura el espasmo del músculo liso, por lo que es útil en el cólico renal y en la dismenorrea. Las prostaglandinas estimulan la hiperalgesia; sin embargo, se ha propuesto que el efecto analgésico de la aspirina puede no relacionarse con la inhibición en dichos compuestos, sino con su efecto antinociceptivo en las neuronas periféricas o centrales. (Awtry, 2000 ; Kraser, 2005)

Antiinflamatorio: Este efecto se relaciona con su habilidad para inhibir la COX 2 en los sitios de inflamación; sin embargo, se ha propuesto que interviene en otros procesos celulares e inmunitarios en el mesénquima y en el tejido conectivo. El consumo a largo plazo no modifica la actividad de los neutrófilos y linfocitos. Suprime diversas reacciones antígeno anticuerpo, al inhibir la producción de anticuerpos y la liberación de histamina inducida por antígeno. Favorece la estabilización inespecífica de la permeabilidad capilar. Interfiere con la formación de moléculas de adherencia celular, como selectinas e integrinas. Afecta la composición, la biosíntesis, y el metabolismo de los mucopolisacáridos en el tejido conectivo, lo cual influye en la barrera para la diseminación de infecciones e inflamación. La aspirina reduce el dolor, calor, rubor y aumento de volumen asociados con la artritis y lesiones articulares, así como los producidos en los huesos y tejidos blandos. Además reduce la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica.

A pesar de que el origen y la patogenia en las enfermedades de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica e idiopática de Parkinson son diferentes, todas comparten un mismo mecanismo patogénico en el proceso de muerte neuronal y degeneración celular. Se ha propuesto que las células gliales mediadas por inflamación son responsables del proceso neuro degenerativo. Esta respuesta inflamatoria justifica la intervención terapéutica con medicamentos antiinflamatorios, pero los resultados aún son inconsistentes e inconclusos.

Se cree que la aspirina como otros AINEs, puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal hasta en un 40%. La mayor parte de estos cánceres expresan concentraciones elevadas de COX 2. La expresión de esta última en modelos animales se ha asociado con la progresión tumoral.

El cáncer de próstata muestra aumento de la expresión de COX 2, por lo que el uso de aspirina y otros AINEs puede prevenir la manifestación y progresión de este tipo de cáncer (Krase, 2005 ; Patrono, 2004 ; Awtry, 2000).

Preeclampsia e hipertensión gestacional: Aún no se define su causa, pero se asocia con la deficiente producción intravascular de prostaciclina y con la producción excesiva de tromboxanos, por lo que los antiplaquetarios pueden prevenir o retrasar su aparición. Puesto que

la experiencia se basa en el uso de la aspirina, éste es el medicamento de elección. La administración de be ser menor de 75 mg/día después de la semana 12 de embarazo a las pacientes en riesgo, lo cual se relaciona con reducción del 15% del riesgo de preeclampsia y con una pequeña reducción del riesgo de aborto, muerte neonatal y prematuréz. (Kraser y Alduncin, 2005)

Dosis óptima de aspirina

Un efecto antiplaquetario significativo se ha definido como una inhibición en más del 90% de la producción de TXB₂ y de la agregación plaquetaria. (TXB₂ es un metabolito del TXA₂ para hacer mediciones ex vivo).

Se ha presentado un dilema para establecer la dosis óptima de aspirina que favorezca una inhibición selectiva de la producción de TXA₂ (efecto antitrombótico), sin producir la reducción paralela de la PGI₂, la cual está relacionada principalmente a los efectos adversos asociados a este fármaco.

Hay autores que demuestran que a una dosis de 20 a 40 mg/día se logra una inhibición casi completa en la producción de TXA₂ mientras que una dosis de 75 mg/día logra afectar la producción de PGI₂. Otro factor importante a considerar es que la síntesis de prostaglandina por parte de las plaquetas parece ser 10 veces más sensible a los efectos de la aspirina que en cualquier otra célula (por esto en bajas dosis las células endoteliales productoras de PGI₂ no se verían afectadas) (Nagamatsu, et al., 1999). Además hay que considerar que la inhibición en las plaquetas es irreversible ya que no son capaces de sintetizar nueva enzima mientras que las células endoteliales vasculares pueden regenerar nueva COX y así recuperar su función normal (Awtry y Loscalzo, 2000)

Otros consideran a la aspirina como un agente antitrombótico efectivo en bajas dosis de 50 a 100 mg por día. No hay evidencia de que dosis más altas sean más efectivas. Incluso dosis más bajas de 50 mg/día cumplen con una función antitrombótica pues su efecto es acumulativo al ser dosis repetitivas diarias. (Patrono, et al., 2004) La inactivación de la enzima es irreversible, hay evidencia de que el regreso de la actividad de la ciclooxigenasa después de una única dosis de aspirina (100 a 400 mg), no ocurre hasta aproximadamente 48 hrs. Los dos días de ausencia de enzima inacetilizada en la circulación ha sido interpretada como evidencia de que la aspirina acetila la ciclooxigenasa en los megacariocitos. (Patrono, et al., 1985)

Como alternativa de disminuir las complicaciones gastrointestinales que conllevan el uso prolongado de aspirina, han salido al mercado presentaciones con recubrimiento entérico, con el objetivo de producir la disolución del fármaco no en el fluido gástrico sino en el fluido intestinal. Para determinar la efectividad del recubrimiento entérico de un fármaco, debe cumplir con ciertas especificaciones: *In Vitro* no deben disolverse más de un 10% en medio ácido (HCl 0.1N; pH gástrico) a las dos horas y sí debe disolverse no menos de 75% en medio básico pH 6.8 (buffer fosfato: pH intestinal) a los 90 minutos.

Se ha sugerido que este tipo de formulaciones pueden resultar ser menos biodisponibles y menos efectivas como agentes antitrombóticos, especialmente en dosis bajas de aspirina. Un estudio que midió el efecto de inhibición de la función plaquetaria producida por aspirina con recubrimiento entérico, a una dosis de 81 mg, observó que luego de una semana de dosis diaria de este fármaco, se lograba una máxima inhibición plaquetaria (más del 90% de inhibición). Así concluyen que

una dosis diaria oral de 81 mg con recubrimiento entérico, es un efectivo agente antiplaquetario y que reduce en alto grado las complicaciones gastrointestinales inducidas por la aspirina, (Van Hecken, et al.; 2002)

Efectos adversos

Para entender mejor las razones del por qué la medicación diaria con aspirina no debe ser tomada a la ligera, aquí presentamos las complicaciones de sus efectos.

Gastrointestinales: La inhibición de la ciclooxigenasa inducida por la aspirina produce pérdida de los efectos citoprotectores que normalmente ejerce la PGE, en la mucosa gastroduodenal, como: Producción de moco epitelial, secreción de bicarbonato, flujo sanguíneo en la mucosa, y proliferación de las células epiteliales. La lesión gástrica inducida de aspirina se acompaña de adherencia de neutrófilos al endotelio vascular gástrico, con la consecuente liberación de radicales libres de oxígeno y proteasas, lo que intensifica el daño en la mucosa. En la mayoría de los pacientes el daño es superficial y de resolución espontánea, aunque muchas veces es asintomático (sólo del 1 al 4%). Si el daño es mayor puede ocasionarse una erosión (lesión confinada a la mucosa) o ulceración (lesión que penetra hasta la submucosa) de la mucosa gástrica, con hemorragia y perforación en cualquier parte del intestino. El uso prolongado incrementa el riesgo, de 2 a 10 veces, de sufrir episodios gastrointestinales graves, como melena o hematemesis, que requieren transfusión. El espectro de la lesión gastroduodenal, es; hemorragias subepiteliales, erosiones y ulceraciones, lo cual se conoce como gastropatía por AINEs. (Burger, 2005 ; Patrono, 2004 ; Awtry 2000)

Renales: La aspirina, a dosis leves a moderadas, es un inhibidor leve, de la síntesis de prostaglandinas renales, por lo que no afecta de manera significativa la función renal o el control de la presión arterial. A dosis altas (1500 mg) reduce el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la formación de orina. Esto incrementa el volumen plasmático y puede inducir insuficiencia cardíaca congestiva-venosa, con edema de pulmón. La administración conjunta con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonista de la angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia.

Uricosúricos: Actúa como antagonista de los medicamentos utilizados para la gota.

Osteoarticulares: Se observa disminución de la actividad de los osteoblastos. Inhibe los procesos metabólicos del cartílago y reduce la síntesis de proteoglicanos. En la artritis, esto acelera la destrucción del cartílago y disminuye el espacio articular.

Neurológicos: A dosis altas, la aspirina causa efectos tóxicos al estimular el sistema nervioso central, seguido de depresión del mismo. Esta alteración se manifiesta con: salicilismo, que se distingue por: náusea, diarrea, confusión, vértigo, hipoacusia, mareos, palpitaciones, diaforesis, fiebre, cefalea, sangrado, sed, alteraciones visuales, retención de agua, somnolencia, edema pulmonar y tinnitus. Éste último es resultado de la acción de la aspirina en el oído interno. Si las dosis no se reducen, puede haber daño permanente. Este problema aparece a concentraciones plasmáticas de entre 200 y 450 ug/mL. La hipoacusia puede ser con pérdidas de entre 30 a 40 decibeles, lo cual usualmente es reversible al suspender la aspirina.

Hipersensibilidad: Al inhibirse las ciclooxigenasas, el metabolismo del ácido araquidónico, se vierte hacia la producción de leucotrienos por la vía de las lipooxigenasas. Los leucotrienos A4, C4 y D4 actúan como anafilotoxinas, produciendo broncoconstricción, urticaria e hipotensión arterial, y perdiendo las propiedades broncodilatadoras de la PGE2. En individuos vulnerables, esto puede producir una respuesta de hipersensibilidad, que incluye; rinitis, urticaria, edema angioneurótico, asma, edema laríngeo, hipotensión y choque anafiláctico. Es común que las reacciones graves ocurran en gente con asma, pólipos nasales y urticaria, las cuales reaccionan de forma adecuada a la administración con epinefrina. La hipersensibilidad a la aspirina se manifiesta en aproximadamente 10% de los pacientes asmáticos, quienes tienen síntomas 30 minutos a tres horas después de su ingestión. (Kraser y Alduncin, 2005)

Exámenes de Sangre

En relación al presente trabajo, no es nuestro objetivo el de analizar todos los exámenes disponibles en relación a la coagulación sanguínea, sino que aquellos que tienen mayor aplicabilidad clínica respecto a los pacientes involucrados en el trabajo.

In vitro, la sangre coagula en cuatro a ocho minutos cuando se coloca en un tubo de vidrio, impidiéndose la coagulación si se agrega un quelante como el EDTA o citrato para unirse al Ca^{2+} . El plasma recalcificado coagula en dos a cuatro minutos. El tiempo de coagulación después de la recalcificación se acorta entre 26 a 33 segundos mediante la adición de fosfolípidos con carga negativa una sustancia particulada como caolín (silicato de aluminio); es lo que se denomina tiempo de Tromboplastina parcial activada (aPTT). De otro modo, el plasma recalcificado coagulará 12 a 14 segundos después de la adición de Tromboplastina (un extracto salino de cerebro que contiene factor místico y fosfolípidos); es lo que se llama Tiempo de Protrombina. (Goodman and Gillman, 1996)

Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT)

Es un tiempo de coagulación en un tubo del plasma problema recalcificado en el que la acción del factor III plaquetario se sustituye por el fosfolípido cefalina que se añade.

Sirve para comprobar la existencia de todos los factores de la vía intrínseca (XII, XI, IX y VIII), así como los de la vía común (X, V, protrombina y fibrinógeno). Es muy sensible y seguro. Puede activarse mediante el contacto a través de caolín. En este caso, el tiempo normal es inferior a 1 minuto; un alargamiento de 7 segundos es ya patológico, lo que ocurre si alguno de los factores está por debajo del 15-20% de su concentración normal. (Balcells, 2000)

Tiempo de Protrombina

Es un "tiempo de coagulación" en condiciones especiales: se ha hecho incoagulable la sangre con citrato, y el plasma así separado se recalcifica y se le añade un exceso de Tromboplastina mística, con lo que la coagulación depende de la presencia de los activadores del sistema extrínseco: protrombina, factores V, X, VII y del Fibrinógeno.

Su Utilidad clínica principal es la monitorización y control de la terapéutica anticoagulante y como prueba funcional hepática. Se suele expresar en porcentaje del contenido normal de protrombina que corresponde al tiempo normal. También se puede expresar directamente en número de segundos y siempre en relación a un control normal. (Balcells, 2000)

El tiempo de protrombina proporciona una indicación de la cantidad total de protrombina en la sangre. (Guyton, 2000)

La prolongación de TP de un paciente puede variar mucho entre los laboratorios. Entre las causas están:

- Métodos de recolección, transporte y almacenamiento de muestras antes de las pruebas.
- Reactivo de Tromboplastina.
- Método de detección del coágulo.
- Fuente del plasma testigo.

El uso de un tipo de tromboplastina comercial, que en el presente, puede ser de diversas fuentes, pueden variar los resultados, lo que desencadena dificultades en la interpretación, comunicación y control del nivel de anticoagulación, especialmente entre profesionales de diferentes establecimientos.

Con el fin de poder estandarizar los valores del tiempo de protrombina es que en 1982 es introducido el INR (International Normalized Ratio). En este sistema, cada tromboplastina comercialmente disponible le es asignada un ISI (International Sensivity Index). El ISI compara la sensibilidad de cada tromboplastina a una tromboplastina de referencia internacional que tiene un ISI de 1.00. En efecto, el ISI es una medida de una determinada sensibilidad de tromboplastina dada, comparada con una preparación internacional estándar.

Esta preparación es muy sensible a los efectos de los compuestos cumarínicos. A medida que la tromboplastina es más sensible, más cercano es su valor de ISI a 1.00.

La obtención del INR sigue por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{INR} = (\text{PT}_{\text{PT}} / \text{PT}_{\text{REF}})^{\text{ISI}}$$

Donde PT_{pt} es el tiempo de Tromboplastina del paciente y PT_{REF} es el testigo, todo esto elevado por el índice de sensibilidad internacional.

La principal consecuencia práctica de la estandarización conforme al INR es la apreciación de que las tromboplastinas comerciales de tejido de conejo son relativamente insensibles a reducciones pequeñas de la actividades de los factores de coagulación. Esta propiedad ha conducido a la administración de dosis mayores de anticoagulantes orales que se consideraron óptimas en muchos de los estudios clínicos originales (donde por lo general se usaron tromboplastinas de cerebro humano más sensibles). La idea de conservar un control adecuado mediante la prolongación del TP a 1.4 a 2.5 veces de lo normal ha quedado reemplazada por recomendaciones más específicas para cada indicación con base en el INR, siendo los valores normales de INR de 0.8 a 1.3.

De esta forma provee medios de comunicación más claros entre las instituciones y también entre países.

Al ver de una panorámica general las pruebas anteriormente presentadas, éstas se pueden interpretar en base a que se conocen dos vías de coagulación, considerándose que un individuo con PTT prolongado y TP normal tiene un defecto de la vía intrínseca de la coagulación, porque todos los componentes de la prueba PTT son intrínsecos al plasma. Un paciente con TP prolongado y PTT normal tiene un defecto de la vía extrínseca de la coagulación, puesto que la

Tromboplastina es extrínseca al plasma. La prolongación de ambas pruebas sugiere un defecto de la vía común.

En aquellos casos donde ese es un sangrado importante, se debe modificar la anticoagulación para alcanzar un INR menor a 3.

Ninguna cirugía debe realizarse con un INR mayor a 5.

En todos los casos, deben usarse medidas locales que ayuden a la hemostasia. Los enjuagues bucales inhibidores fibrinolíticos han sido usados para disminuir el sangrado postoperatorio. (Guttu, R., 2003)

En lo que respecta a nuestro estudio, es importante dejar en claro que la unión irreversible de la aspirina a la plaqueta no ve afectada ninguna de las dos vías clásicas de la coagulación, sino que altera la primera etapa, es decir, la formación del tapón plaquetario. Por todo esto es que la única prueba fidedigna para medir clínica e inmediatamente la función plaquetaria de los pacientes, es a través del tiempo de sangría.

Tiempo de Sangría

Es un examen de sangre que analiza qué tan rápido se cierran los vasos sanguíneos pequeños para detener el sangrado. También se lo conoce como tiempo de hemorragia. Depende de la elasticidad de las paredes de los vasos y la capacidad funcional de las plaquetas. **Su objetivo principal es estimar la respuesta en general de las plaquetas a una injuria de los tejidos**, la capacidad de vasoconstricción, defectos adquiridos y congénitos de desórdenes sanguíneos. Es por esto que para nuestra investigación utilizaremos este examen ya que la aspirina tiene efecto antiplaquetario, y así determinaremos el efecto real de este fármaco en pacientes bajo tratamiento prolongado y su influencia en el tratamiento odontológico, principalmente en el área quirúrgica.

Existen en general dos métodos de toma de este examen:

Método de Duke: pequeña incisión efectuada en el lóbulo de la oreja con una aguja descartable. El operador seca el sitio de la incisión cada 30 segundos hasta que la hemorragia cesa. Valores normales: 1 a 3 minutos

Método de Ivy clásico: El operador infla un manguito de presión hasta 40 mm. Por encima del pliegue del codo. Efectúa tres pequeñas punciones en el antebrazo con una aguja descartable. El operador seca cada 30 segundos (con un cronómetro) el tiempo de sangrado de cada uno. Se informa el promedio de los tres. El esfigmomanómetro se desinfla inmediatamente. Se tocan con papel secante las incisiones cada 30 segundos hasta que el sangrado se detiene. El médico registra el tiempo que toma para que se detenga el sangrado de las heridas. Valores Normales: 1 a 7 minutos. Esta es la técnica que utilizaremos, pero la versión más nueva, es decir, modificada y estandarizada, cuyos detalles describiremos más adelante, en calibración del instrumento.

Según varios estudios, el promedio del aumento del tiempo de sangría en pacientes con tratamiento de aspirina en bajas dosis podría llegar a 16 minutos, incluso hay quienes establecían como límite normal aumentado por el efecto de aspirina hasta 20 minutos (Mielke, H., et al.,

1969; Mielke, H., 1982.; Sahud y Cohen, 1971.) En principio tomaremos como tope para realizar el tratamiento quirúrgico hasta un resultado de 15 minutos para esta medición, estando seguros, respaldado por varios estudios, que no tendremos mediciones muy por fuera del rango de los valores normales. (Ardekian et al., 2000; Gautam, M., et al, 2005)

Drogas que pueden alterar los resultados:

- Acido acetilsalicílico
- Aspirina
- Analgésicos
- AINE
- Anticoagulantes
- Dextran
- Medicamentos antineoplásicos
- Estreptoquinasa
- Sulfonamidas
- Diuréticos tiacídicos

Hipótesis: Se pueden realizar exodoncias simples sin aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, utilizando sólo medidas básicas de hemostasia local, en pacientes bajo tratamiento diario con bajas dosis de aspirina.

Objetivo general:

Analizar el riesgo de complicación hemorrágica en pacientes con tratamiento de aspirina comparado con pacientes sin tratamiento de aspirina diaria.

Objetivos Específicos

1. Determinar si hay asociación estadística entre el Tiempo de Sangría y el Riesgo Hemorrágico en pacientes con tratamiento de bajas dosis de aspirina.
2. Relacionar tiempo de sangría con cantidad de sangrado intraoperatorio
3. Comparar el tiempo de sangría entre pacientes bajo tratamiento de aspirina diario y pacientes sin tratamiento de aspirina.
4. Comparar la cantidad de sangrado entre pacientes bajo tratamiento de aspirina diario y pacientes sin tratamiento de aspirina.
5. Determinar si otras patologías sistémicas (hipertensión y diabetes) influyen en el tiempo de sangría y la cantidad de sangrado.
6. Relacionar cantidad de sangrado con el número de raíces del diente a extraer.
7. Determinar si existe relación estadística entre la presencia de granuloma periapical y aumento en la cantidad de sangrado.

Materiales y Métodos

Todos los estudios realizados hasta la fecha, referentes a cirugía bucal en pacientes con medicación diaria de aspirina, son en su mayoría estudios Analíticos, observacionales, de caso-control en los que seleccionan a los pacientes mediante un examen de sangre INR o según la medición que da el tiempo de sangría. Luego, si son aptos se realiza la cirugía con medidas locales: sutura, gasa balsámica, enjuagues con ácido tranexámico, etc. La evidencia muestra que pacientes con tratamiento diario de bajas dosis de aspirina pueden ser sometidos a cirugía bucal sin presentar ninguna complicación postquirúrgica. (Brennan, et al, 2007) En este estudio se revisarán las características de estos pacientes para que el clínico pueda de forma más expedita tomar la decisión de realizar el acto quirúrgico sin interconsulta previa al médico tratante y sin ponerlo en riesgo de experimentar algún evento tromboembólico .

Diseño del estudio.

Por lo antes expuesto, por razones éticas y limitaciones del estudio que se fueron presentando es que realizaremos un estudio de tipo Caso- Control que es lo más atingente y cercano según los grupos en estudio (Greenberg y Daniels, 1998), que fueron pacientes bajo tratamiento de aspirina diario y pacientes en condiciones semejantes pero sin medicación con aspirina, que consulten para cirugía bucal (exodoncias simples) en pacientes derivados del Departamento de Cardiología del Hospital Carlos Van Büren, Consultorio de Ventana, Consultorio Esperanza y Pacientes Derivados de Consultorios de Valparaíso a la Facultad de Odontología entre Mayo y Septiembre del 2007.

Hoy en día la evidencia muestra que tanto la prevención primaria como secundaria de eventos tromboembólicos va en aumento y cada vez son más y más el universo de pacientes que usan la aspirina en bajas dosis diarias como medicamento para prevención de eventos tromboembólicos tanto por indicación médica como por motivación propia. (Marshall, 2005; Loke et al., 2003; Hiatt, 2002)

La muestra de nuestro estudio incluye por una parte, pacientes bajo tratamiento diario de aspirina de bajas dosis que requieran y sean sometidos a cirugía bucal menor y que llegan a los servicios antes mencionados y aceptaron mediante consentimiento informado que se les realizase el procedimiento junto con todas las mediciones que el estudio implica. El Grupo control serán personas en condiciones de edad, salud y necesidad de cirugía bucal similares, pero que no se encuentran en tratamiento diario con aspirina.

Uno de los motivos principales para los Cirujanos Dentistas de seguir suspendiendo el tratamiento con aspirina diaria 7 días antes del procedimiento de exodoncia es la supuesta prevención de una complicación hemorrágica. Así que uno de los parámetros principales finales a medir será la presencia de complicaciones hemorrágicas postquirúrgica, el tiempo de sangría como factor predictor hemorrágico y la cantidad de sangre perdida en el procedimiento quirúrgico. Además se medirán otros parámetros que nos ayudarán a explicar la presencia de alguna complicación hemorrágica, como la situación anatómica del diente a extraer, el diagnóstico de éste, alguna condición sistémica relevante del paciente como hipertensión o diabetes y por último la ingesta de algún otro medicamento, entre otros.

Tamaño de la muestra

Primero definiremos los grupos que estudiaremos:

El Grupo caso (P) incluirá pacientes en tratamiento con aspirina de bajas dosis (100 mg) diario, que necesiten de un procedimiento de exodoncia simple, sin que su medicación sea interrumpida.

El Grupo Control (Q) incluye pacientes sin tratamiento con aspirina que necesiten de un procedimiento de exodoncia simple.

Para determinar el tamaño de la muestra ideal en este estudio debemos primero obtener algunos datos y realizarnos preguntas, la primera es: ¿qué datos epidemiológicos de la población que tiene tratamiento de bajas dosis de aspirina conocemos?, lamentablemente este dato no se encuentra disponible para nosotros. Por otra parte, las variables que tomamos en cuenta como tiempo de sangría, ¿tienen alguna estimación del error en la toma de los datos?, lamentablemente esto no es posible, el tiempo de sangría ha sido modificado en su técnica a través del tiempo por lo que a luz de los conceptos actuales no es posible dar respuesta objetiva a esto.

Teniendo en cuenta las consideraciones antes expuestas debemos decir que para calcular el tamaño de la muestra inicial (n_0), debemos entender la siguiente fórmula:

$$n_0 = \frac{Z^2 \cdot PQ}{d^2}$$

Z = Nivel de Confianza que deseamos que tenga el estudio.

P = proporción esperada (de la población en estudio)

Q = 1-p (el resto de la población o grupo control en este caso)

d = es el error que puede haber en la toma de datos.

Para determinar P es dificultoso saber la cantidad de pacientes entre 40 y 79 años que toman aspirina diaria por indicación médica, por no haber registros, así que debemos asumir el valor “p”, que para estos casos se determina por la opción más extrema 0,5 equivalente al 50 % de esta población.

Por lo tanto proponemos estos dos cálculos de muestra variando el error.

$$n_0 = \frac{Z^2 \cdot PQ}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.25}{(0.03)^2} = 1067.1 \approx 1068 \text{ pacientes}$$
 Con una confianza del 95% y un error

de precisión del 3% y suponiendo la peor de las condiciones (50 % de la población serán casos y 50% controles)

Otra opción, más razonable en términos de costos y de lograr la población a estudiar:

$$n_0 = \frac{Z^2 \cdot PQ}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.25}{(0.05)^2} = 384.16 \approx 385 \text{ pacientes}$$
 Con una confianza del 95% y un error de precisión del 5% y suponiendo la peor de las condiciones respecto a la población.

La Fórmula $n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$ es la corrección para población finita, en este caso no se toma en

cuenta dado que se asume una población grande entre 40 y 79 años en la poblaciones de Valparaíso, Ventana y Recreo. P + Q deberían ser un valor estimado de más de 100.000.

Para llevar a cabo este estudio se aplico *Muestreo por Cuotas* donde las personas que componen la muestra son los pacientes que acuden a los recintos de salud nombrados anteriormente, cumplen con los criterios de inclusión para cada grupo y aceptan ser parte del estudio.

Criterios de Inclusión

Como Grupo de estudio se incluirán pacientes bajo tratamiento de aspirina diaria con un mínimo de historia de tratamiento de 2 semanas en bajas dosis (entre 81 mg a 150 mgrs)

Como Grupo Control se incluirán pacientes que no estén en tratamiento con aspirina diario, bajo las mismas condiciones del grupo caso y que cumplan de la misma manera con los criterios de exclusión.

Los pacientes de ambos grupos deben acudir con indicación de exodoncia simple.

Pacientes que consulten entre Mayo y Septiembre del 2007 en los servicios de Cirugía de la Facultad de Odontología, del Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del Hospital Carlos Van Büren, Consultorio Esperanza y Consultorio Ventanas.

Pacientes con consentimiento Informado Escrito.

Criterios de Exclusión

Serán excluidos del estudio pacientes con patologías concomitantes que alteren de forma directa la coagulación como:

- Hemofilia
- Enfermedades Hepáticas.
- Pacientes que estén en tratamiento con otras terapias anticoagulantes, AINEs, con terapia de reemplazo hormonal.
- Pacientes Anémicos.
- Pacientes con dosis mayores a 150 mg de Ácido Acetil Salicílico.

Investigación Propiamente Tal

Cada paciente que forme parte del estudio, será evaluado mediante una ficha clínica que contendrá datos como: ubicación del diente, diagnóstico clínico, anamnesis próxima, anamnesis remota personal y familiar, plan de tratamiento, evolución intraoperatoria y controles, necesidad de terapia antibiótica profiláctica, además de todas las variables que a continuación se detallan:

Variables

Tabla I : *Tabla que describe los tipos de variables que serán medidos detallando su escala y respuesta.*

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	RESPUESTA
Aspirina	Cualitativa	Nominal	Si
			No
Tiempo sangría	Cuantitativa	Razón	segundos
Cantidad sangrado	Cuantitativa	Razón	Mililitros (ml)
Cantidad sangrado	Cualitativa	Nominal	Leve
			Moderado
Diabetes	Cualitativa	Nominal	Si
			No
Hipertensión	Cualitativa	Nominal	Si
			No
Número raíces	Cuantitativa	Discreta	1
			2
			3
Tejido granulomatoso	Cualitativa	Nominal	Si
			No
Presión sistólica	Cuantitativa	Razón	milímetros de mercurio (mmHg)
Presión diastólica	Cuantitativa	Razón	milímetros de mercurio (mmHg)
Presión arterial media	Cualitativa	Nominal	milímetros de mercurio (mmHg)

➤ Recolección de Datos

Tabla II: Tabla que enumera cada caso n tratamiento de aspirina con todas las variables que presenta y que serán medidas posteriormente. Recolección de datos.

Caso	Edad	Sexo	Aspirina	N° Raíces	Diagnóstico	PAM	HTA	Diabetes	Tpo. Sangría Seg.	Sangrado(ml)	ml por raíz	Granuloma
1	79	F	si	2	Period. Mod	132	si	no	109	1,6	0,80	no
2	59	F	si	2	Pulp Irrev	107	si	si	105	0,2	0,10	no
3	32	F	si	2	Pulp Irrev	147	si	no	199	6,7	3,35	no
4	79	M	si	2	Fractura Cor	102	si	no	283	2,5	1,25	no
5	54	M	si	2	Period Mod	119	si	no	180	1,2	0,60	no
6	72	F	si	3	Period Mod	89	no	no	220	8,2	2,73	no
7	51	F	si	1	Fract Coron	83	si	si	203	0,3	0,30	no
8	42	F	si	1	Indic Prot	103	si	no	339	2,5	2,50	no
9	42	F	si	2	Indic Prot	103	si	no	339	0,6	0,30	no
10	68	M	si	2	Period. Cron	107	si	no	311	0,3	0,15	no
11	59	F	si	1	Indic Prot	87	si	no	326	0,8	0,80	no
12	59	F	si	1	Indic Prot	87	si	no	326	0,8	0,80	no
13	59	F	si	2	Indic Prot	80	si	no	326	0,6	0,30	no
14	72	F	si	3	Period Mod	97	si	no	315	12,6	4,20	si
15	66	F	si	3	Period Mod	117	si	si	300	0,6	0,20	no
16	60	F	si	1	Fractura Cor	111	no	no	334	1,6	1,60	si
17	78	M	si	1	Fractura Cor	93	si	si	335	1	1,00	no
18	63	M	si	1	Fractura Cor	120	si	no	185	0,1	0,10	no
19	63	M	si	1	Pulp Irrev	130	si	no	185	0,3	0,30	no
20	59	M	si	1	Fractura Cor	107	no	no	215	1	1,00	no
21	63	F	si	2	Period Mod	98	no	no	203	2,3	1,15	no
22	62	F	si	1	Period Mod	100	no	no	303	0,1	0,10	no
23	68	F	si	2	Pulp Irrev	119	no	no	337	8,1	4,05	no
24	61	F	si	2	Pulp Irrev	127	no	no	273	0,9	0,45	no
25	65	F	si	1	Fractura Cor	128	no	no	294	1	1,00	no
26	77	M	si	1	Fractura Cor	73	si	no	225	1,3	1,30	no
27	68	M	si	2	Pulp Irrev	115	si	no	104	2,7	1,35	si

Tabla III: Tabla que enumera cada caso sin tratamiento con todas las variables que presenta y que serán medidas posteriormente. Recolección de datos.

Caso	Edad	Sexo	Aspirina	N° Raíces	Diagnóstico	PAM	HTA	Diabetes	Tpo. Sangría Seg.	Sangrado(ml)	ml por raíz	Granuloma
28	57	F	no	1	AbscesoDent. Agudo	118	no	no	76	10,4	10,40	no
29	40	F	no	2	Perio apical aguda	90	no	no	75	2,8	1,40	no
30	55	M	no	1	Pulp Irrev	100	no	no	227	2,3	2,30	si
31	41	M	no	3	Pulp Irrev	111	no	no	113	1,6	0,53	no
32	47	M	no	1	Perio apical aguda	114	no	no	97	5,1	5,10	no
33	36	F	no	2	Pulp Irrev	107	no	no	79	0,1	0,05	no
34	36	M	no	1	Fractura Cor	106	no	no	130	0,1	0,10	no
35	47	M	no	3	Period Mod	105	no	no	81	7,7	2,57	no
36	44	M	no	3	Perio apical aguda	131	no	no	175	2,3	0,77	no
37	49	F	no	2	Pulp Irrev	119	no	no	93	2,5	1,25	no
38	49	F	no	1	Pulp Irrev	110	no	no	93	1,3	1,30	no
39	47	F	no	3	Perio apical aguda	128	no	no	82	1,2	0,40	no
40	36	F	no	3	Pulp Irrev	149	no	no	204	1,4	0,47	no
41	40	F	no	3	Pulp Irrev	139	si	no	300	8,3	2,77	no
42	48	F	no	1	Perio apical aguda	132	no	no	175	1	1,00	no
43	48	F	no	1	Perio apical aguda	132	no	no	175	1	1,00	no
44	49	F	no	2	Fractura Cor	103	si	no	191	4,8	2,40	no
45	44	F	no	1	AbscesoDent. Agudo	95	no	no	150	1,2	1,20	no
46	44	F	no	2	AbscesoDent. Agudo	95	no	no	150	3,6	1,80	no
47	44	F	no	2	AbscesoDent. Agudo	67	no	no	150	2,5	1,25	no
48	46	M	no	1	Period Mod	118	no	no	132	0,4	0,40	no
49	38	F	no	2	Pulp Irrev	89	no	no	87	0,9	0,45	no
50	33	M	no	3	Perio apical aguda	109	no	no	124	0,3	0,10	no
51	60	F	no	1	Period Mod	127	si	si	160	1,3	1,30	no
52	57	F	no	1	Pulp Irrev	107	no	si	139	1,2	1,20	no
53	63	M	no	3	Pulp Irrev	104	no	no	118	0,9	0,30	no
54	57	F	no	3	AbscesoDent. Agudo	99	no	no	97	1,3	0,43	no

1.- Condición Sistémica.

Es bien sabido, y evidencia sobra al respecto que hay muchas enfermedades que afectan el proceso de coagulación y de cicatrización normal de los tejidos. Para ésta variable tendremos 2 grupos de pacientes:

- 1.- Pacientes Sanos
- 2.- Pacientes con Enfermedad Sistémica:
 - Diagnóstico de Diabetes.
 - Diagnóstico de Hipertensión.

2.- Edad

Para determinar si la Edad guarda alguna relación con la predecibilidad de hemorragia tomaremos en consideración la edad exacta del paciente.

3.- Sexo

Masculino y Femenino

5.- Situación Anatómica del diente

Con respecto a la situación anatómica del diente a extraer analizaremos el *número de raíces*.
(Barrero, et al., 2002)

6.- Hemorragia

Para medir hemorragia hemos definido como criterio:

Cantidad de Sangrado: Se realizará la cuantificación según como se describe a continuación en calibración del instrumento.

Leve: hasta 2,1 ml

Moderado: más de 2,1 ml. (Campbell, 2000)

Intenso: más de 30 ml. (Gautam, 2005)

Esta estratificación de la gravedad del sangrado es dada por ensamblaje de varios estudios debido a la no existencia de una clasificación clara para cantidad de sangrado. Creemos que es lo que representa la mejor evidencia hasta el momento para cuantificar el sangrado.

7.- Medidas Hemostáticas

En la actualidad existen distintos elementos para lograr una mejor hemostasia en cirugía bucal, entre estos consideraremos:

Uso obligatorio de compresión con gasa por 5 minutos, y punto de sutura hemostático. En caso de no poder lograr la hemostasia con estas medidas, se procederá a utilizar algunas de las siguientes:

Gelita

Gasa Hemostática (Gasa empapada de ácido tranexámico)

Enjuagues con ácido tranexámico (Espencil)

Éstas medidas se usarán de forma aleatoria en caso de ser necesarias, y se deberá registrar con detalle la evolución del cuadro hemorrágico. Al hacer uso de alguna de estas medidas de hemostasia complementarias, se consignará en la ficha como complicación hemorrágica intraoperatoria.

Calibración del Instrumento de Medición

Los pacientes ingresados a los servicios de cirugía de los establecimientos señalados anteriormente, deberán ser evaluados mediante la ficha clínica confeccionada. Se le explicará al paciente todo el procedimiento a realizar y sus motivos, aclarándoles cualquier duda y luego firmará el consentimiento informado.

Se les realizará un examen de sangre para determinar su tiempo de sangría. Se aceptarán para realizar el procedimiento valores no mayores a 20 minutos (Gay Escoda, Cosme, 2004). Luego, previa citación del paciente y sin suspensión de la terapia con aspirina se realiza el procedimiento quirúrgico registrando el intraoperatorio y señalando en la ficha clínica las variables que se establecieron anteriormente. En la cirugía se anestesiará preferentemente con anestésico con vasoconstrictor, se determinará la pérdida de sangre con el método anteriormente especificado, el uso de agentes hemostáticos será aleatorio para determinar si existió complicación hemorrágica. Se realizará curetaje cuidadoso en los casos en que se necesite. Se cita a controles a las 24 hrs y a los 7 días donde se retirarán las suturas. En caso de alguna complicación postoperatoria se dispondrá de ácido tranexámico para enjuague y podrá el paciente tener contacto con los realizadores de la investigación.

A continuación se describirán en detalle los pasos más importantes:

1. Tiempo de sangría

Para la toma del tiempo de sangría utilizaremos el método Ivy estandarizado modificado. Este consiste en una incisión en la cara palmar del antebrazo. Cada Incisión será de 1 mm de profundidad, 5 mm de largo.

Se insuflará el esfigmomanómetro hasta una presión de 40 mmHg desde 30 segundos antes de la incisión y hasta lo que dure la toma del examen, como lo señala el protocolo de Ivy.

La toma de sangre se obtendrá con un dispositivo que toma muestras de manera estandarizada llamado Surgicutt.

El tiempo se tomará con un cronómetro digitalizado.

A medida que la sangre fluya, se secará con un papel absorbente, pero en una posición lejana a la incisión, para no influir en las mediciones. (Ver fig. 1 a la 8)

Así determinaremos si el paciente está dentro de los rangos de tiempo normales y /o aumentados esperados al estar sometido a tratamiento con dosis bajas de aspirina.

¿Por qué usamos Surgicutt?

Porque este dispositivo nos permite obtener una incisión estandarizada de acuerdo al método de Ivy estandarizado y en este caso modificado además. Describiremos brevemente las etapas por las que pasó esta técnica hasta llegar a este dispositivo.

Tiempo de Sangría de Ivy (Mervyn A. Sahud and Richard J. Cohen, 1971): Tres punciones de 5 mm de profundidad y 2 mm de ancho se realizan en la cara palmar del antebrazo con una lanceta, usando un bisturí n°11. Esta técnica se describe desde el año 1935 aproximadamente.

Tiempo de sangría de Ivy estandarizado (Mielke, Jr., Kaneshiro et al 1969): Se utiliza un sistema de guía con la que se lograba una incisión estándar tanto en profundidad como en extensión: 1 mm de profundidad y 9 mm de longitud (ya no se realizan punciones). Se hacen 2 a 3 incisiones por paciente según el operador. El sujeto es sentado con su codo ligeramente flexionado y su antebrazo descansando es una superficie estable con la cara palmar del antebrazo expuesto. Se coloca un esfigmomanómetro sobre la fosa antecubital. El manguito es insuflado a 40 mmHg 30 segundos antes de la incisión y es mantenida por lo que demora la toma del examen, esto para mantener un tono capilar constante. Las incisiones fueron realizadas 5 cms bajo la cresta antecubital, en posiciones tanto horizontales como verticales con respecto a la "flebotomía" (recorrido venoso) (Mielke, 1982)

Tiempo de Sangría de Ivy estandarizado y Modificado; Se realiza muy parecido al procedimiento anterior con las siguientes diferencias: La incisión de manera estandarizada es en sentido horizontal, con dimensiones de 1mm de profundidad y 5 mm de longitud. Se secará la cantidad de sangre con un papel absorbente en una posición lejana a la incisión. Se realizará una sola incisión por paciente. (Peterson et al, 1998)

2.- Cirugía

Todos los pacientes deberán informarse y firmar el documento de consentimiento informado. (ver anexo)

Por ningún motivo se incluirán los casos que necesiten técnicas de fresado y/o irrigación. (Ver fig. 9 y 10)

Para el grupo CASO:

- 1) Completar ficha clínica (anexada)
- 2) Firma consentimiento informado
- 3) Examen de sangre. Medición del tiempo de sangría
- 4) Toma de presión arterial
- 5) Anestesia. Técnica según corresponda. Anestésico con vasoconstrictor al 2%
- 6) Procedimiento quirúrgico propiamente tal. Registrar uso de elevador o fórceps, necesidad de colgajo, n° de dientes a extraer, complicaciones, etc.
- 7) Curetaje si el diagnóstico lo amerita.
- 8) Sutura hemostática.

- 9) Compresión con gasa por 5 min
- 10) Indicaciones postextracción
- 11) Control posterior a las 24 hrs clínico o telefónico si no es posible. Luego control a la semana para retiro de sutura. En esta ocasión se le pregunta al paciente si durante los días previos tuvo alguna complicación hemorrágica.

Grupo CONTROL

- 1) Completar ficha clínica (anexada)
- 2) Firmar consentimiento informado.
- 3) Examen de sangre. Medición del tiempo de sangría
- 4) Toma de presión arterial
- 5) Anestesia. Técnica según corresponda. Anestésico con vasoconstrictor al 2%
- 6) Procedimiento quirúrgico propiamente tal. Registrar uso de elevador o fórceps, necesidad de colgajo, nº de dientes a extraer, complicaciones, etc.
- 7) Curetaje si el diagnóstico lo amerita.
- 8) Sutura Hemostática.
- 9) Compresión con gasa por 5 minutos.
- 10) Indicaciones postextracción
- 10) Control posterior a las 24 hrs clínico o telefónico si no es posible. Luego control a la semana para retiro de sutura. En esta ocasión se le pregunta al paciente si durante los días previos tuvo alguna complicación hemorrágica.

En ambos grupos no se usará succión sino se ocuparán gasas estériles previamente pesadas, y se pesarán también luego de su uso con el fin de medir la pérdida de sangre en la intervención. Este procedimiento se realizará de la siguiente manera:

3.- Cuantificación del sangrado intraoperatorio:

Cada gasa es pesada antes de ser esterilizada en una pesa digital especialmente adquirida y acondicionada para esta función. En promedio el peso fue de 0.4 grs por gasa. Se prepararon paquetes en las que se metieron dos gasas por cada uno y se tomo el peso antes y después de ser esterilizadas. Las que fueron esterilizadas en autoclave no variaron en su peso, las puestas en pupinel si, por lo que se optó de ocupar las esterilizadas en autoclave. (Fig 11 y 12)
La sangre medida fue la obtenida desde que se realizó la sindesmotomía, extracción, y la compresión hasta detener la hemorragia y que haya quedado el coágulo instaurado, durante un tiempo de 5 minutos. Las gasas fueron guardadas en una bolsa de nylon transparente previamente

pesada y se selló con cinta de papel aisladora. Inmediatamente despachado el paciente, fueron pesadas para evitar cualquier fenómeno de evaporación que pudiera alterar la cuantificación. Se consignó la cantidad de gasas usadas por procedimiento. Luego, se multiplicó la cantidad de gasa utilizadas por lo que pesaban antes de ser utilizadas. Se pesó la bolsa de nylon con las gasas ya utilizadas en su interior. A esta cifra se le restó el peso de la bolsa que las contenía. Luego a este último número se restó el peso de las gasas sin utilizar. Obteniendo este resultado se realizó la conversión de mgrs a ml en una razón de 1:1. (Gautam A. Madan, 2005 y Campbell et al, 2000)

Examen de Tiempo de Sangría



Fig 1: *Insuflar hasta 40 mm de Hg*



Fig 2: *Dispositivo Surgicutt*



Fig 3: *Toma examen tiempo de sangría*



Fig 4: *Dispositivo usado inutilizable.*



Fig 5: *Incisión horizontal de dimensiones Definidas por el dispositivo*



Fig 6: *Secado de la sangre en un lugar alejado de la incisión.*



Fig 7: *Tomando el Tiempo de sangría*



Fig 8: *Cronómetro*

Elementos de Hemostasia



Fig 9: *Sutura seda negra 3/0 como*



Fig 10: *Ácido tranexámico (Espercil) Medida de hemostasia complementaria.*

Cuantificación cantidad de sangrado



Fig 11: *Gasa dentro de bolsa de nylon sellada*



Fig 12: *Pesa digital con la gasa con sangre.*

Resultados

El 100% de los pacientes tanto del grupo de estudio y control no tuvieron complicaciones hemorrágicas, por lo que no se tabuló ni graficó el análisis.

Distribución por edad y sexo

Edad

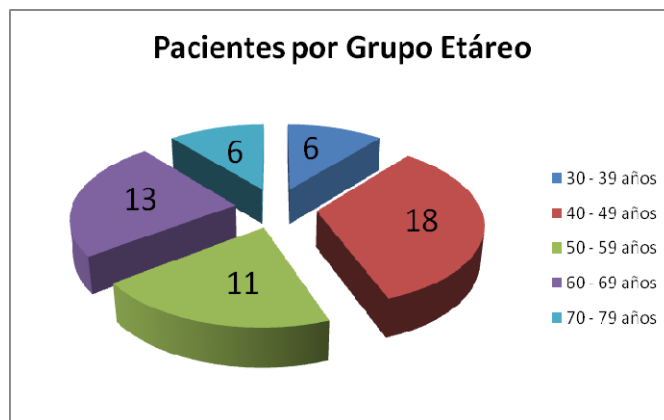
Rangos de Edad	Cantidad de Pacientes por Rango
30 - 39	6
40 - 49	18
50 - 59	11
60 - 69	13
70 - 79	6

Tabla IV: *Distribución de los sujetos de estudio según rango de edad.*

En la tabla de distribución de la muestra según rango de edad, se observa una mayor cantidad de sujetos en el grupo etáreo de los 40- 49 años. El 77,8% de los individuos de la muestra, se concentran entre los 40 y los 69 años, sin hacer distinción entre el grupo de estudio y control.

La concentración de sujetos del estudio en estos rangos de edad coincide con el tipo de población que más demanda en los servicios por tratamientos de exodoncias simples.

Fig 13. *Distribución de pacientes por grupo etáreo.*



➤ **Distribución de los pacientes según sexo**

<u>Sexo</u>	
Mujeres	Hombres
36	18

Tabla V: *Distribución de los pacientes según sexo*

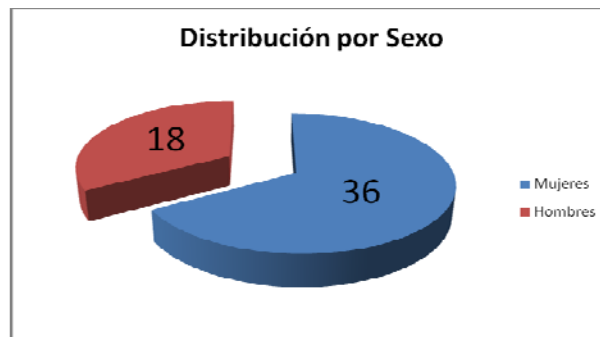


Fig 14: *Distribución de los pacientes según sexo*

En la tabla de la distribución de la muestra por sexo independiente del grupo de estudio al que pertenezca, muestra una relación entre mujeres y hombres de 2:1 respectivamente, lo que corrobora la marcada tendencia del sexo femenino por acudir a los servicios de salud.

Análisis del tiempo de sangría en pacientes con tratamiento de bajas dosis de aspirina.

Tabla VI: Tabla de desempeño del tiempo de sangría en pacientes con tratamiento de aspirina.

Tiempo sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Con tratamiento aspirina	27	254.6	283	77.61	0.30

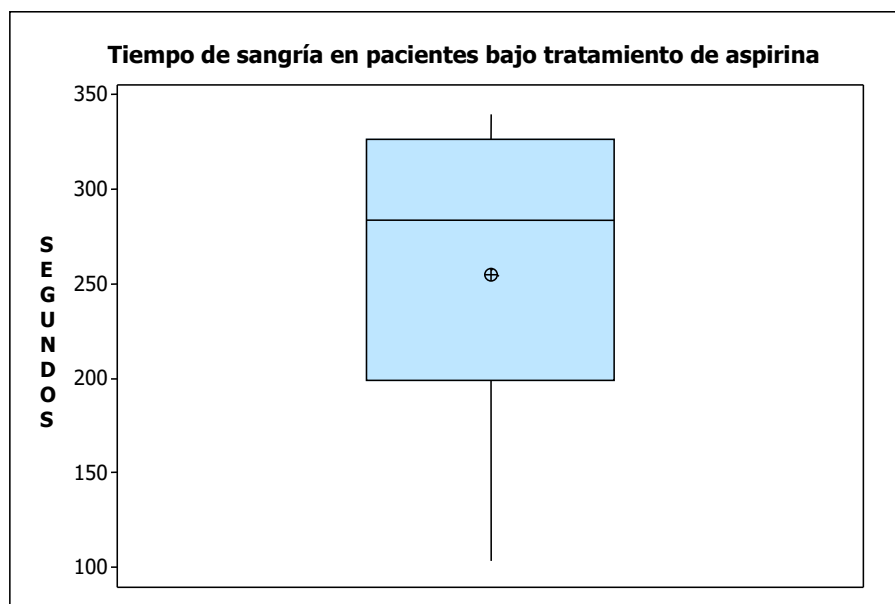


Fig. 15 : Gráfico en que se representa la distribución de los pacientes bajo tratamiento con aspirina según sus valores de tiempo de sangría medidos en segundos.

Se aprecia que el tiempo de sangría en pacientes bajo tratamiento de aspirina tiene una considerable dispersión. Por otra parte el promedio fue en este grupo de 254,6 segundos (4 min 15 seg).

De los datos se estima que el tiempo de sangría promedio en los pacientes con tratamiento de aspirina, es menor o igual a 280 segundos (4 min 40 seg), **con un 95% de confianza** de no presentar complicaciones hemorrágicas.

Análisis del tiempo de sangría en pacientes sin tratamiento de bajas dosis de aspirina.

Tabla VII: *Tabla de desempeño del Tiempo de Sangría en pacientes sin tratamiento de aspirina.*

Tiempo sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Sin tratamiento aspirina	27	136	130	53.8	0.39

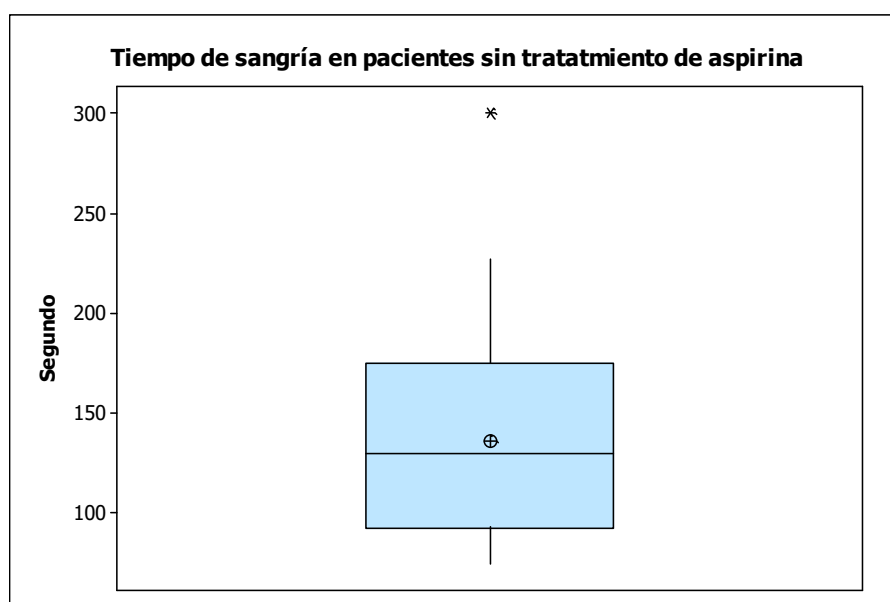


Fig 16: *Gráfico en que se representa la distribución de los pacientes sin tratamiento de aspirina, según sus valores de tiempo de sangría medidos en segundos.*

Se aprecia que el tiempo de sangría en pacientes sin tratamiento de aspirina tiene una dispersión considerable. Por otra parte el promedio en este grupo fue de 136 segundos (2 min 16 seg).

De los datos se estima que el tiempo de sangría promedio en los pacientes sin tratamiento de aspirina es menor o igual a 154 segundos (2 min 34 seg), con un **95% de confianza** de no presentar complicaciones hemorrágicas.

Comparación del tiempo de sangría entre pacientes bajo tratamiento de aspirina diario y pacientes sin tratamiento de aspirina

Tabla VIII: Tabla en que se comparan los desempeños de dos grupos: tiempo de sangría en pacientes con tratamiento de aspirina y sin tratamiento de aspirina.

Tiempo de sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Con tratamiento de aspirina	27	254.59	283.00	77.61	0.30
Sin tratamiento de aspirina	27	136.04	130.00	53.80	0.40

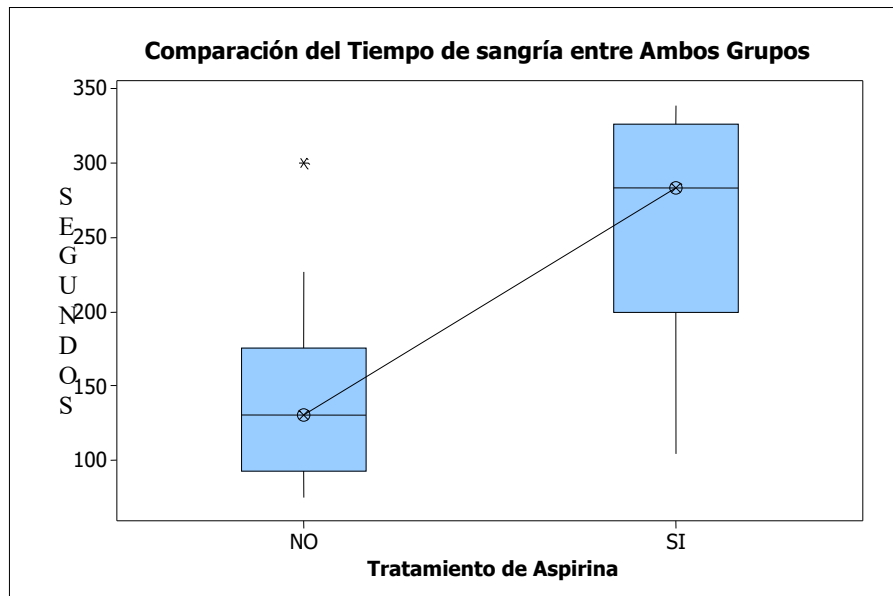


Fig 17: Gráfico de box-plot en que se comparan los tiempos de sangría medidos en segundos entre ambos grupos de estudio (pacientes con y sin tratamiento de aspirina)

En la figura se aprecian diferencias en los tiempos de sangría entre los grupos de pacientes con tratamiento de aspirina y los pacientes sin tratamiento de aspirina, siendo mayores los valores en el primer grupo.

Ambos grupos son heterogéneos, presentando una mayor dispersión los pacientes sin tratamiento de aspirina.

En la Tabla se observan los cálculos estadísticos, destacándose entre ellos el promedio de los tiempos de sangría. Se muestra una relación aproximada de 2:1 entre pacientes con tratamiento de aspirina y sin tratamiento de aspirina.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

P-valor test de Kruskal-Wallis: 0,000

Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística es despreciable, existe evidencia significativa para decir que hay diferencias comparables entre ambos grupos.

Comparar la cantidad de mililitros de sangrado con el número de raíces del diente extraído

Tabla IX: Tabla que muestra las medidas de desempeño relacionando la cantidad de sangrado según el número de raíces del diente extraído.

Cantidad de sangrado (ml)	Promedio	Mediana	Desv. Estándar
1	1.5696	1.000	2.1972
2	2.3632	2.300	2.1864
3	3.8667	1.500	4.1447

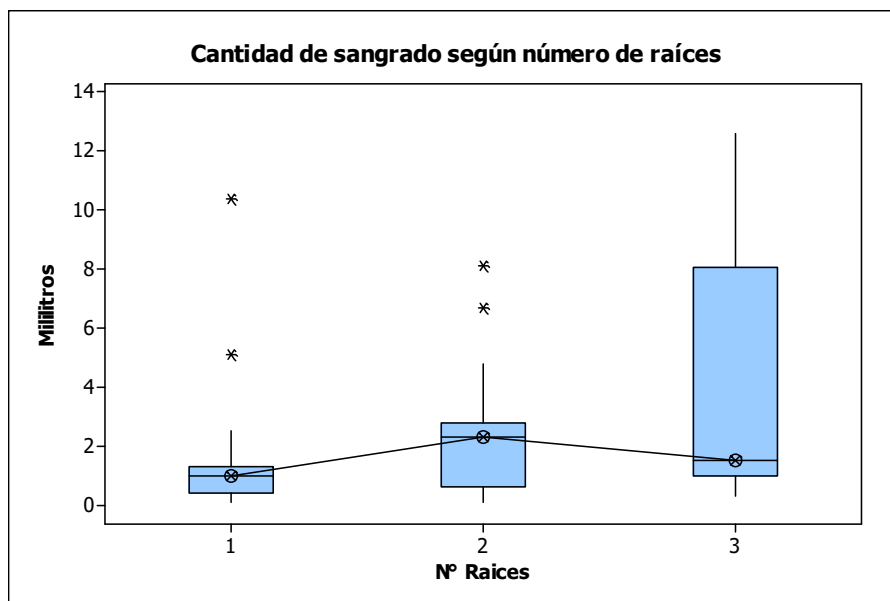


Fig 18 : Gráfico en que se relacionan las cantidades de sangrado en mililitros según el número de raíces de los dientes extraídos.

Se aprecia que la cantidad de sangrado en los grupos de las personas según el número de raíces del diente extraído, es diferente y se incrementa a medida que el número de raíces aumenta, llegando incluso a una relación similar en proporción cercana a 1:2:3.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambos grupos, se aplicará el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.: P-valor test de Kruskal-Wallis: 0,11

Dado que la probabilidad de que los grupos sean iguales es considerable, existe evidencia significativa para decir que los 3 grupos no son iguales.

Asociación existente entre la cantidad de sangrado y el tipo de paciente.

Tabla X: *Tabla de desempeño en que se comparan cantidades de sangrado estratificadas en leve y moderado con el tipo de paciente (con y sin medicación con aspirina)*

Cantidad de sangrado	Sin tratamiento de aspirina		Con tratamiento de aspirina		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Leve	21	77,78	22	81,48	43	79,63
Moderado	6	22,22	5	18,52	11	20,37
Total	27	100	27	100	54	100

Los pacientes fueron clasificados según la cantidad de sangrado intraoperatorio en leve (menos de 2,1 ml), moderado (entre 2,1 y 30 ml) y severo (más de 30 ml). Los resultados demostraron una distribución muy similar entre los pacientes con sangramiento leve y moderado entre ambos grupos de estudio, además no hubo presencia de sangrado severo en nuestros registros.

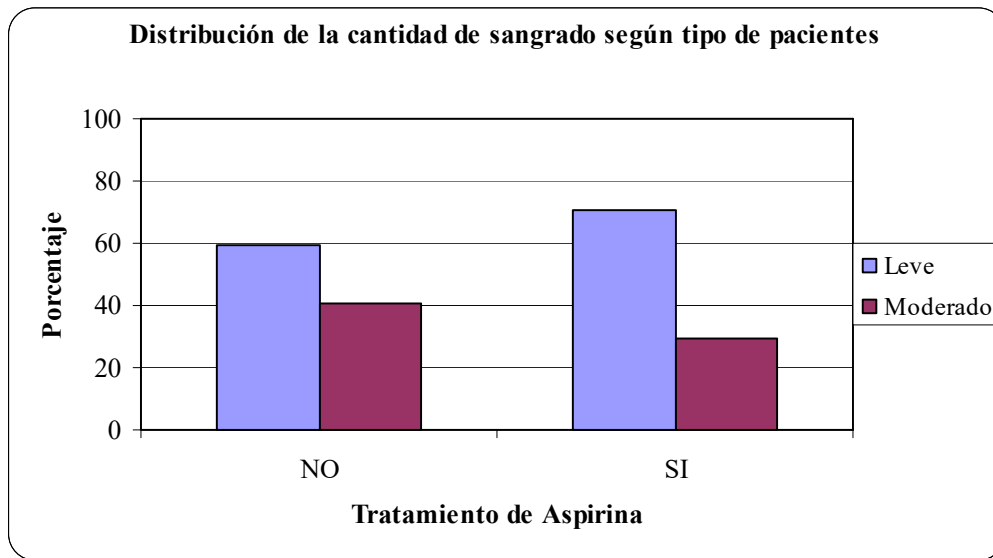


Fig 19 : Gráfico en que se representa la distribución de la cantidad de sangrado estratificada en leve y moderado, con respecto al tipo de paciente (con o sin medicación con aspirina)

El gráfico demuestra que la cantidad de sangrado entre pacientes bajo tratamiento de aspirina y sin tratamiento de aspirina tiene diferencias poco significativas, concluyendo que el riesgo hemorrágico en ambos grupos es similar.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de medianas de Mood.: P-valor test de Mood's: 0,273

Comparar el tiempo de sangría entre cantidad de sangrado intraoperatorio leve y moderado

Tabla XI: Tabla de desempeño en que se comparan los tiempos de sangría en segundos con la cantidad de sangrado estratificada en leve y moderada.

Tiempo sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Cantidad de sangrado leve	43	189.88	175	86.70	0.45
Cantidad de sangrado moderado	11	216.55	220	99.83	0.46

El coeficiente de variación (CV) indica que ambos grupos son heterogéneos.

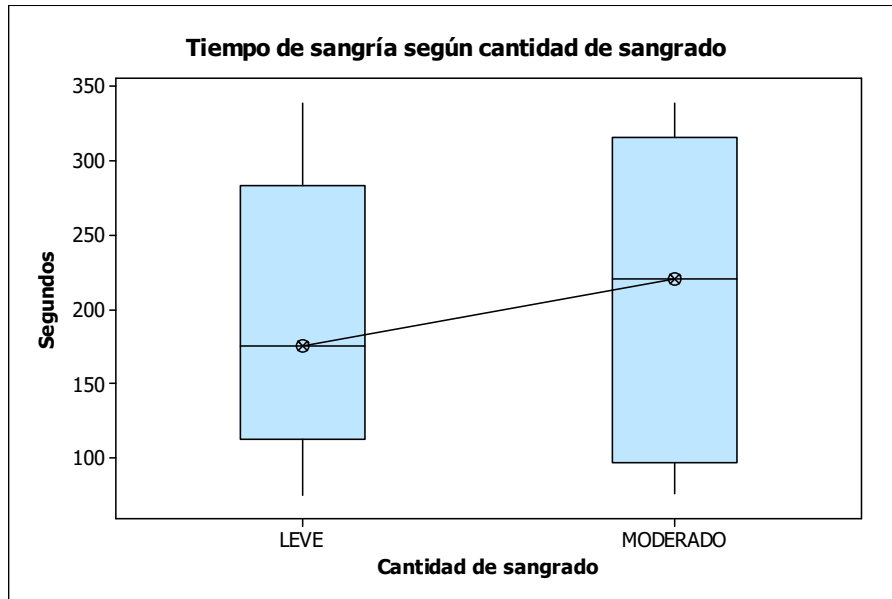


Fig 20 : Gráfico en que se comparan el tiempo de sangría medido en segundos con respecto al cantidad de sangrado estratificada en leve y moderada.

Los tiempos de sangría presentan una leve diferencia entre sí, siendo mayor en los pacientes con cantidad de sangrado moderada. Además, ambos grupos son estadísticamente iguales en cuanto a su dispersión, por lo que son comparables. Este análisis muestra la relación existente entre el tiempo de sangría y la cantidad de sangrado, demostrando que a mayor tiempo de sangría hay una mayor cantidad de sangrado, no siendo esta relación proporcional pero si verdadera, de modo que determinamos que el tiempo de sangría es un buen indicador para determinar la cantidad de sangrado esperada en una cirugía bucal.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicará el test no paramétrico de Kruskal-Wallis: P-valor test de Kruskal-Wallis: 0,367

Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística no es despreciable, por lo que no hay evidencia significativa para rechazar que existen diferencias en los tiempos de sangría entre pacientes que presentan cantidad de sangrado leve y pacientes que presentan cantidad de sangrado moderada.

Resultados Complementarios

Pacientes Hipertensos

Tiempo de sangría según padecimiento de hipertensión.

Tabla XII: *Tabla de desempeño en que se comparan los tiempos de sangría medidos en segundos de pacientes con y sin hipertensión*

Tiempo sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Con hipertensión	22	243	254	83.36	0.34
Sin hipertensión	32	162.53	144.50	78.55	0.48

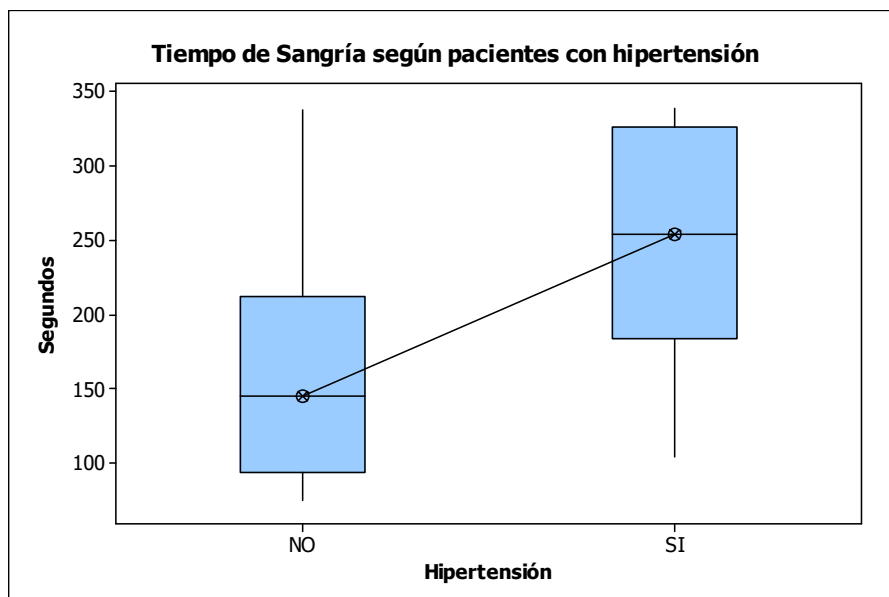


Fig 21 : *Gráfico en que se comparan los tiempos de sangría medidos en segundos entre pacientes con y sin hipertensión.*

El tiempo de sangría en cuanto a su media y mediana presentan diferencias bastante significativas, siendo mayor en los pacientes con hipertensión y menor en los pacientes sin hipertensión habiendo una relación en su promedio de 3:2 respectivamente.

Como test estadístico para comparar ambas poblaciones se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. P-valor test de Kruskal-Wallis: 0,001.

La probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística es despreciable. Por lo anterior existe evidencia significativa para afirmar que hay diferencia entre las poblaciones de pacientes con y sin hipertensión.

Cantidad de sangrado según padecimiento de hipertensión.

Tabla XIII: *Tabla de desempeño que compara la cantidad de sangrado medida en ml entre pacientes con y sin hipertensión.*

Cantidad de sangrado (ml)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Con hipertensión	22	1.1895	0.8	1.1597	0.97
Sin hipertensión	32	1.4953	1.0	1.979	1.32

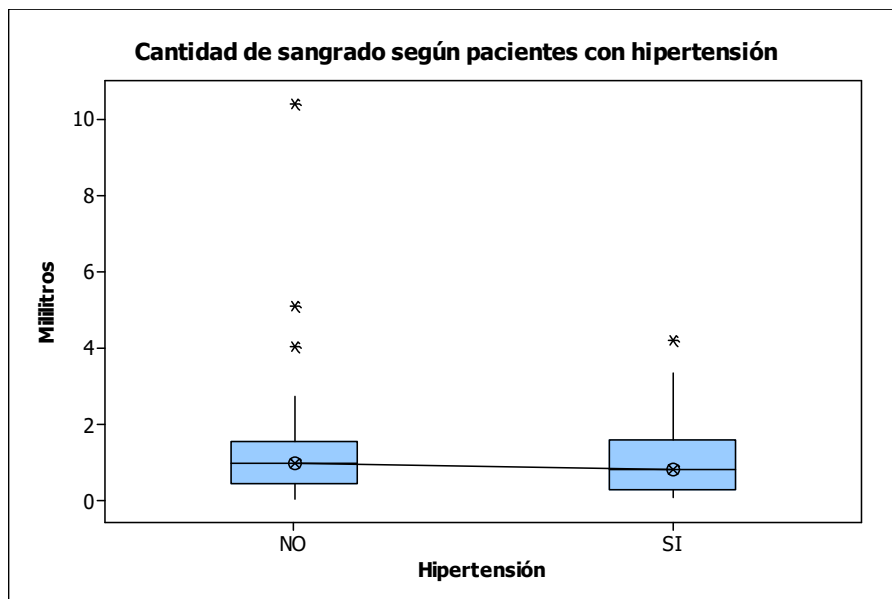


Fig 22 : *Gráfico tipo Box-s pot en que se comparan las cantidades de sangrado medidas en mililitros entre pacientes con y sin hipertensión.*

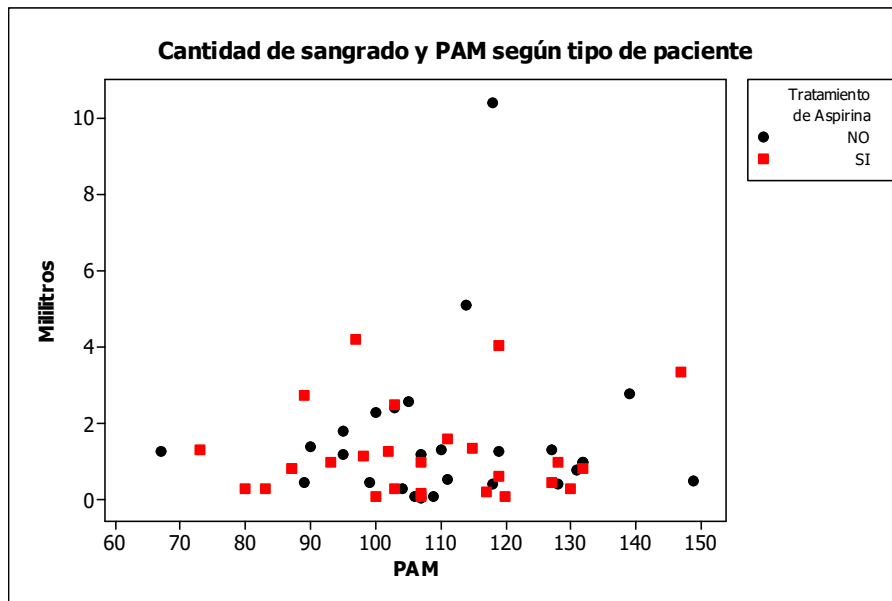
No se aprecian diferencias significativas en cuanto a las medidas de desempeño, en la cantidad de sangrado con respecto a los pacientes que padecen o no de hipertensión. Además ambos grupos son heterogéneos presentando mayor dispersión el grupo de pacientes sin hipertensión. Es por esto que la medida a comparar es la mediana y no el promedio que se ve altamente afectado por la dispersión de la población.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de medianas de Mood. P-valor test de Mood's: 0,665.

Otra forma de medir la Hipertensión fue por medio de la Presión Arterial Media (PAM).

Determinar si existe asociación entre la presión arterial media y la cantidad de sangrado

Fig 23: Cantidad de sangrado y PAM según tipo de paciente.



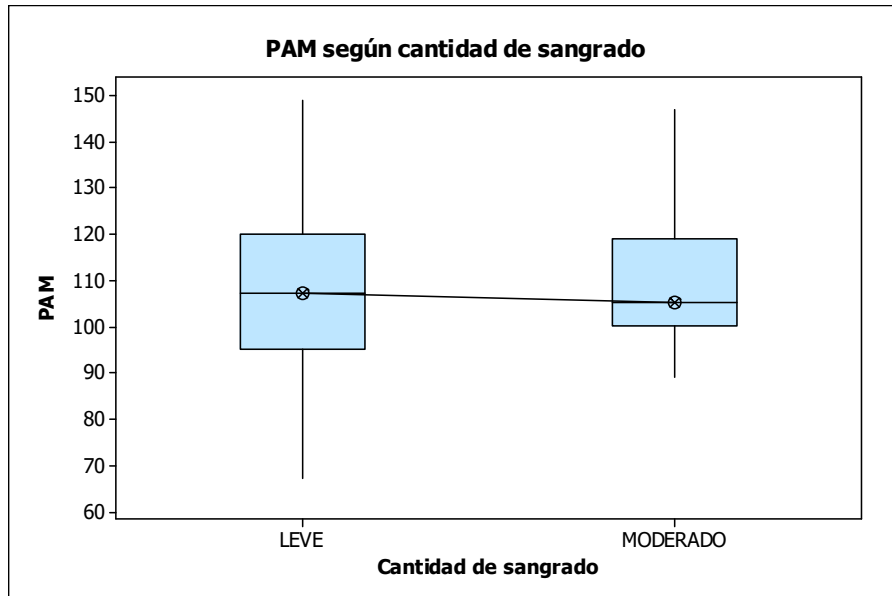
Se aprecia que entre la cantidad de sangrado y la presión arterial media no existe una relación evidente. Además, los pacientes con y sin tratamiento de aspirina presentan cantidad de sangrado similar.

Se puede afirmar que al menos no existe asociación lineal entre cantidad de sangrado y presión arterial media con un coeficiente de correlación lineal igual a 0.082.

Tabla XIV: Presión arterial media según cantidad de sangrado leve o moderada.

Cantidad de sangrado (ml)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V
Cantidad de sangrado leve	43	112.18	105	17.75	0.15
Cantidad de sangrado moderada	11	108.16	107	17.83	0.16

Fig 24: Cantidad de sangrado según pacientes con PAM alterada o normal.



No se aprecian diferencias en la cantidad de sangrado en cuanto a sus medidas de desempeño. Además, ambos grupos son homogéneos.

Comparación de la PAM según la cantidad de sangrado leve o moderada

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test “t de Student” para muestras independientes:

P-valor test “t de Student”: 0.513

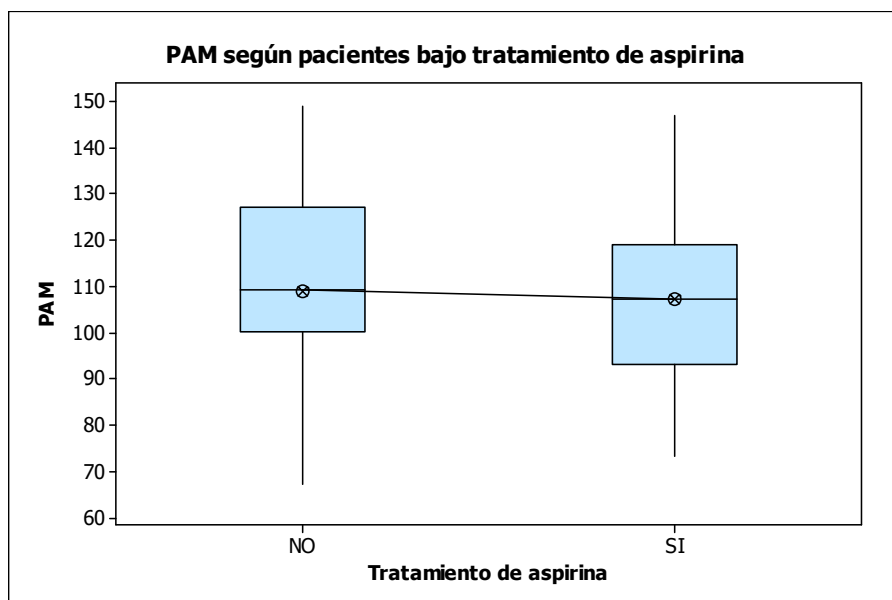
Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística es considerable, existe evidencia significativa para no rechazar esta hipótesis.

Comparar la presión arterial media según pacientes con o sin tratamiento de aspirina

Tabla XV: Presión arterial media según pacientes con o sin tratamiento de aspirina.

PAM	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V
Con tratamiento de aspirina	27	111.26	109	17.62	0.15
Sin tratamiento de aspirina	27	106.70	107	17.86	0.16

Fig 25: Presión arterial media según pacientes con o sin tratamiento de aspirina



No se aprecian diferencias en la presión arterial media entre pacientes con o sin tratamiento de aspirina.

La PAM en cuanto a sus medidas de desempeño no presenta diferencias. Además, ambos grupos son homogéneos.

Comparación de la PAM según pacientes con y sin tratamiento de aspirina

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test paramétrico “t de Student” para muestras independientes:

P-valor test “t de Student”: 0.35

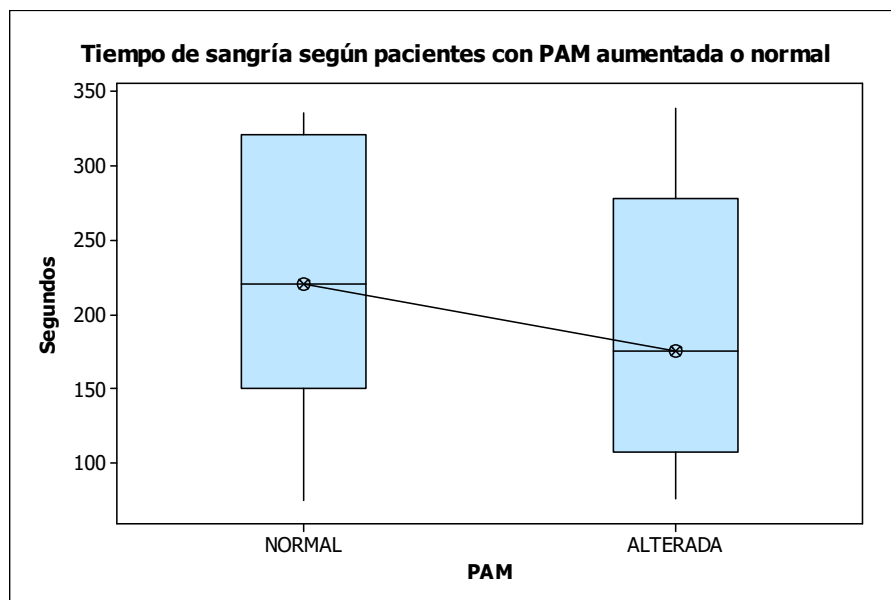
Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística no es despreciable, existe evidencia significativa para no rechazar esta hipótesis.

Comparar el tiempo de sangría según pacientes con PAM aumentada y pacientes con PAM normal

Tabla XVI: Tiempo de sangría según pacientes con PAM aumentada o normal.

Tiempo de sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V
Con PAM normal	37	218.71	220	90.83	0.41
Sin PAM aumentada	17	184.57	175	87.56	0.47

Fig 26: Tiempo de sangría según pacientes con PAM aumentada o normal.



Se aprecian diferencias en el tiempo de sangría en pacientes con PAM normal y PAM alterada.

El tiempo de sangría en cuanto a sus medidas de desempeño presenta diferencias , siendo mayor en los pacientes con PAM normal. Además, ambos grupos son homogéneos.

Comparación del tiempo de sangría según pacientes con PAM aumentada o normal.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

P-valor test de Kruskal-Wallis: 0,174

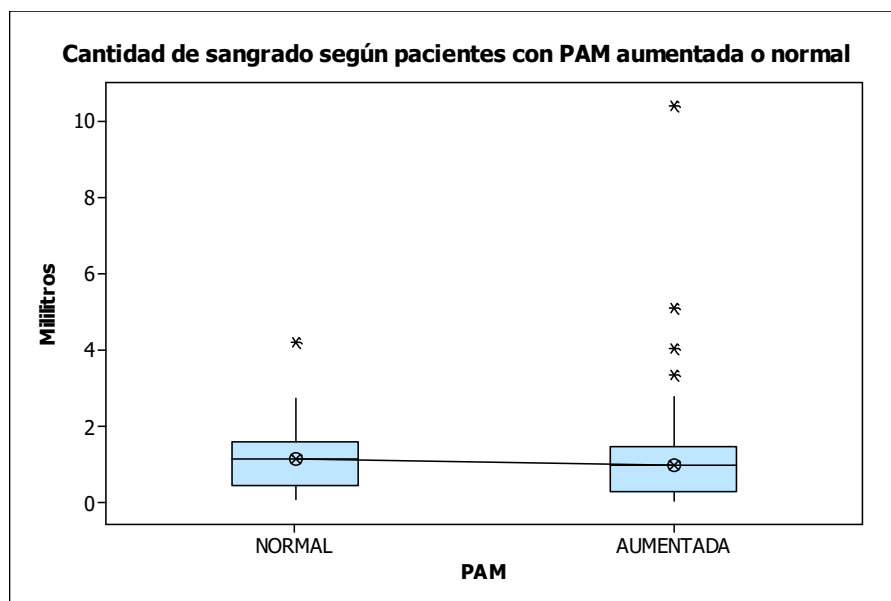
Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística no es despreciable, existe evidencia significativa para no rechazar esta hipótesis.

Comparar la cantidad de sangrado según pacientes con PAM aumentada y pacientes con PAM normal

Tabla XVII: Cantidad de sangrado según pacientes con PAM aumentada o normal.

Tiempo de sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V
Con PAM aumentada	37	1.4192	1	1.9212	1.35
Sin PAM normal	17	1.2653	1.15	1.0380	0.8

Fig 27: Tiempo de sangría según pacientes con PAM aumentada o normal.



Se aprecian leves diferencias en la cantidad de sangrado en cuanto a sus medidas de desempeño. Además, ambos grupos son heterogéneos, presentando los pacientes con PAM aumentada una mayor dispersión.

Comparación de la cantidad de sangrado según pacientes con PAM aumentada o normal.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

P-valor test de Kruskal-Wallis: 0,545

Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística no es despreciable, existe evidencia significativa para no rechazar esta hipótesis.

Pacientes Diabéticos.

Tiempo de sangría de pacientes según padecimiento de diabetes.

Tabla XVIII: *Tabla de desempeño en que se comparan los tiempos de sangría medidos en segundos entre pacientes con y sin diagnóstico de diabetes.*

Tiempo sangría (seg)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Con diabetes	6	207	181.5	91.96	0.44
Sin diabetes	48	193.85	182.5	89.73	0.46

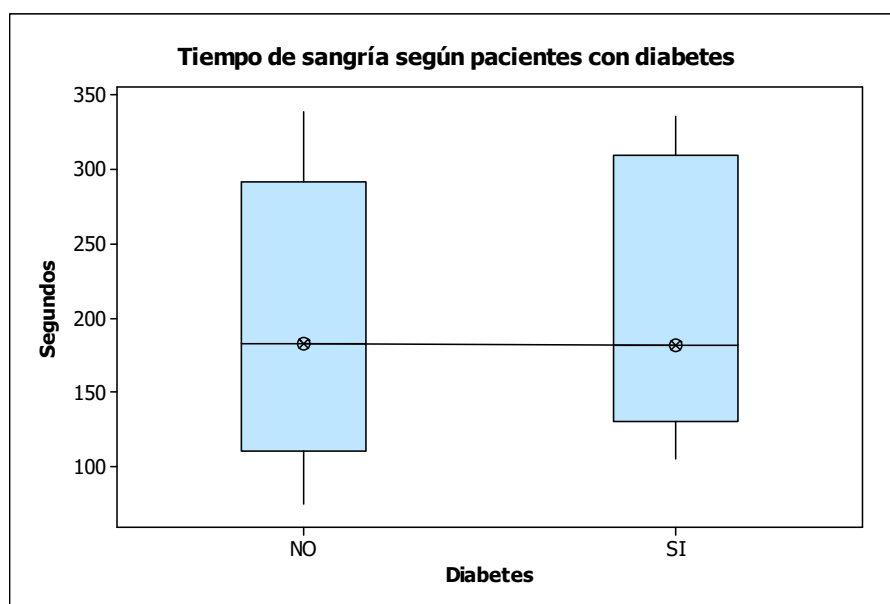


Fig 28 : *Gráfico en que se comparan los tiempos de sangría expresados en segundos entre pacientes que padecen diabetes y pacientes que no padecen esta enfermedad.*

No se aprecian diferencias en el tiempo de sangría entre los grupos de las personas que padecen de diabetes y las que no padecen de diabetes.

El tiempo de sangría en los pacientes con y sin diabetes, en cuanto a las medidas de desempeño **no** presenta diferencias significativas.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis: P-valor test de Kruskal-Wallis: 0,680

Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística no es despreciable no existe evidencia significativa para rechazar esta hipótesis.

Cantidad de sangrado según padecimiento de diabetes.

Tabla XIX: *Tabla de desempeño en que se comparan las cantidades de sangrado según padecimiento de diabetes.*

Cantidad de sangrado (ml)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V.
Con diabetes	6	0.6833	0.65	0.5419	0.79
Sin diabetes	48	1.4567	1.0	1.7609	1.2

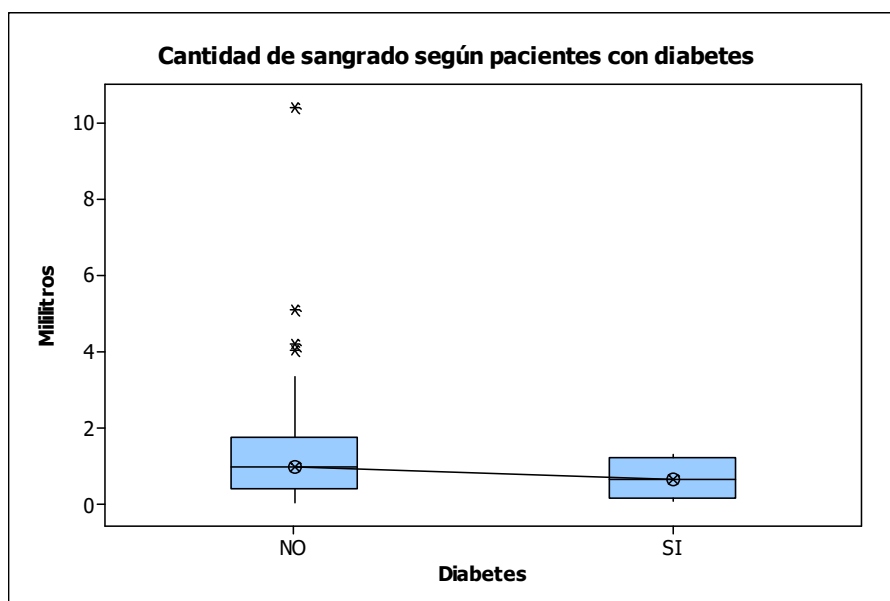


Fig 29 : *Gráfico en que se comparan las cantidades de sangrado medidas en ml entre pacientes con padecimiento de diabetes y pacientes que no presentan esta enfermedad.*

Se aprecian diferencias en la cantidad de sangrado con respecto a los pacientes que padecen o no de diabetes.

La cantidad de sangrado en cuanto a sus medidas de desempeño presentan diferencias, siendo mayor en los pacientes sin diabetes. Además ambos grupos son heterogéneos, presentando mayor dispersión el grupo de pacientes sin diabetes.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de medianas de Mood: P-valor test de Mood's: 0,561

Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística no es despreciable, existe evidencia significativa para no rechazar esta hipótesis.

Comparación de la cantidad de sangrado ante la presencia de Granuloma Periapical

Tabla XX: *Tabla de desempeño en que se comparan las cantidades de sangrado expresadas en ml con respecto a la presencia o no de granuloma periapical.*

Cantidad de sangrado (ml)	N	Promedio	Mediana	Desv. Estándar	C.V
Con granuloma	50	2.3625	1.95	1.2893	0.29
Sin granuloma	4	1.2914	0.9	1.6973	1.31

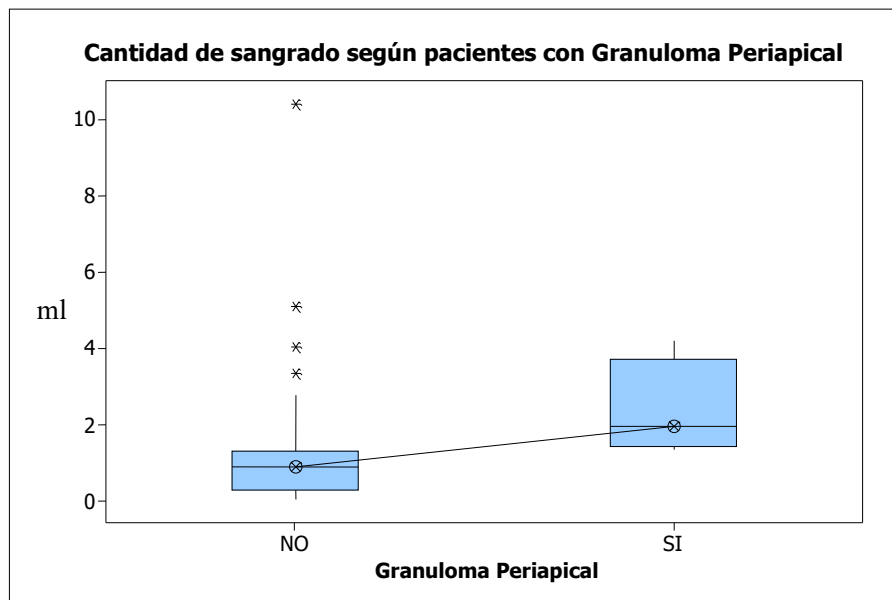


Fig 30 : *Gráfico que compara la cantidad de sangrado de los pacientes según la presencia o no de granuloma periapical.*

La cantidad de sangrado en cuanto a sus medidas de desempeño presenta diferencias, siendo mayor en los pacientes con granuloma. Por otro lado, el grupo de pacientes sin granuloma presenta mayor dispersión. Además debemos afirmar que el promedio de sangrado entre los pacientes con granuloma y sin granuloma está en una relación 2:1 respectivamente.

Para la aplicación del test estadístico para comparar ambas poblaciones, se aplicó el test no paramétrico de medianas de Mood: P-valor test de Mood's: 0,02

Dado que la probabilidad de que las observaciones provengan de la misma población estadística es despreciable, existe evidencia para afirmar que hay diferencias significativas entre los grupos con y sin granuloma periapical.

Odds Ratio Para Riesgo de Sangrado Moderado

Actualmente una medida muy utilizada es el "odds ratio" (OR), para la que no hay un término en castellano que sea bien aceptado. El odds (ventaja o chance) es una forma de representar un riesgo, mediante el cociente entre el número de veces que ocurre el suceso frente a cuántas veces no ocurre. (Rada, 2007 y Cuervo)

Tabla XXI: *Tabla de cálculo de Odds Ratio. En las columnas se encuentran las variables independientes y filas las dependientes.*

	Tiempo de Sangría Mayor de 280 seg	Tiempo de Sangría Menor de 280 seg
Sangrado Moderado	4	7
Sangrado Leve	12	31

$$OR = 4 \times 31 / 12 \times 7$$

$$OR = 1,48$$

El Odds Ratio por lo tanto es de 1,48, lo que indicaría que en pacientes con tiempo de sangría sobre 280 segundos existe un 48 % de probabilidad de tener una hemorragia Moderada (entre 2,1 y 30 ml). Otra forma interpretar este cociente es que de cada 2 personas que tengan sobre 280 segundos de tiempo de sangría, una de ellas tendrá hemorragia moderada al ser sometidas una exodoncia simple.

Odds Ratio Para Riesgo Hemorrágico en Pacientes bajo Tratamiento de Aspirina

Tabla XXII: *Tabla de cálculo de Odds Ratio. En las columnas se encuentran las variables independientes y filas las dependientes*

	Pacientes CON Tratamiento de Aspirina	Pacientes SIN Tratamiento de Aspirina
Sangrado Moderado	5	6
Sangrado Leve	22	21

$$OR = 5 \times 21 / 22 \times 6$$

$$OR = 0,80$$

El Odds Ratio por lo tanto es de 0,80 lo que indicaría al ser menor de 1 que en pacientes con tratamiento de aspirina no existe riesgo alguno de tener hemorragia Moderada y que existiría un 20% de probabilidad de que un paciente que no está medicado con aspirina padezca de hemorragia moderada(entre 2,1 y 30 ml).

Discusión

Varios estudios indican la no conveniencia de suspender el tratamiento de bajas dosis de aspirina, en especial en pacientes con enfermedades cardiovasculares y antecedente de accidente tromboembólico (Burger, et al., 2005 y Collet, et al., 2004) por ello el estudiar más profundamente las conveniencias de no suspender y los nuevos riesgos, costo-beneficio, que ello sumaría (hemorragia local) que es desde el punto de vista médico intrascendente en comparación al riesgo vital que puede conllevar la suspensión. En estudios se describen muertes de pacientes en grupo control con suspensión de aspirina (Collet, et al., 2004 y Loke, et al., 2002), es claro por lo tanto que el análisis de los riesgos de hemorragia en este tipo de pacientes debe ser efectuado con grupos control de pacientes sin indicación de uso de aspirina para que sea éticamente correcto.

Como limitaciones tenemos que en los estudios de similares características no se describe si el método de toma de tiempo de sangría de Ivy se realiza de forma estandarizada a diferencia del estudio nuestro en que utilizamos el dispositivo Surgicut ya descrito en materiales y métodos, lo que lo hace reproducible y comparable. Además la obtención de la Muestra por Cuotas impidió la aleatoriedad y limitó el tamaño en la selección de los pacientes en estudio y finalmente como se señala en el párrafo anterior se descartó el Ensayo Clínico Controlado por razones éticas.

Agregamos el análisis de patologías asociadas tan prevalentes como hipertensión y diabetes en ambos grupos de estudio como variables que pueden modificar los resultados, a diferencia de estudios anteriores en los que no se consideraron. Cabe mencionar que la hipertensión se evaluó bajo dos prismas, uno considerando un índice (PAM, McEniery, et al., 2007) que se aplicó a todos los pacientes con y sin hipertensión de ambos grupos cuyos resultados no reflejaron una asociación estadística con el tiempo de sangría y la cantidad de sangrado. Por otro lado los pacientes con diagnóstico de hipertensión mostraron un aumento estadísticamente significativo en el tiempo de sangría sin alteración en la cantidad de sangrado.

En lo que respecta a patologías asociadas se evidenció que en los pacientes diabéticos hay una disminución estadísticamente significativa en la cantidad de sangrado, pero no hay alteración en los tiempos de sangría lo que se explica fácilmente por la microangiopatía esperable en todo diabético crónico (Guyton, 2005).

La Presencia de Granuloma Periapical es uno de los factores que nos pueden generar una mayor hemorragia, independiente de la medicación con aspirina y de los resultados del examen del tiempo de sangría, es la presencia de un granuloma periapical en relación al diente a extraer. La explicación está principalmente dada por las características histológicas de esta lesión.

El término granuloma periapical se refiere a una masa de tejido de granulación crónicamente inflamado en relación al ápice de un diente desvital. Este nombre usado de manera frecuente no es totalmente acertado porque la lesión no presenta una inflamación granulomatosa verdadera al microscopio.

El granuloma periapical puede originarse luego del desarrollo de un absceso periapical o puede desarrollarse como una patología periapical inicial. Estas lesiones son dinámicas y pueden transformarse en quistes periapicales o pueden mostrar exacerbaciones agudas con la consecuente formación de abscesos.

Características histopatológicas: los granulomas periapicales consisten en tejido de granulación inflamado rodeado de una pared de tejido fibroso conectivo. Muestra una densidad variable de infiltrado linfocitario, células plasmáticas e histiocitos.. Pueden encontrarse también áreas de extravasación de células sanguíneas rojas con pigmentación de hemosiderina. (Neville, 2002).

Los valores *entre el tiempo de sangría de Ivy en pacientes con y sin aspirina y nuestros resultados*, presentan diferencias con la literatura por la reproductibilidad del examen del tiempo de sangría y la sensibilidad de éste que han estado sujetos a controversias desde su primera versión en 1935. Las modificaciones en primer lugar para estandarizar la toma de este examen, objetivar los resultados y hacerlo reproducible sin importar el operador, es lo que impide comparar nuestro estudio con los estudios más clásico en este aspecto. Se ha intentado usar otros métodos para determinar la actividad plaquetaria, pero por los costos, dificultades técnicas y falta de estudios se ha definido al tiempo de sangría como el examen de rigor para evaluar la actividad plaquetaria. Como parámetros normales se ha establecido valores menores a 6 minutos en el método de Ivy (Kwon y Laskin, 2003) y menor a 3 minutos en el método de Duke.

Nuestros resultados difieren con los primeros estudios en que comparan el tiempo de sangría de Ivy de pacientes normales con un grupo de sujetos medicados con aspirina. Obteniendo nuestro grupo experimental un promedio de 4 minutos, 15 segundos, valor dentro de los rangos normales de este examen que difiere de otros estudios en los cuales se produce un aumento por fuera de los parámetros normales, dando promedios de 9 minutos e incluso dejando como límite normal en pacientes medicados con aspirina hasta un tiempo de 16 minutos (Mielke et al., 1969). Además se observó en pacientes del grupo control (sin injección de aspirina) valores en promedio de 4 minutos a diferencia de los nuestros de 2 minutos, 26 segs. Para explicarnos esta gran diferencia debemos analizar varios factores :

- En primer lugar, según la literatura, se realizó en pacientes que no tomaban aspirina diariamente en bajas dosis sino que se les dio una única dosis de alta concentración (entre 600 mgrs y 1 gr) dos horas antes de realizarles el examen.
- Por otro lado la incisión era mucho más extensa, de 1 mm de profundidad y 9 mm de longitud (Mielke et al., 1969), a diferencia de la que realizamos nosotros de 1 mm de profundidad y 5 mm de longitud (método estandarizado), dando una disminución proporcional de 2:1 con nuestro método.

Si comparamos nuestro estudio con aquellos que utilizan parámetros similares a los nuestros vemos que efectivamente los resultados son similares, incluso con muestras de igual tamaño. Hay efectivamente un aumento en el tiempo de sangría en pacientes que consumen bajas dosis de aspirina pero dentro de parámetros totalmente normales (Ardekian et al., 2000, Gautam, et al. 2005)

Hay que mencionar también un error muy común que se repite en varios estudios en que generalizan sobre la suspensión de fármacos anticoagulantes dentro de los cuales la aspirina es incluida. En estos se toma como parámetro el INR, valor que no se ve alterado con el consumo de aspirina, pero sí de anticoagulantes como la warfarina. (Jeske y Suchko, 2003)

En la Cuantificación de la Hemorragia intraoperatoria usamos un sistema similar a los que se describen en la literatura (Campbell, et al., 2000) con excepciones como el uso de hemosuctor para esta cuantificación (Ardekian, et al., 2000 y Gautam, et al., 2005) que fue descartado por nosotros al generar presión negativa sobre la herida en forma constante y no favorecer la hemostasia. Otros factores importante a considerar en la etapa de calibración del instrumento fue el uso de anestésico local al 2% (lidocaína con epinefrina 1:50.000) en todos los pacientes, además del tiempo de compresión con la gasa de 5 minutos y la colocación en ese momento de un punto de sutura descartando el uso de medidas anexas indicadas en el protocolo debido a que no se presentaron complicaciones hemorrágicas en ninguno de los dos grupos. Obtuvimos Similares resultados en lo que respecta a cuantificación de hemorragia intraoperatoria a lo obtenido por Gautam (2005) y Ardekian (2000). En nuestro estudio estratificamos los pacientes de acuerdo a su cantidad de sangrado en leve, moderado y alto lo que permitió relacionarlo con la ingesta o no de aspirina, sin que se presentaran diferencias significativas, lo que se explica por la condicionante del uso de vasoconstrictor, a nuestro entender.

Se logró establecer un índice probabilístico (Odds Ratio) para determinar una asociación de tiempo de sangría y riesgo de tener una hemorragia moderada.

Conclusiones

Los pacientes que están bajo medicación diaria con bajas dosis de aspirina efectivamente sí presentan un aumento en sus tiempos de sangría pero sin sobrepasar los valores normales, lo que trae como consecuencia un leve aumento en el riesgo hemorrágico del paciente, pero que no implicaría la aparición de un evento no solucionable con medidas locales de hemostasia, por lo que éstas debieran usarse sin excepción.

Si bien el aumento en la cantidad de sangrado intraoperatorio no es proporcional al aumento del valor del tiempo de sangría en pacientes que toman aspirina, la posibilidad de tener una hemorragia moderada es en efecto más alta, de un 48% cuando el tiempo de sangría está por sobre los 280 segundos, por lo que concluimos que este examen sí es un buen indicador para predecir que entre más alto sea su valor, más posibilidades de presentar un sangrado intraoperatorio más elevado.

El aumento en el tiempo de sangría tiene relación con la inhibición en la adherencia plaquetaria que produce la aspirina. Al ser este efecto irreversible, los pacientes que tomen bajas dosis de aspirina efectivamente duplicarán su tiempo de sangría como muestran los resultados de este estudio. El por qué este efecto antiplaquetario no representó mayores complicaciones en el manejo intra y postoperatorio de estos pacientes y el que la cantidad de sangrado haya sido relativamente similar al grupo control, tiene que ver con el uso en todos los pacientes de lidocaína al 2% con epinefrina, y utilización de medidas de hemostasia (compresión con gasa y sutura hemostática). Estas maniobras dan tiempo para que, a pesar de no haber formación del tapón plaquetario, se desencadenen los procesos de la vía extrínseca e intrínseca de la teoría clásica de la cascada de la coagulación. Por todas estas razones indicamos estas medidas de hemostasia local como protocolo en la atención de estos pacientes. Es interesante también considerar en este punto que la ausencia de diferencias significativas de las cantidades de sangrado entre los dos grupos de estudio, a pesar de haber tenido tiempos de sangría evidentemente diferentes, se debe a la forma de haber sido tratados de la misma manera por el protocolo de atención que establecimos y describimos anteriormente.

Los pacientes diabéticos como consecuencia de su enfermedad, sufren de una microangiopatía, como se describe ampliamente en la literatura. Esto explicaría el por qué presentan una reducción en la cantidad de sangrado pero no del tiempo de sangría. En lo que respecta *a la presión intravascular*, el análisis de la PAM de todos los pacientes, tanto del grupo en estudio como el de control concluyó que no existe ninguna relación entre una PAM aumentada y un mayor tiempo de sangría y tampoco hay una relación entre una mayor cantidad de sangramiento y PAM, siendo estas variables independientes de la ingesta de aspirina o no. Por otro lado al estudiar los pacientes Hipertensos se concluye que estos presentan un mayor Tiempo de Sangría sin aumento de la cuantía de la hemorragia, que se explica por la hemostasia local ya descrita como protocolo para ambos grupos.

El número de raíces como parámetro anatómico, sólo indica un aumento proporcional en la cantidad de sangre perdida sin que se observen alteraciones en el tiempo de sangría.

Según nuestra experiencia y lo que aporta la bibliografía, y teniendo en cuenta que la hemostasia en cirugía bucal menor es multifactorial, el diagnóstico certero del diente a extraer es otro punto muy importante a considerar ya que nos puede explicar o ayudar a predecir si tendremos una cantidad de hemorragia mayor o algún otro tipo de complicación, independiente del tipo de paciente y de si toma o no aspirina, por los factores locales que aporta. En nuestro estudio

mencionamos la presencia de granuloma periapical como factor que influye en el aumento de la cuantía de la hemorragia por lo que debe ser siempre removido del alvéolo

Sugerencias

De realizar este u otro estudio parecido que compartan las variables usadas, según los resultados obtenidos sugerimos realizar el cálculo para muestra de la siguiente forma:

$$n_0 = \frac{Z^2 \cdot S^2}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \cdot 2.825^2}{(0.5)^2} = 122.6 \approx 123 \text{ pacientes} .$$
 Tamaño de muestra para estimar la media de cantidad de sangrado con una confianza del 95% y un error de precisión de 0.5 ml.

$$n_0 = \frac{Z^2 \cdot S^2}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \cdot 89.2^2}{(10)^2} = 305.6 \approx 306 \text{ pacientes} .$$
 Tamaño de muestra para estimar la media de tiempo de sangría con una confianza del 95% y un error de precisión de 10 segundos.

Se puede cambiar el error de precisión dependiendo de lo que se crea pertinente. Como se puede observar aquí se tomaría en cuenta los resultados y margen de error por variable lo que en el caso de tomar como variable principal la cantidad de sangrado sería de 122 pacientes entre grupo de estudio y grupo control.

Como sugerencia respecto al diseño de otro estudio a realizar sugerimos nuestra idea original y que inspiró los resultados que hoy podemos observar, un ensayo clínico controlado, donde la diferencia estaría en el grupo control pues serán pacientes a los que se les suspenda su medicación de aspirina por 7 días antes del procedimiento, para primar la ética se medicarán pacientes que en estricto rigor no necesiten la medicación para prevención de un evento tromboembólico y en ellos se deberán controlar tiempos de sangría previo a la suspensión y en el día del acto quirúrgico.

También Sugerimos la realización de otro tipo de estudio en el que se mida de la misma forma que en este estudio la cantidad de sangrado con un grupo de estudio en el que se usará anestésico sin vasoconstrictor y otro de control en el que se usará anestésico con vaso constrictor, y usando sólo gasas compresivas para la realización de la hemostasia. De forma de medir que sin la acción de estas medidas locales la relación entre tiempo de sangría y cantidad de sangrado sea proporcional y de esa forma poder predecir por medio del tiempo de sangría una complicación hemorrágica fielmente y proporcional a los segundos del tiempo de sangría.

Bibliografía

- Annemans, L., Lamotte M., et al., (2006) “Which patients should receive aspirin for primary prevention of cardiovascular disease? An economic evaluation”, *Int J Clin Pract* September 2006, 60, 9, 1129-1137.
- Ardekian León., Gaspar Ronen, et al., (2000) “Does low- dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures?”, *JADA*, Vol. 131, Marzo 2000.
- Augustovski, F., Cantor, S., et al., (1998) “Aspirin for primary prevention of cardiovascular events”, *J Gen Inter Med* 13: 824-835.
- Awtry, E., Loscalzo J., (2000) “Aspirin”, *Circulation* 101;1206-1218.
- Balcells, “*La clínica y al Laboratorio*”, 18° edición, Masson, 2000, p195-213.
- Barrero, M., Knezevic, M., et al., (2002), “Oral Surgery in the Patients *undergoing* oral anticoagulant therapy”, *Medicina Oral*, 7: 63-70.
- Beirne, R., Koeler, J., (1996) “Surgical management of patients on warfarin sodium”, *Journal of Oral and maxillofacial surgery*, 54; 1115-1118.
- Brennan, Michael., Wynn, Richard., et al., (2007) « Aspirin and bleedin in dentistry ; an update and recommendations », *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, Vol. 104 No. 3 Septiembre 2007.
- Burger, W., Chemnitiu, M., et al., (2005) “Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis”, *Journal of Internal medicine*, 257: 399-414.
- Campbell, J., Alvarado, F., Murray, A., (2000) “Anticoagulation and Minor Oral Surgery: Should the Anticoagulation Regimen Be altered?”, *Journal of Oral and maxillofacial Surgery*, 58: 131-135.
- Centro Centroamericano de Población, Universidad de Costa Rica “Medidas de Asociación en Epidemiología”, disponible en: http://ccp.ucr.ac.cr/cursos/epidistancia/contenido/3_epidemiologia.htm#ejemploor
- Collet, JP., Montalescot, B., (2004) “Impact of Prior Use or recent Withdrawal of oral Antiplatelet agents on acute coronary Syndromes”, *Circulation*, 2004; 110; 2361- 2367.
- Cotram, S., y Kumar, V., Robbins y Stanley, (2005), “Trastornos hemodinámicas, enfermedad tromboembólica y Shock”, *Patología Estructural y Funcional*, Cap 4, 125-132.
- Cuervo J., et al., *Pediatría Basada en la Evidencia*, disponible en : http://www.aepap.org/evidencias/otros_conceptos.htm
- Deitcher, S., (2005), “Tratamiento Antiplaquetario, Anticoagulante y Fibrinolítico”, *Harrison Principios de Medicina interna*, editado por Dennis Kasper, et al., 771-774.

- Fisher, Lorenz., Schlienger, Raymond., et al., (2007), « Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction », *Archives of international medicine*, 2004; 164; 2472- 2476.
- Gautam A.Maddan, Sodal G. Madan, et al.,(2005) “Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients”, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Sept;63(9)1262-65
- Gay, C., Berini, L., (2004) “Intervención Quirúrgica. Estudios preoperatorios. Hemostasia”, *Tratado de Cirugía Bucal Tomo I* Cap 3.
- Goodman and Gillman, “*Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*”, volumen II 9º edición, Mc Graw-Hill, 1996, p1423-1434, Cap. 54
- Greenberg, R., Daniels, S., et al., “Epidemiología Médica”, 2º Edición, Manual Moderno, 1998, p 149 – 166, Cap. 9.
- Grines, Cindy L., Bonow, Robert O., et al., (2007), “Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents”, *JADA*, vol 138, Mayo 2007.
- Guttu, R., (2003), “Pruebas de laboratorio”, Kwon, P., Laskin D., *Manual Clínico de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Cap 3 ; 27-39.
- Guyton, A., Hall, J., (2000) “Hemostasia y Coagulación”, *Tratado de Fisiología Médica*, 10ª Edición Cap 36; 509-521.
- Hiatt, W.R., (2002) “Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy”, *Journal of internal medicine*, 251:193-206.
- Hupp, J., Bergman, S., (2003) “Medicamentos de uso común”, Kwon, P., Laskin D., *Manual Clínico de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Cap 9 ; 153-156.
- Jeske, A., Suchko, G., (2003) “Lack of a scientific basis of routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment”, *JADA*, Vol 134.
- Kracer Scout, B., Alduncin Laguna N., (2005) “Aspirina. Pros y Contras” *Medicina Interna de México*, Vol 21 No 5 : 355-67.
- Kwon P., Laskin D., (2003) *Manual Clínico de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Tercera Edición. Editorial Amolca. Cap. 3, Pág: 34.
- Little, J., Miller, C., et al., (2002) “Antithrombotic agents : implications in dentistry”, *Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology*, vol 93 No 5, 544-551.
- Loke Yoon Kong, Bell A., Derry, S., (2002) “Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: calculating benefit and harm in the individual patient”, *British Journal Clinical Pharmacology*, 55, 282-287.
- Marshall, T., (2005) “Evaluating national guidelines for prevention of cardiovascular disease in primary care”, *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 11, 5, 452-461.
- Mayes, P., (2001) “Metabolismo de ácidos grasos insaturados y de eicosanoides”, Murray, R., Granner, D., et al., *Bioquímica de Harper* 15ª Edición Cap 25; 289-298.

- McEniery C., Wilkinson I., Avolio A., “Age, Hypertension and Arterial Function”, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2007) 34, 665-671.
- Mendoza-Patiño, N., Figueroa-Hernández, J., et al., (2004) “Perspectivas del uso clínico de la aspirina”, *Revista facultad de Medicina UNAM Vol 47 No.5 Sept-Oct.*
- Mielke Harold. (1982) “Aspirin prolongation of the template bleeding time: influence of venostasis and direction of incisión”, *Blood*, Vol 60, No. 5, Noviembre 1982.
- Mielke, H., Kaneshimiro, M., et al., (1969) “The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin”, *Blood*, Vol. 34, No. 2 Agosto 1969.
- MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Urgencia Odontológica Ambulatoria. Santiago; Minsal, Mayo, 2007.
- Nagamatsu, Y., Tsujioka, Y., et al., (1999) “The differential effects of aspirin on platelets, leucocytes and vascular endothelium in an *in vivo* model of thrombus formation”, *Clinical Laboratory of Haematology* 21, 33-40.
- Neville, B., Damm D., et al., (2002). *Oral & Maxillofacial Pathology*, 2nd Edition
- Patrono, C., Ciabattini G., et al., (1985) “Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition”, *Circulation, Journal of the American Heart Association*, vol 72; 1177-1184.
- Patrono, C., Collier B., et al., (2004) “Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects”; *The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy; Chest*; 126:234S-264S.
- Peterson Powes., Hayes, Timothy et al., (1998), “The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit”, *Archives of Surgery*, 1998; 133; 134- 139.
- Rada Gabriel, Merino Tomás, (2007), “Odds Ratio”, *Indicadores de Riesgo Epidemiológico*, disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/Recursos/recepidem/IndEpi5.htm>
- Sahud, Mervyn., Cohen, Richard, (1971) “Aspirin- induced prolongation of the Ivy bleeding time, its diagnostic usefulness”, *The western journal of medicine*, octubre 1971, 115, 4.
- Scully, Crispian., Wolff Andy (2002) “Oral Surgery in patients on anticoagulant therapy”, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2002; 94: 57- 64.
- Szczeklik, A., Musial, J., et al (2005) “Aspirin resistance”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, 3; 1655- 1662
- The Scientific Committee, “Consensus document on non- invasive ambulatory blood pressure monitoring”, *J. Hypertension Suppl.* 1990, dec; 8 (6) S 135- 40.
- Van Hecken A., Juliano M.L., et al., (2002) “Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function”, *Aliment Pharmacol Ther* 16, 1683-1688.

RESUMEN

Riesgo Hemorrágico en Pacientes con Tratamiento Aspirina Sometidos a Exodoncias

En Chile una de las principales causas de muerte es el infarto al miocardio.. Se recomienda una medicación diaria en bajas dosis de aspirina en pacientes con historia de eventos tromboembólicos y a pacientes sanos de bajo riesgo como agente de prevención por sus excelentes propiedades antiplaquetarias.. Además, es uno de los fármacos más disponibles mundialmente.

El cirujano dentista debe saber cómo manejar pacientes que toman aspirina. La falta de conocimiento ha llevado a suspender la terapia diaria de estos pacientes por 7 días previos a una cirugía menor con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas, pero produciendo un aumento del riesgo de padecer un accidente tromboembólico.

El objetivo principal de esta investigación fue estimar el riesgo hemorrágico en pacientes con tratamiento de aspirina. Se hicieron mediciones en 54 sujetos con condiciones similares de edad y salud separándolos en dos grupos: los con medicación y los que no tomaban aspirina. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes. Se les realizó el examen de tiempo de sangría estandarizado y se midió la cantidad de sangrado intraoperatorio. Los resultados demostraron que no hay riesgo hemorrágico alguno en ambos grupos. Se obtuvieron diferencias significativas mediante test no paramétricos, entre el tiempo de sangría de los dos grupos.

Se concluye que el tiempo de sangría es el examen de rigor para probar el efecto del fármaco aspirina y que no hay riesgo hemorrágico en estos pacientes gracias a la aplicación de hemostasia local.

ABSTRACT

Hemorrhagic Risk in Patients with Aspirin Treatment Faced With Dental Extraction

In Chili one of the most commonly cause of death is the myocardial infarction. A daily low- dose in long term basis of aspirin is recommended in patients with history of cardiovascular events and also in low- risk healthy patients as a preventive agent because of its excellent antiplatelet properties. Plus, it is one of the most available drugs in the world.

Dentists have to know how to manage patients who take aspirin and the the diverse effects of this type of treatment. The lack of knowledgment in this area has led to stop aspirin intake 7 to 10 days before any surgical procedure to decrease any haemorrhagic event. This suspension may increase the risk of experience a major vascular event.

The main gole of this study is to estimate the bleeding risk in patients undergoing aspirin low dose long term treatment. We studied 54 subjects in similar conditions of age, health and need of an oral surgical procedure. . Half of them with aspirin long term therapy. Informed consent was obtained from all patients. We measure bleeding time before surgery and intraoperative bleeding. The results show that ther's no haemorrhagic risk in both groups. Significant differences were obtained through no parametric tests between both groups's bleeding time

Conclusion: The standarized bleeding time test its a useful indicator to proove the antiplatelet effect of aspirin. Therefore there is not an haemorrhagic risk in this patients with the use of local hemostatic agents.

ANEXOS

ANEXO I: TEST DE ANDERSON DARLING

Para la verificación del supuesto de normalidad se aplicó el test de Anderson Darling para cada muestra, el cual está definido como:

H₀: Los datos siguen una distribución normal

H₁: Los datos no siguen una distribución normal

El test estadístico del test de Anderson Darling está definido como:

$$A^2 = -N - (1/N) \sum_{i=1}^N (2 \cdot i - 1) (\ln F(Y_i) + \ln F(1 - F(Y_{N+1-i})))$$

Donde:

F es la función de distribución acumulada de la distribución normal.

Y_i son las observaciones ordenadas

N es el tamaño de la muestra

ANEXO II: TEST NO PARAMÉTRICO DE KRUSKAL-WALLIS

El test de Kruskal-Wallis se define como:

H_0 : Las k muestras provienen de la misma población, versus

H_1 : Alguna muestra proviene de una población con una mediana diferente a las demás

El contraste de Kruskal-Wallis es la alternativa no paramétrica al test “t de Student”, es decir, sirve para contrastar la hipótesis de que k muestras cuantitativas han sido obtenidas de la misma población. La única exigencia versa sobre la aleatoriedad en la extracción de las muestras, no haciendo referencia a ninguna de las otras condiciones adicionales de homocedasticidad y normalidad necesarias para la aplicación del test paramétrico “t de Student”.

De este modo, este contraste es el que debemos aplicar necesariamente cuando no se cumple algunas de las condiciones que se necesitan para aplicar dicho método.

Al igual que las demás técnicas no paramétricas, ésta se apoya en el uso de los rangos asignados a las observaciones.

Para la exposición de este contraste, supongamos que tenemos k muestras representadas en una tabla como sigue,

Niveles	Observaciones de X					
Nivel 1 = n_1	x_{11}	x_{12}		...	x_{1n_1}	
Nivel 2 = n_2	x_{21}	x_{22}		...	x_{2n_2}	
...	...					
Nivel k = n_k	x_{k1}	x_{k2}		...		x_{kn_k}

El número total de elementos en todas las muestras es: $N = n_1 + n_2 + \dots + n_k$

El modo de realizar el contraste es el siguiente:

- Se ordenan las observaciones de menor a mayor, asignando a cada una de ellas su rango (1 para la menor, 2 para la siguiente, ..., N para la mayor).

- Para cada una de las muestras, se calcula R_j , como la suma de los rangos de las observaciones que les corresponden. Si H_0 es falsa, cabe esperar que esas cantidades sean muy diferentes.
- Se calcula el estadístico:

$$H = \frac{12 \sum_{j=1}^N n_j [\bar{R}_j - \bar{R}]^2}{N(N+1)}$$

La regla para decidir si se rechaza o no la hipótesis nula (H_0) es la siguiente:

- Se compara el valor de H con el valor de la tabla de la distribución χ^2 con $k-1$ grados de libertad.
- Se rechaza H_0 si el valor del estadístico supera el valor teórico $\chi_{k-1, 1-\alpha}^2$.

ANEXO III: TEST NO PARAMÉTRICO DE MEDIANAS DE MOOD

El test de medianas de Mood puede ser usado para probar la igualdad de medianas de dos o más poblaciones.

El test de Mood se define como:

H₀: Las k muestras provienen de la misma población, versus

H₁: Alguna muestra proviene de una población con una mediana diferente a las demás

El test tiene los mismos supuestos que el test de Kruskal – Wallis, y es más robusto que este test contra los valores extremos.

El procedimiento del test de medianas de Mood es el siguiente:

1. Se calcula la media general de las observaciones.
2. Se calcula el número de observaciones menores y mayores que la media general. Si hay k grupos, se realiza una tabla de $2 \times k$.
3. Se realiza una prueba chi-cuadrado de asociación en esta tabla.

ANEXO IV: TEST T PARA COMPARACIÓN DE MEDIAS

El test t se utiliza para desarrollar la prueba de diferencia entre las medias de dos poblaciones.

H₀: las medias de las poblaciones son iguales

H₁: las medias de las poblaciones son diferentes

Los supuestos para la aplicación del test t son los siguientes:

- Ambas muestras deben tener distribución normal
- Las varianzas deben ser iguales en ambos grupos (homogeneidad de varianzas)
- Ambas muestras deben ser independientes.

El estadístico de prueba:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - \delta_0}{s}$$

Donde:

\bar{x}_1 y \bar{x}_2 Representan las medias muestrales.

S representa la desviación estándar muestral.

δ_0 Representa la diferencia entre las dos poblaciones, en este caso es 0.

Cuando se asumen varianzas desiguales, la desviación estándar de $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$

$$s = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

Donde:

S₁ es la desviación estándar de la primera muestra

S₂ es la desviación estándar de la segunda muestra

n₁ es el tamaño de la primera muestra

n₂ es el tamaño de la segunda muestra

Cuando se usa varianzas iguales, la varianza común se estima a partir de la *varianza reunida*.

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Luego la desviación estándar de $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ es estimada por:

$$s = s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Los grados de libertad del estadístico t es $n_1 + n_2 - 2$.

ANEXO V: INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA

Intervalo de confianza para la media con varianza desconocida con $(1 - \alpha)\%$ de confianza.

$$\bar{x} \pm t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Intervalo de confianza unilateral para la media con varianza desconocida con $(1 - \alpha)\%$ de confianza.

$$\bar{x} + t_{\alpha, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

ANEXO VI: TEST EXACTO DE FISHER

El test exacto de Fisher se define como:

H₀: No hay asociación entre las variables

H₁: Si hay asociación entre las variables

El test exacto de Fisher permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones necesarias para que la aplicación del test chi cuadrado sea adecuada. Estas condiciones exigen que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores de 5. Así, en una tabla de contingencia o tabla 2 x 2 será necesario que todas las celdas verifiquen esta condición, si bien en la práctica suele permitirse que una de ellas muestre frecuencias esperadas ligeramente por debajo de este valor.

El test exacto de Fisher se basa en evaluar la probabilidad asociada a cada una de las tablas 2 x 2 que se pueden formar manteniendo los mismos totales de filas y columnas que los de la tabla observada. Cada una de estas probabilidades se obtiene bajo la hipótesis nula de independencia de las dos variables que se están considerando.

	Característica A		
Característica B	Presente	Ausente	Total
Presente	a	b	a + b
Ausente	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	n

La probabilidad exacta de observar un conjunto concreto de frecuencias a, b, c y d en una tabla de contingencia cuando se asume independencia y los totales de filas y columnas se consideran fijos viene dada por la distribución hipergeométrica:

$$p = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$$

La probabilidad anterior deberá calcularse para todas las tablas de contingencia que puedan formarse con los mismos totales marginales que la tabla observada. Posteriormente, estas probabilidades se usan para calcular valor de la *p* asociado al test exacto de Fisher. Este valor de *p* indicará la probabilidad de obtener una diferencia entre los grupos mayor o igual a la

observada, bajo la hipótesis nula de independencia. Si esta probabilidad es pequeña ($p < 0.05$) se deberá rechazar la hipótesis de partida y deberemos asumir que las dos variables no son independientes, sino que están asociadas. En caso contrario, se dirá que no existe evidencia estadística de asociación entre ambas variables.

Universidad de Valparaíso
Facultad de Odontología

Ficha Clínica Seminario de Tesis

“Análisis de Riesgo Hemorrágico en Pacientes Bajo Tratamiento con Aspirina Sometidos a Cirugía Bucal Menor”

Fecha de Realización de Ficha:

Fecha de Cirugía:

Nombre: _____ R.U.T: _____

Edad: _____ Dirección: _____

Ocupación: _____ Teléfono: _____

Estado Civil: _____ Motivo de Consulta: _____

Anamnesis Próxima

Evento Tromboembólico (Infarto al Miocardio, Trombosis, Arteritis, etc)

Cantidad de Eventos, Descripción: _____

Data de Último Evento: _____

Anamnesis (Remota, Personal)

Indicar Fecha, Hospitalización, Secuelas, etc...

Hepatitis: _____

Hemofilia: _____

Diabetes (Tipo): _____

Historia de Exodoncias (Experiencias Previas): _____

Otras Cirugías: _____

Anamnesis Familiar

Antecedentes Odontológicos

Fármacos

Hipoglicemiante Oral: _____

Antihipertensivo: _____

Otro: _____

Dosis de Aspirina Diaria: _____

Indicación Médica: _____ Automedicación: _____

Hábitos

Fumador: _____ Cantidad de Cigarrillos Diarios: _____

Otro: _____

Diagnóstico Clínico: _____

Dte: _____

Exámenes Complementarios:

Radiografías (describir solo diente y zona periapical): _____

Presión arterial: _____ / _____

Tiempo de Sangría Pre-Suspensión Aspirina: _____

Mililitros de Hemorragia: _____

Peso original de gasas: _____

Peso de Gasas con Sangre: _____

Conversión en ml: _____

Datos Quirúrgicos:

Número de Raíces, Descripción: _____

Presencia de Granuloma: _____

Presencia de Fístula (describir): _____

Curetaje (en todos los alveolos, especificar): _____

Evaluación de Trauma Quirúrgico:

Trauma Oseo:

Sólo Expansión de Tablas: _____

Destrucción ósea menor(sólo fragmentos de menos de 1mm): _____

Osteotomía franca(septumtectomy, uso de fresa): _____

Fractura Osea(describir): _____

Cirugía Con colgajo _____ Uso de Elevador _____

Numero de exodoncias en la misma sesión _____

Síntesis:

1) Sutura y Compresión: _____ 2) Gelita, Sutura y Compresión: _____

3) Gelita, Sutura, Compresión y Ácido Tranexámico: _____

Sesión de Control.

Retiro de sutura: _____

Alveolitis Seca: _____

Alveolitis Húmeda: _____

Sin Complicaciones: _____

Observaciones:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ODONTOLÓGICO
(favor de leer detenidamente, éste documento)

CERTIFICO, HABER RECIBIDO DE LOS TESISISTAS ESTUDIANTES DE ODONTOLOGÍA O DEL ODONTÓLOGO TRATANTE TODAS LAS EXPLICACIONES SOBRE LA NATURALEZA Y FINES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA O PROCEDIMIENTO DENTAL NECESARIOS PARA EL TRATAMIENTO DE MI PATOLOGÍA. ADEMÁS ENTIENDO QUE SE QUIERE CAMBIAR LA FORMA DE HACER UN PROCEDIMIENTO PARA LA SEGURIDAD DE MI SALUD CARDIOVASCULAR, Y QUE PUEDEN HABER EVENTUALES COMPLICACIONES Y ESPERADOS BENEFICIOS PARA MI Y PARA LOS QUE PUEDAN SER ATENDIDOS DE DISTINTA FORMA LUEGO DE ESTE ESTUDIO.

ENTENDIENDO QUE DICHO TRATAMIENTO SERÁ EFECTUADO POR ALUMNOS BAJO SUPERVISIÓN PROFESIONAL O BAJO SUPERVISIÓN DOCENTE EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA O EFECTUADO POR ODONTÓLOGOS DEL SERVICIO QUE CORRESPONDA, Y EN CONOCIMIENTO DE ÉSTOS BENEFICIOS ESPERADOS Y DEL RIESGO DE EVENTUALES COMPLICACIONES, AUTORIZO LA EJECUCIÓN DE ACCIONES QUIRÚRGICAS O PROCEDIMIENTOS MÉDICOS Y OPERATORIOS EN MI PERSONA O EN LA PERSONA BAJO MI TUTELA LEGAL (EXPLIQUE RELACIÓN CON EL PACIENTE)
(PARENTESCO) _____ (TUTOR)SR(A): _____

SI EN EL TRANCURSO DE LA OPERACIÓN O PROCEDIMIENTO DEL TRATAMIENTO DENTAL SE PRESENTAREN ALTERACIONES EVOLUCIONES O CONDICIONES IMPREVISTAS QUE SIGNIFIQUEN UNA MODIFICACIÓN DEL PROGRAMA INICIALMENTE ACORDADO, AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE LAS OPERACIONES , PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS ADICIONALES QUE EL EQUIPO DE SALUD ESTIME NECESARIOS. LOS REGISTROS TERAPÉUTICOS INCLUYENDO LAS RADIOGRAFÍAS SERÁN CONSERVADAS POR LOS ALUMNOS TESISISTAS CON FINES DE TRATAMIENTO Y REGISTROS DEL ESTUDIO.

COMPARECE DON (a)

NOMBRE _____

(PACIENTE, PADRE, MADRE, CÓNYUGE O REPRESENTANTE LEGAL)

C..I. Nº _____ De _____

DOMICILIO _____

(CALLE) (Nº) (DEPTO.)

(CIUDAD) (TELÉFONO)

(FIRMA)

EN _____, A _____ DE _____