

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de estomatología

P.D. Fisiopatología del Aparato Estomatognático 663 131B



VNIVERSITAT D VALÈNCIA
Departament d'Estomatologia

**“EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LA INCORPORACIÓN
DE PRUEBAS HEMATOLÓGICAS AL CONTROL
PREOPERATORIO DE PACIENTES
ODONTOESTOMATOLÓGICOS HOSPITALARIOS”**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

M^a Aránzazu Cañigral Ortiz

Dirigida por:

Prof. Dr. Fco Javier Silvestre Donat

Prof. Dr. Manuel Alós Almiñana

Valencia, 2015



VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA
Departament d'Estomatologia

Fco. Javier Silvestre Donat, Profesor titular del Departamento de Estomatología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia,

Manuel Alós Almiñana, profesor asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

CERTIFICAN QUE:

M^a Aránzazu Cañigral Ortiz ha realizado la tesis doctoral titulada:

“Evaluación de la eficiencia de la incorporación de pruebas hematológicas al control preoperatorio de pacientes odontoestomatológicos hospitalarios” bajo nuestra dirección, informándola favorablemente para que pueda ser evaluada, leída y defendida ante el tribunal correspondiente de nuestra Universidad.

Lo que firmamos en Valencia a 23 de Octubre de 2015

Prof. Dr. Fco. Javier Silvestre Donat

Prof. Dr. Manuel Alós Almiñana

AGRADECIMIENTOS

Los agradecimientos son una parte importante de una tesis doctoral, ya que permiten expresar lo que uno siente mostrando el reconocimiento a aquellas personas que han impulsado, colaborado y hecho posible la realización de un trabajo como éste. De esta forma, y manteniendo la seriedad que este trabajo merece, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento,

Al Dr. Francisco Javier Silvestre Donat, director de esta tesis, por su dedicación, motivación y sus consejos. Sin su colaboración la realización de este trabajo no habría sido posible.

Al Dr. Manuel Alós Almiñana, co-director de este proyecto, por su inestimable ayuda. Su orientación desde el comienzo del trabajo y colaboración sobre todo en metodología y estadística han sido imprescindibles.

A los servicios de Hematología y Hemoterapia y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Castellón por su inmensa colaboración e inestimable ayuda.

Al servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia por su buena disposición y enorme colaboración.

A mis compañeros de la unidad de estomatología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia por su inestimable ayuda y colaboración en este trabajo. Especialmente, a Ariadna García-Herraiz y Esther Carramolino, por su ayuda con el papeleo y proceso informático, que me ha ahorrado tiempo y mayores quebraderos de cabeza.

A todos mis amigos que se han mantenido a mi lado durante este proceso, apoyándome y mostrándome su cariño y comprensión.

Y especialmente, a mi familia, que siempre ha estado ahí, guiándome, alentándome, apoyándome en mis decisiones y soportando los momentos de mayor estrés. Porque juntos cualquier reto es posible. A mi padre, mi mayor ejemplo de esfuerzo y superación, y por supuesto, mi mayor pilar en esta tesis. A mi madre, porque sin ella, sin su cariño, su comprensión y sus sonrisas no serían posibles nuestros logros. Y a mi hermana, que además de solucionararme mil dudas hematológicas siempre ha estado a mi lado.

Sin todas estas personas, esta tesis no habría sido la misma. Gracias.

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico
AAO: Antiagregantes orales
ACO: anticoagulantes orales
ACV: Antecedentes cardiovasculares
ADP: Adenosina difosfato
AEM: Agregometría por electrodo múltiple
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos
aPTT: Tromboplastina parcial activada
ATL: Agregometría por transmisión de luz
AVK: Fármacos antivitamina K
cAMP: adenosina monofosfato cíclica
COX: Ciclooxigenasa
DM: Diabetes Mellitus
EP: Embolia pulmonar
ET: Enfermedad tromboembólica
ETE: Enfermedad tromboembólica venosa
EvW: Enfermedad von Willebrand
F: Factor de la coagulación
FA: Fibrilación auricular
FEV: Fosfoproteína estimulada por vasodilatadores
GP: Glicoproteína
Hb: Hemoglobina
HBPM: Heparina de bajo peso molecular
Hct: Hematocrito
HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
INR: International normalized ratio
IQ: índice de Quick
IR: Insuficiencia renal
Leu: Número de leucocitos
NEO: Antecedentes neoplásicos

Plq: Número de plaquetas
PPP: Plasma pobre en plaquetas
PRP: Plasma rico en plaquetas
RC: Ratio cefalina
RL: Regresión logística
RP: Ratio protrombina
TEG: Tromboelastograma
TH: Tiempo de sangría o de hemorragia
TO: Tiempo de obturación o cierre
TP: Tiempo de protrombina
TRAP: Péptido activador del receptor de trombina
TVP: Trombosis venosa profunda
TX: tromboxano
TXB2: Tromboxano B2
VPM: Volumen plaquetar medio

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
	2.1. Hemostasia.....	7
	2.2. Enfermedad tromboembólica	15
	2.3. Fármacos antitrombóticos.....	18
	2.4. Procedimientos dentales.....	28
	2.5. Protocolos de actuación en pacientes con tratamiento antitrombótico en el ámbito odontológico hospitalario.....	30
	2.6. Evaluación del sangrado peri y post-operatorio en el paciente con tratamiento antitrombótico.....	33
	2.7. Manejo perioperatorio del sangrado odontológico.....	36
	2.8. Pruebas hematológicas y de funcionalismo plaquetar para la evaluación del riesgo de sangrado del paciente con tratamiento antitrombótico.....	42
III.	JUSTIFICACIÓN.....	53
IV.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	57
V.	OBJETIVOS.....	61
VI.	MATERIAL Y MÉTODO.....	65
	6.1 Material.....	67
	6.2 Método.....	81
	6.3 Análisis estadístico.....	89

VII. RESULTADOS.....	95
7.1. Pérdida de pacientes durante el estudio.....	97
7.2. Estadística descriptiva.....	97
7.2.1. Edad.....	97
7.2.2. Sexo.....	98
7.2.3. Antecedentes clínicos.....	99
7.2.3.a. Diabetes Mellitus.....	99
7.2.3.b. Hipertensión arterial.....	99
7.2.3.c. Insuficiencia renal.....	100
7.2.3.d. Neoplasias.....	101
7.2.3.e. Antecedentes cardiovasculares.....	101
7.2.4. Parámetros terapéuticos.....	102
7.2.4.1. Prevalencia de pacientes en tratamiento antiagregante oral (AAO).....	102
7.2.4.1.a. Análisis en función del tipo de tratamiento.....	102
7.2.4.1.b. Análisis en función de tratamiento en monoterapia o biterapia.....	108
7.2.4.1.c. Análisis en función de presencia o ausencia de AAO en la medicación del paciente.....	114
7.2.4.2. Prevalencia de pacientes en tratamiento anticoagulante oral.....	119
7.2.4.3. Prevalencia de pacientes en tratamiento con heparina de bajo peso molecular.....	122
7.2.4.4. Prevalencia de pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos	123
7.2.4.5. Número de fármacos.....	126
7.2.5. Procedimientos odontológicos.....	128
7.2.6. Complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas.....	129
7.2.7. Parámetros analíticos.....	131

7.3. Influencia de los parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos en las Alteraciones hematológicas.....	150
7.3.1. Parámetros biométricos.....	150
7.3.2. Parámetros clínicos.....	159
7.3.3. Complicaciones hemorrágicas.....	169
7.3.4. Complicaciones tromboembólicas.....	173
7.3.5. Parámetros terapéuticos.....	173
7.4. Evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado en pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y/o tratamiento AAO	198
VIII. DISCUSIÓN.....	203
8.1. Parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos del paciente odontoestomatológico estudiado.....	205
8.2. Procedimientos odontológicos.....	211
8.3. Complicaciones tromboembólicas durante el tratamiento AAO.....	213
8.4. Complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento AAO.....	213
8.5. Prevalencia de alteraciones hematológicas.....	214
8.6. Influencia de los parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos en las alteraciones hematológicas.....	215
8.7. Evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado en pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y/o tratamiento AAO.....	230
8.8. Limitaciones del estudio.....	236

IX.	CONCLUSIONES.....	239
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	243

I. INTRODUCCIÓN

Las unidades estomatológicas hospitalarias son consideradas centros de referencia para la atención de pacientes que presentan patologías específicas, enfermedades sistémicas y/o tratamientos farmacológicos que conllevan una dificultad en su manejo odontológico debido al mayor riesgo de sufrir complicaciones durante o posteriormente a los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares.

Generalmente el perfil de estos pacientes suele ser edad avanzada y con una elevada prevalencia de comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, accidentes cerebrovasculares, hepatopatías, alteraciones psiquiátricas, etc...), por lo que en muchas ocasiones se encuentran polimedicados (antiagregantes, anticoagulantes, antiinflamatorios, antihipertensivos, diuréticos, antidepresivos, etc...). La media diaria del consumo de fármacos de estos pacientes viene a ser de 4,2 fármacos por persona y día, siendo muy frecuente el deficiente control sobre la cadencia y dosificación de estos fármacos.

Estos hechos provocan un aumento en la detección de alteraciones secundarias de la hemostasia que dificultan el tratamiento odontológico, aumentan el riesgo de hemorragia y complican el manejo de este tipo de pacientes produciendo demoras en la realización de los procedimientos odontoestomatológicos debido a los necesarios tiempos de espera. Por otro lado, en ocasiones se constata la presencia de sangrados importantes después de una intervención quirúrgica oral sin la existencia de antecedentes previos del paciente ni constancia de la administración de fármacos, hechos que sugieren la presencia de algún tipo de alteración hematológica. La correcta identificación de este tipo de pacientes, así como la constatación de potenciales alteraciones de la coagulación y del efecto real de los fármacos en la hemostasia, nos permitiría un manejo más eficiente y un aumento de la seguridad del procedimiento odontológico.

Actualmente el manejo del paciente antiacoagulado está perfectamente sistematizado y se basa en protocolos comúnmente utilizados en el tratamiento odontológico incluyendo los nuevos antiacoagulantes orales de acción directa. Sin embargo, en el caso de los pacientes antiagregados existe todavía controversia en cuanto a las pautas de actuación clínica, sobretodo en casos de procedimientos odontológicos complejos y especialmente relacionado con los tiempos de espera necesarios en los casos de interrupción y en la evaluación individualizada del riesgo/beneficio de las decisiones clínicas.

El conocimiento del efecto real sobre la hemostasia de estos fármacos antiagregantes y de la repercusión de las comorbilidades y de las alteraciones secundarias de la sangre en los pacientes susceptibles de tratamiento odontológico, permitirá establecer modelos o pautas de guía clínica que optimicen el manejo preoperatorio de este tipo de pacientes.

El propósito de este trabajo es evaluar la incorporación de pruebas de funcionalismo plaquetar al control perioperatorio de determinados pacientes odontoestomatológicos y su repercusión en la seguridad del manejo de los antitrombóticos en el ámbito hospitalario.

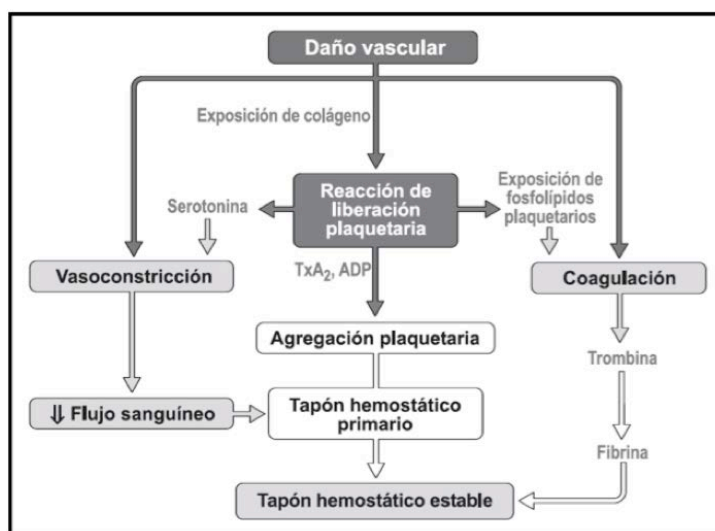
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Hemostasia

La hemostasia puede ser definida como un conjunto de procesos biológicos cuya finalidad es mantener la fluidez sanguínea y la integridad del sistema vascular para evitar y detener la pérdida de sangre tras una lesión. Tras cumplir su objetivo, también se debe asegurar de que el tapón hemostático sea eliminado para restablecer el flujo sanguíneo. Un balance adecuado de este sistema limitará tanto el sangrado como la formación de trombos patológicos (Lozano, 2011).

La primera barrera para detener la hemorragia depende de la formación del tapón o trombo plaquetario en el que intervienen las plaquetas y el endotelio vascular. Simultáneamente proteínas del plasma inician la activación de la coagulación para la generación de fibrina y formación de un trombo estable (Figura 2.1.). Por otra parte, y de manera coordinada, se activan mecanismos anticoagulantes que previenen la oclusión del árbol vascular por la propagación del coágulo y finalmente, el sistema de la fibrinólisis se encarga de disolver el coágulo una vez que la lesión ha sido reparada.

Figura 2.1. Esquema general de la hemostasia



ADP: difosfato de adenosina; TxA₂: tromboxano A₂

La hemostasia tiene dos componentes principales: la hemostasia primaria y la secundaria. La primaria depende de las plaquetas y de los diferentes vasos sanguíneos, mientras que la secundaria depende de los factores de la coagulación.

Hemostasia primaria

Las plaquetas o trombocitos son pequeñas células discoides (0,5-3µm) anucleadas procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos. Cada megacariocito produce unas 2.000 plaquetas tras un proceso de maduración medular que dura entre 4 y 5 días. En situaciones basales la trombopoyesis compensa la destrucción plaquetaria normal que tiene lugar en los macrófagos del hígado y del bazo. Una vez liberadas desde la médula ósea, las plaquetas pasan a la sangre y sus niveles normales son de $150-400 \times 10^9 /L$, siendo su vida media alrededor de 10 días. No existe una reserva medular de plaquetas y normalmente el 80% de las mismas se encuentran circulando y el 20% en la pulpa roja del bazo. Su función principal es activarse cuando pasan por un endotelio dañado para formar agregados. Rápidamente exhiben receptores de membrana y pseudópodos, se adhieren a elementos del subendotelio y forman el tapón hemostático. Además las plaquetas se consideran un gran almacén de moléculas bioactivas que se depositan en sus diferentes gránulos (gránulos alfa, gránulos densos y lisosomas), que estimulan la coagulación, incrementan el tono vascular y la permeabilidad, facilitando la reparación endotelial y de la herida (Ruiz Argüelles y Ruiz Delgado, 2014).

La hemostasia primaria o funcionalismo plaquetar se estructura en 3 fases:

- ✓ La primera fase llamada de iniciación o adhesión plaquetaria. Las plaquetas se adhieren a las áreas del endotelio dañado. Las principales proteínas adhesivas involucradas son el factor von Willebrand (FvW), el colágeno subendotelial y el fibrinógeno. Además se pueden adherir a otros sustratos como fibrina y material aterosclerótico. Esta adhesión determina modificaciones morfológicas en la plaqueta que se convierte de discoide en esférica, y la liberación de ADP por las plaquetas adheridas, así como por el endotelio dañado provocan la adhesión de nuevas plaquetas, formando el tapón hemostático primario, que en pequeñas heridas logra cesar el sangrado en pocos minutos.

- ✓ Fase de extensión o activación plaquetaria. Paralelamente a la fase de adhesión anterior, el sistema de la coagulación activado por el daño endotelial genera pequeñas cantidades de trombina. Ésta y el colágeno junto con la elevada concentración de ADP provocan la degranulación de las plaquetas del tampón hemostático primario. Una vez activada la plaqueta secreta el contenido de sus gránulos. La secreción de sustancias activas (ADP, FvW, fibrinógeno, trombospondina) multiplica la adhesión y la agregación plaquetaria, favorece la coagulación plasmática (Factor V, fibrinógeno) e incrementa el tono vascular y la vasoconstricción (serotonina). También se sintetizan tromboxano A₂ (TXA₂) a partir del ácido araquidónico y el factor activador plaquetario, que se unen a receptores específicos en otras plaquetas y las reclutan en el trombo.

- ✓ Fase de perpetuación, agregación plaquetaria y actividad pro-coagulante. El complejo glucoproteico IIb/IIIa, que es el receptor más abundante de la superficie plaquetaria, sufre tras la activación plaquetaria un cambio estructural que le convierte en un receptor de

gran afinidad para el fibrinógeno. Éste forma puentes entre plaquetas adyacentes dando lugar finalmente a la agregación plaquetaria. Al mismo tiempo los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta sufren una translocación exponiendo la fosfatidilserina cargada negativamente, que expuesta en la superficie de la plaqueta actúa como elemento clave para la activación de los factores de la coagulación.

Todo este proceso de la hemostasia primaria esta limitado por el flujo de la sangre (retira las plaquetas adheridas y diluye la concentración de ADP), la actuación de determinadas enzimas plasmáticas (degradan el ADP a adenosina reduciendo la agregación plaquetaria) y la producción por las células endoteliales de prostaciclina (PG12) que actúa como un potente inhibidor plaquetario (Lozano, 2011).

La hemostasia secundaria o coagulación

Constituye el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso. En el proceso de la coagulación intervienen una serie de complejos enzimáticos en los que, además de la enzima y el sustrato, es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio, que interaccionan entre sí para acelerar la velocidad de la reacción y aumentar su eficacia.

Las reacciones procoagulantes que conducen a la formación de fibrina deben estar en un perfecto equilibrio con: 1. Reacciones limitantes anticoagulantes que impidan la acción incontrolada de los factores de coagulación activados y eviten una coagulación generalizada y 2. Reacciones fibrinolíticas, que se encarguen de eliminar la fibrina cuando ya

no sea necesaria y de restablecer el flujo sanguíneo. Estos procesos son dinámicos y están estrictamente regulados, y su alteración puede ocasionar episodios tanto hemorrágicos como trombóticos.

Todos los factores que intervienen en la coagulación (tabla 2.1.) excepto el FvW se sintetizan en el hígado y circulan en la sangre periférica, salvo el factor tisular, que se encuentra en membranas de ciertas células. Los factores V, XI y XIII también se encuentran en plaquetas. Los factores II, VII, IX y X y las proteínas C y S necesitan de la vitamina K para que sean completamente funcionantes (Rodríguez Bueno, 2005).

Tabla 2.1. Factores de la coagulación (Modificado de Lozano, 2011)

Factores de coagulación	
Fibrinógeno (Factor I)	Sustrato; glucoproteína adhesiva
Protrombina (Factor II)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor tisular (Factor III)	Cofactor
Iones calcio (Factor IV)	Cofactor
Factor V (Proacelerina)	Cofactor
Factor VII (Proconvertina)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor VIII (Factor antihemofílico A)	Cofactor
Factor IX (Factor antihemofílico B)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor X (Factor Stuart)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor XI (Factor antihemofílico C)	Zimógeno; serín proteasa
Factor XII (Factor Hageman)	Zimógeno; serín proteasa; factor de contacto
Factor XIII (Factor estabilizador de fibrina)	Zimógeno; transglutaminasa
Precalicroína (Factor de Fletcher)	Zimógeno; serín proteasa
Cinínógeno de alto peso molecular (Factor Fitzgerald)	Cofactor
Inhibidores de coagulación	
Antitrombina	Serpina
Proteína C	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Proteína S	Cofactor; vitamina K
Inhibidor de las vías de factor tisular (TFPI)	Inhibidor tipo Kunitz
Trombomodulina	Cofactor de receptor

Los factores de coagulación se pueden clasificar en 4 grandes grupos:

- ✓ Zimógenos o enzimas proteolíticas. La mayor parte de los factores de coagulación son proteínas que se encuentran en la sangre como zimógenos inactivos y pueden ser transformados en enzimas con actividad serín proteasa al escindirse péptidos específicos de la molécula inicial (factores II, VII, IX, X, XI, XII y precalicreina). Al activarse el factor se asigna el sufijo “a”. Estas reacciones se realizan de forma encadenada de manera que el producto de la primera reacción funciona como enzima que va a activar al zimógeno de la segunda, y así sucesivamente. Cada enzima activará un zimógeno y producirá una secuencia de reacciones, en las cuales, el producto activado sirve para la activación de la siguiente enzima, lo que aumenta la velocidad y la eficacia de reacción de manera exponencial. La función de estas enzimas se ve facilitada por la formación de complejos macromoleculares, como el complejo tenasa, que activa el factor X, y el complejo protrombinasa, que produce trombina (factor IIa).

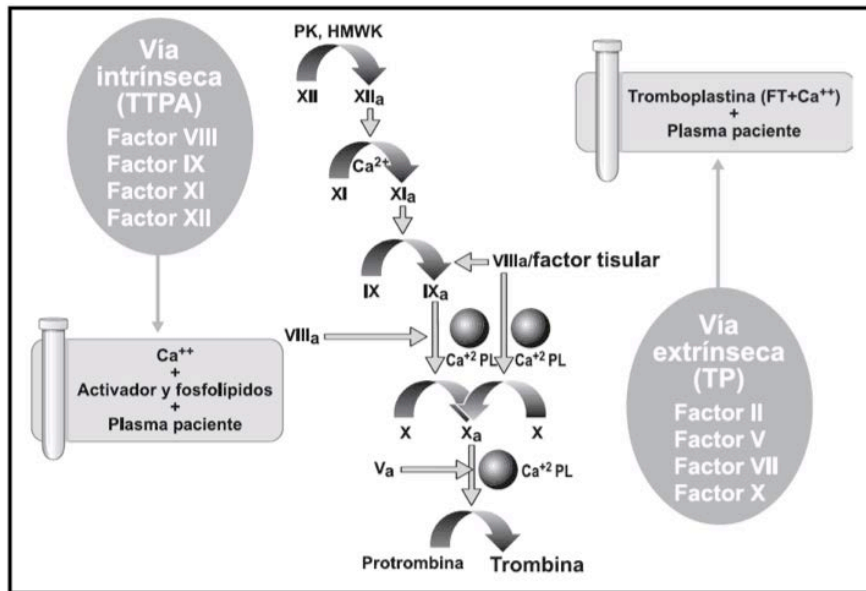
- ✓ Cofactores. Son proteínas que no tienen actividad por si mismas pero que actúan como cofactores en los complejos enzimáticos, aumentando la eficiencia de la reacción. Estos cofactores son:
 - los factores V y VIII, que tras ser activados de la trombina forman parte de los complejos tenasa (Factor VIIIa-Factor IXa-Factor X) y protrombinasa (Factor Va-Factor Xa- Factor II)

- el factor tisular (FT) y la trombomodulina (TM)
 - el cininógeno de alto peso molecular (HMWK)
 - la proteína S que actúa de cofactor de la proteína C (inhibidor de la coagulación)
-
- ✓ Fibrinógeno y factor XIII. Inducen la formación de un coágulo de fibrina con una gran resistencia química y mecánica a la fibrinólisis.
 - ✓ Factor von Willebrand. Implicado en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular y encargado de mantener los niveles plasmáticos de factor VIII, con el cual circula en el plasma formando un complejo.

Tradicionalmente en la cascada de la coagulación se han considerado dos vías de activación (figura 2.2.): la intrínseca y la extrínseca que convergen en la activación del factor X, que como componente de la protrombinasa, convierte la protrombina en trombina y así se genera la fibrina:

- ***La vía intrínseca*** se inicia por la exposición de la sangre a una superficie cargada negativamente (como caolín o sílice en el tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA])
- ***La vía extrínseca*** se activa por factor tisular (FT) expuesto en el sitio de la lesión (tromboplastina en el tiempo de protrombina [TP])

Figura 2.2. Modelo clásico de cascada de coagulación (vías intrínseca y extrínseca) y participación de los factores en las pruebas de coagulación más empleadas: tiempo de protrombina (TP; vía extrínseca) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA; vía intrínseca) (Lozano, 2011)

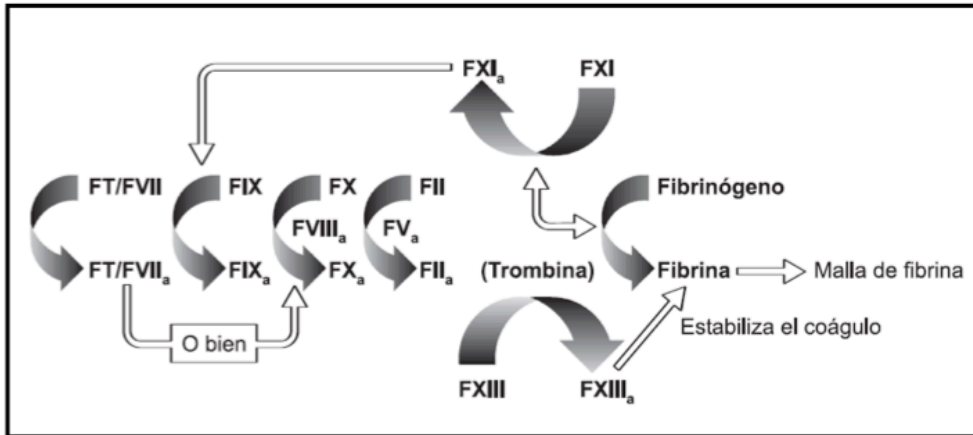


HMWK: cininógeno de alto peso molecular; **PK:** precalicreína; **FT:** factor tisular

Aunque la clásica cascada ha sido útil para la interpretación de las pruebas clínicas de coagulación más empleadas (TP, TTPA), no es fiel ni exacta desde el punto de vista fisiológico.

Actualmente, se reconoce que la generación o exposición del FT en el sitio de la lesión, y su interacción con el factor VII, es el episodio fisiológico primario en el inicio de la coagulación, y que componentes de la vía intrínseca (por ejemplo, factores VIII, IX y XI) son responsables de la ampliación del proceso solo después de que una pequeña cantidad de trombina haya sido generada. Este nuevo modelo de coagulación (Figura 2.3.) no hace distinción entre las vías extrínsecas e intrínseca.

Figura 2.3. Nuevo modelo de la coagulación. (Lozano, 2011)



F: Factor; **FT:** Factor tisular

Las interacciones entre las plaquetas activadas y la cascada de coagulación ocasionan una respuesta hemostática rápida y localizada en el sitio de la lesión. Esta respuesta podría ser potencialmente dañina, ya que la capacidad pro-coagulante de 1ml de sangre es suficiente para coagular todo el sistema circulatorio ocasionando trombosis, inflamación vascular y lesión tisular. Para evitarlo existe un riguroso mecanismo de control que incluye factores como la dilución de los pro-coagulantes en el flujo sanguíneo, la retirada de factores activados por el sistema retículo-endotelial, especialmente en el hígado, y el control de los pro-coagulantes activados y de las plaquetas por los mecanismos antitrombóticos naturales (Lozano, 2011).

2.2. Enfermedad tromboembólica (ET)

La enfermedad tromboembólica es la consecuencia del desequilibrio en el balance trombosis-hemorragia del sistema hemostático.

El aumento de la esperanza de vida con el consiguiente incremento de la población mayor, conllevan una elevada prevalencia de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, hepatopatías, insuficiencias renales crónicas, etc... que favorecen la aparición de la enfermedad tromboembólica.

La trombosis constituye la causa principal de morbi-mortalidad en los países occidentales. Los trombos pueden localizarse en arterias (trombos arteriales), venas (trombos venosos), en el corazón (trombos cardíacos) o en la microcirculación (microtrombos), observándose diferencias en su estructura y composición dependiendo de su localización (Cruz Jentoft y cols, 2014) .

La trombosis arterial consiste en la presencia de trombos en el interior de una arteria que ocluyen de forma total o parcial la luz del vaso. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la isquemia producida en la región anatómica irrigada por la arteria obstruida, y su intensidad depende del grado de obstrucción arterial y de su velocidad de instauración. La liberación de fragmentos del trombo puede dar lugar a episodios de embolias distales. Existe una amplia gama de factores predisponentes de trombosis arterial, entre los que figuran: ateromatosis, traumatismos, conectivopatías, hipertensión arterial, ingesta de anticonceptivos orales y otros tratamientos hormonales, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, sexo masculino y edad avanzada. De todas ellas, la más importante actualmente es la ateromatosis, ya que aparte de ser un trastorno muy frecuente, existe una marcada relación entre la gravedad del ateroma y la incidencia de trombosis.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad de carácter multifactorial. Hoy en día conocemos numerosos factores que influyen en el riesgo de trombosis venosa, entre los que destacan: la edad avanzada, la inmovilización, el cáncer, el embarazo y puerperio, la obesidad, los trastornos varicosos, el consumo de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, viajes de larga distancia, etc...

La ETE presenta dos posibles manifestaciones clínicas: la trombosis venosa profunda (TVP), que afecta más frecuentemente a las extremidades inferiores, y la embolia pulmonar (EP). Los pacientes con TVP presentan una clínica poco específica caracterizada por dolor y “empastamiento” a la palpación en la extremidad afectada. La liberación de parte del coágulo en el torrente circulatorio puede dar lugar a episodios de EP, que pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de la EP también son inespecíficas, incluyendo disnea (típicamente de origen brusco), dolor costal o esputos hemoptoicos.

Debido a la escasa especificidad de los signos y síntomas de la ET, ésta siempre se debe confirmar mediante pruebas objetivas. Hoy en día las pruebas de primera elección para el diagnóstico de la TVP y la EP son la ecografía Doppler y la angiografía por tomografía computerizada.

En relación a la ET siempre deben ser considerados los estados de hipercoagulabilidad definidos como aquellas situaciones anormales de la sangre circulante en las que se requiere, en comparación con el estado normal, un menor estímulo para provocar la aparición de trombosis. Una forma sencilla de clasificar los estados trombofílicos es la división en primarios (hereditarios o adquiridos), producidos por anomalías en el propio sistema hemostático, y secundarios, los asociados a diversos

procesos clínicos en los que se sabe que la interacción de mecanismos patogénicos complejos da lugar a una situación en la que existe riesgo evidente de que se produzcan complicaciones tromboticas (entre otras embarazo y puerperio, intervenciones quirúrgicas, síndrome nefrótico, síndromes mieloproliferativos, hiperviscosidad plasmática).

El término “trombofilia hereditaria” se aplica cuando la tendencia a padecer ET está determinada por causas genéticas. En el campo de la genética molecular de la trombofilia se han conseguido notables avances en los últimos años, con la identificación y caracterización de mutaciones u otras alteraciones de distintos genes implicados en la generación de un estado pretrombótico. Hoy en día, la trombofilia se considera un trastorno de carácter multigénico en la cual la expresión clínica depende no solo de las interacciones que se establezcan entre múltiples genes, sino también de la existencia de un estímulo trombogénico ambiental concomitante.

Estas enfermedades frecuentemente requieren del tratamiento antitrombótico (Ruiz Argüelles y Ruiz Delgado, 2014; Lozano, 2011).

2.3. Fármacos antitrombóticos

Los medicamentos antitrombóticos orales pueden dividirse en dos categorías: los que afectan a la formación y mantenimiento del coágulo (anticoagulantes) y los que afectan a la agregación plaquetaria (antiagregantes plaquetares).

Actualmente hay disponible en el mercado una amplia variedad de fármacos antitrombóticos que actúan a distintos niveles en el proceso de

hemostasia. En la tabla 2.2. se muestra la clasificación de estos medicamentos según su farmacocinética.

Tabla 2.2. Clasificación de los medicamentos antitrombóticos según su farmacocinética (modificado de Fakhri y cols. 2013)

Tipo de antitrombótico	Nombre genérico y subgrupos
Agentes antiplaquetarios	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibidores de COX1: Aspirina ▪ Inhibidores de receptor de ADP: Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor ▪ Inhibidores de Gp IIb/IIIa: Abciximab, Eptifibatida, Tirofiban ▪ Inhibidores de fosfodiesterasa: Dipyridamol
Antagonistas de la vitamina K (AVK)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibidores de los factores II, VII, IX, X: Warfarina, fenprocumón, Acenocumarol
Inhibidores del factor Xa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo de las Heparinas (<i>sólo uso subcutáneo</i>) ▪ Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
Inhibidores directos de la trombina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabigatrán
Agentes trombolíticos (<i>via parenteral</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activador tisular de plasminógeno (tPA) : Alteplase (tPA), Tenecteplase (tPA), Reteplase (tPA) ▪ Estreptoquinasa: Kabikinase, Streptase ▪ Uroquinasa: Abdokinase

Los agentes antiagregantes se utilizan primariamente en la trombosis arterial y en las siguientes circunstancias: prevención del infarto de miocardio (IAM), prevención de oclusión de arterias coronarias tras la realización de una angioplastia y para evitar la formación de trombos en prótesis valvulares cardiacas de pacientes que, a pesar del adecuado tratamiento anticoagulante, siguen produciendo trombos.

Los fármacos anticoagulantes están específicamente indicados para: la prevención y tratamiento de TVP o de la EP, prevención y tratamiento de trombos secundarios a trastornos cardiacos (infarto de miocardio transmural anterior, cardiomiopatías, etc..) que se acompañan de fibrilación auricular (FA) y prevención de la trombosis en las prótesis valvulares.

Los anticoagulantes orales más prescritos son la Warfarina en países anglosajones y el Acenocumarol en España, mientras que el antiagregante plaquetar más frecuentemente utilizado es el Ácido acetil salicílico (AAS), por lo que en la mayoría de los estudios publicados en relación a las terapias antiagregantes y/o anticoagulantes hacen referencia generalmente a estos medicamentos y sus derivados.

➤ **Fármacos antiagregantes orales (AAO)**

Los fármacos antiagregantes constituyen un grupo heterogéneo que actúan sobre las diferentes fases del funcionalismo plaquetar como se muestra en la figura 2.4.

Figura 2.4. Mecanismo de acción de los diferentes antiagregantes (Modificado de División y cols. 2012)



RT: receptor de tromboxano; **RAP:** receptor activado de proteasa; **Gp-Ib:** receptor glicoproteína I-b plaquetar; **TXA2:** tromboxano A2; **ADP:** adenosin difosfato; **FvW:** Factor von Willebrand

Los fármacos antiagregantes más utilizados en la práctica clínica son los siguientes:

El ácido acetilsalicílico (AAS) (Adiro®, Bioplak®, Tromalyt®) es el antiinflamatorio no esteroideo y agente antiplaquetario más comúnmente utilizado para la prevención de enfermedades tromboembólicas debido a su efectividad y bajo coste. Actualmente, es uno de los medicamentos más usados y estudiados del mundo y su principio activo está incluido desde hace 30 años en la “lista de medicamentos indispensables” de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Actúa inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa plaquetar, que es la responsable de la conversión del ácido araquidónico en tromboxano A₂ (TXA₂). El TXA₂ estimula la secreción y la agregación plaquetar, por lo que la disminución de sus niveles debido a AAS producirá un efecto que durará toda la vida media de la plaqueta, entre 7-10 días. Sin embargo, entre sus efectos secundarios se encuentra la irritación mucosa digestiva que puede ser causa de hemorragias internas, motivo por el cual en los últimos años se han desarrollado nuevos agentes antiplaquetarios. La dosis habitual preventiva es de 75-150mg/día, mientras que la dosis terapéutica en casos que requieren un efecto inmediato es de 300mg/día (Martínez-López y cols. 2013).

Por otro lado, **dipiridamol** (Persantin®) produce la inhibición de la enzima fosfodiesterasa, que cataliza adenosina monofosfato cíclico (cAMP) en AMP. El aumento de cAMP en el interior de la plaqueta producirá también el bloqueo de la actividad plaquetaria. Su efecto, sin embargo es reversible teniendo una duración de 24 horas.

En cuanto a los inhibidores de receptor de ADP, encontramos la **ticlopidina** (Ticlodone®, Tiklid®) la primera tienopiridina en utilizarse. Al

activarse produce el bloqueo del receptor de ADP plaquetar. Se utiliza en pacientes resistentes al AAS, y puede producir neutropenia, aunque generalmente suele ser reversible.

Otra tienopiridina con mayor efecto antiplaquetario que AAS es el **clopidogrel** (Plavix®, Iscover®). Presenta un efecto irreversible durante 7-10 días con menores efectos secundarios que el dipiridamol, motivo por el cual es preferible su uso, aunque su coste es mucho más elevado. Se usa principalmente en casos de infarto de agudo miocardio (IAM) solo o en combinación con AAS. Sin embargo, en ocasiones se observa variabilidad en la respuesta individual e incluso resistencia debido, posiblemente, a una mala biodisponibilidad (absorción pobre, interferencias farmacológicas), alteraciones en el funcionalismo plaquetar y otros factores como el tabaco e hipercolesterolemia (Michelson 2008).

Prasugrel (Efient®) es una tienopiridina de tercera generación similar al clopidogrel, que requiere la conversión hepática para expresar su actividad antiplaquetaria inhibiendo de manera irreversible el receptor del P2Y₁₂. El prasugrel se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y luego es hidrolizado mediante esterasas en un metabolito inactivo que, a continuación, se metaboliza a través del sistema de la enzima del citocromo P450 (CYP) en una forma activa. La absorción presenta poca variabilidad interindividual y, en función de su método de metabolismo, se ha propuesto que el prasugrel tiene menos probabilidades que el clopidogrel de mostrar resistencia farmacodinámica. Aunque el inicio de la inhibición plaquetaria es más rápido con el prasugrel que con clopidogrel, pudiendo constatarse su efecto a los 30 minutos de su administración, ambos fármacos tienen un final de acción retardado porque inhiben de manera irreversible el receptor al que van dirigidos. Prasugrel está considerado uno de los antiagregantes

más rápidos y potentes y ha demostrado una menor incidencia de fallecimiento cardiovascular, IAM e infarto cerebral. Sin embargo, también presenta una mayor tendencia al sangrado, que puede incluso llegar a producir la muerte sobre todo en pacientes mayores de 75, pesos menores a 60kg, pacientes con episodios previos de infarto cerebral y/o cirugía de by pass coronario (John y Koshy 2012; Hall y Mazer 2011 ; Lazar y Lincoff 2009).

Dentro de los inhibidores de receptor P2Y12 se distingue un grupo no perteneciente a las ticlopidinas, entre los que se encuentra **ticagrelor** (Brilique®). Éste presenta una acción muy rápida consiguiendo la completa inhibición plaquetar en 2 horas, desapareciendo su efecto en aproximadamente 12 horas. Al igual que prasugrel se ha observado una menor incidencia de fallecimiento cardiovascular, IAM e infarto cerebral pero sin producir una mayor tendencia al sangrado. Sin embargo, a los 30 días presenta un aumento de sangrado no relacionado con by passes coronarios. Como efectos secundarios han sido descritos disnea, hiperuricemia, bradicardia y pausas ventriculares asintomáticas (Fintel 2012; Becker y cols. 2011).

Un inhibidor más de receptor ADP también dentro del grupo de no tienopiridinas es el **cangrelor**. Su administración es intravenosa por lo que su efecto es inmediato, siendo su respuesta corta y reversible, con una semivida entre 3 y 5 minutos aproximadamente. Se utiliza perioperatoriamente (Hall Y Mazer 2011).

Dentro del mismo grupo está **elinogrel**, que puede administrarse tanto por vía oral como intravenosa. Su efecto es inmediato si la administración es intravenosa teniendo una duración de 12 horas. Como

efectos secundarios cabe destacar disnea y un aumento de transaminasas en suero (Fintel 2012).

Aparte del bloqueo de la ciclooxigenasa, los receptores de ADP, o la fosfodiesterasa, la actividad plaquetar puede bloquearse mediante la inhibición del receptor-1 del activador de la proteasa (PAR-1), que es un receptor de la trombina. Las plaquetas humanas contienen PAR-1 y PAR-4, que pueden ser activados por la trombina para causar secreción y agregación plaquetarias. El PAR-1 se considera el principal receptor de la trombina, ya que su afinidad es 40 veces mayor a la del PAR-4. En consecuencia, el PAR-1 se activa con concentraciones más bajas de trombina que el PAR-4. Los dos fármacos de este grupo que han alcanzado la fase de evaluación clínica son vorapaxar y atoxapar.

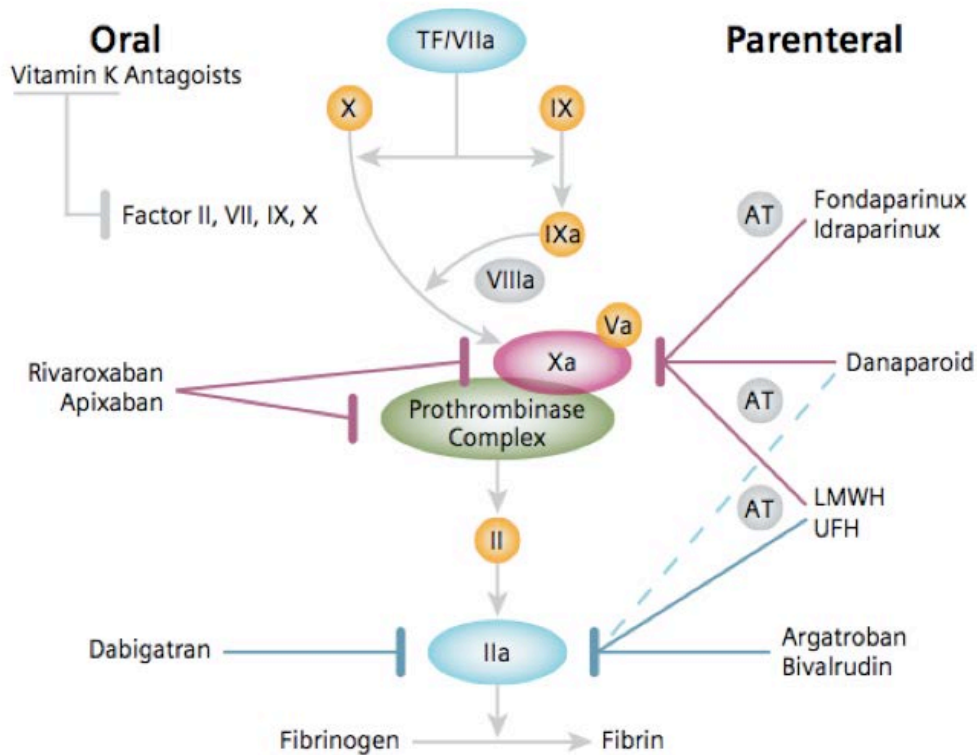
Vorapaxar es un análogo sintético de un alcaloide aislado de la corteza de magnolias australianas. El fármaco cuenta con una excelente biodisponibilidad oral, tiene una semivida prolongada e inhibe el receptor de la trombina mediante la activación de la agregación plaquetaria inducida por péptidos TRAP durante un máximo de 4 semanas.

Por otro lado, **atopaxar** es un antagonista reversible de PAR-1 de larga duración cuyo desarrollo clínico está cuestionado por ciertos efectos indeseados, como aumento de transaminasas y prolongación del intervalo QTc. (Hirsh, 2012)

➤ **Fármacos anticoagulantes orales (ACO)**

El otro gran grupo de antitrombóticos lo componen los anticoagulantes orales, entre los que se distinguen heparina, warfarina y acenocumarol. La figura 2.5. muestra los mecanismos de acción de los diferentes anticoagulantes

Figura 2.5. Mecanismos de acción de los diferentes anticoagulantes de administración oral y parenteral (Adaptada de Weitz y Bates 2005).



TF: factor tisular; **AT:** antitrombina; **UHF:** Heparina no fraccionada; **LMWH:** Heparina de bajo peso molecular

La heparina consiste en un mucopolisacárido cuya acción tiene lugar al unirse a la antitrombina III, un potente inhibidor de la trombina, que acelera su reacción. También puede inactivar otros componentes de la coagulación como los factores IXa, Xa, XIa, XIIa y la plasmina. Su efecto puede evaluarse mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Actualmente se utiliza la heparina de bajo peso molecular (HBPM) ya que su vida media es de 4 horas, mientras que la de la heparina normal es de 1 o 2 horas, y se elimina a las 24 horas facilitando su manejo. Su administración es parenteral y se utiliza en casos que requieren anticoagulación o prevención antitrombótica por un tiempo limitado. Si su uso se prolonga más allá de los 6 meses puede producir trombocitopenia y osteoporosis. La disponibilidad de un antídoto, el sulfato de protamina, lo hace indicado como terapia puente con los anticoagulantes orales en cirugías e inmobilizaciones prolongadas (Hong y cols. 2010).

La warfarina (Aldocumar®) y el **acenocumarol** (Sintrom®) son anticoagulantes orales pertenecientes al grupo de las cumarinas. Su modo de acción es similar, son antagonistas de vitamina K, (AVK) por lo que reducen la síntesis hepática de los factores de la coagulación de la vitamina K: II, VII, IX y X, así como las proteínas C y S. Su efecto no es inmediato sino que necesitan varios días para alcanzar el efecto anticoagulante. Como cualidades farmacocinéticas presentan una buena absorción oral, una alta tendencia a la unión con proteínas plasmáticas, metabolismo hepático y renal y una vida media entre 10 y 24 horas.

Sin embargo, estas características le confieren una alta capacidad de interacción con un gran número de factores que intervienen en la absorción pudiendo modificar su potencial de acción. De esta forma presentan numerosas interferencias con alimentos y diferentes medicamentos. Su

efecto anticoagulante se evalúa por medio del tiempo de protrombina (TP). Debido a las significativas diferencias entre los laboratorios, en 1978 la Organización Mundial de la Salud recomendó la estandarización del TP y en 1983 se introdujo el “International Normalized Ratio” (INR), que es el cociente entre el TP del paciente y el TP estandarizado por el laboratorio o control (Jimenez y cols. 2008). El valor normal aceptado para el control de la anticoagulación de las diferentes condiciones clínicas se encuentra entre 2 y 3.5.

Como se ha comentado anteriormente, estos antagonistas de la vitamina K convencionales presentan diversos inconvenientes que limitan su utilidad clínica como las numerosas interacciones que presentan con diversos fármacos y alimentos, las diferencias genéticas en el metabolismo de los AVK por medio del citocromo P450, y las amplias diferencias interindividuales en la farmacocinética, así como la necesidad de un continuo monitoreo de su efectividad. De esta forma la colaboración del paciente afecta directamente a su eficacia clínica. La Warfarina, por ejemplo ha demostrado ser efectiva durante el 60% del tiempo, con una media del 20% por debajo del rango terapéutico y un 12% por encima (Deedwania y Huang 2011). Por estos motivos se han desarrollado unos nuevos antitrombóticos llamados nuevos anticoagulantes directos orales. Se distinguen dos diferentes grupos según su mecanismo de acción: los inhibidores directos del factor Xa (Xaban) como **apixaban** (Eliquis®), **rivaroxaban** (Xarelto®), **edoxavan** (Savaysa®); y un inhibidor directo de la trombina, **dabigatran** (Pradaxa®). Estos nuevos anticoagulantes presentan numerosas ventajas como su acción rápida (alcanzan el pico plasmático a las 4 horas de la ingesta), su vida media es más corta, por lo que son de rápida eliminación tras su interrupción, presentan menos interacciones tanto con otros medicamentos como con alimentos, y

supuestamente no son necesarios los continuos controles de los AVK convencionales (Little 2012). Sin embargo, su coste es significativamente más elevado que los AVK , en la mayoría de los países aún no existe un test estandarizado para su control y debe ajustarse su dosis según la función renal de cada paciente (Siegal y Crowther 2013). Además hasta ahora no estaban disponibles los antídotos específicos para estos fármacos que se han desarrollado recientemente y están iniciando su comercialización (Ansell, 2015; Das y Liu, 2015).

2.4. Procedimientos dentales

Es importante tener en cuenta que la cirugía oral no es comparable con las otras cirugías médicas ya que son procedimientos no compartimentales, por lo que resulta difícil afectar grandes vasos sanguíneos y las áreas peri y post-operatorias presentan un acceso fácil para la detección del sangrado y la aplicación inmediata de medidas hemostáticas locales adicionales, como esponjas de colágeno, suturas y presión aplicada con una gasa (Girotra y cols. 2014; Wahl, 2014). Además la mayoría de guías de manejo de los pacientes en tratamiento antitrombótico realizadas por diversas sociedades médicas, consideran los procedimientos quirúrgicos dentales menores, junto con los dermatológicos y oftalmológicos, en un apartado diferente, pues el riesgo de sangrado es considerado menor y por tanto las recomendaciones se asocian a la línea de mantenimiento de la terapia antiagregante en la mayoría de los casos, con la incorporación de medidas hemostáticas locales.

Una vez comentado lo anterior, existen diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos dentales considerados en mayor o menor grado

invasivos. En la literatura actual existen artículos publicados en los que se diferencian los procedimientos quirúrgicos dentales considerados menores de otros más invasivos definidos complejos o mayores.

Son comúnmente considerados como procedimientos quirúrgicos menores (Lockhart y cols. 2003a ; Madan y cols. 2005):

- ✓ Extracciones simples (hasta 3 dientes del mismo cuadrante)
- ✓ Cirugía gingival (áreas limitadas)
- ✓ Procedimientos protésicos
- ✓ Curetajes supragingivales (áreas limitadas)
- ✓ Extracción quirúrgica de dientes

Considerándose procedimientos quirúrgicos complejos:

- ✓ Extracción de más de 3 dientes
- ✓ Procedimientos que requieran de ostectomía
- ✓ Cirugía con colgajo mucoperióstico
- ✓ Biopsias
- ✓ Alveoloplastia

Cabe mencionar que la gran mayoría de las investigaciones realizadas, incluyen solo las extracciones dentales simples, recomendando a partir de sus resultados, el mismo protocolo de actuación para el resto de procedimientos odontológicos.

Sin embargo, no todos los autores clasifican de esta forma sus procedimientos, autores como Partridge y cols (2008) o Soares y cols. (2015) clasifican las extracciones dentales según unidades quirúrgicas, es decir, las unidades quirúrgicas bajas corresponden a extracciones de dientes

uniradicales, mientras que para dientes multiradicales y para alveoplastias utilizan valores mayores.

El presente estudio ha seguido la clasificación de procedimientos según su complejidad para el análisis de datos puesto que se han incluido otro tipo de intervenciones además de las extracciones dentales.

2.5. Protocolos de actuación en pacientes con tratamiento antitrombótico en el ámbito odontológico hospitalario

➤ Protocolos sobre terapias anticoagulantes orales

A través de la historia del uso de anticoagulantes orales en la práctica médica, se ha observado una evolución en los protocolos de manejo odontológico de estos pacientes. Inicialmente, se recomendaba el intercambio del anticoagulante por HBPM con diferentes posibilidades. Sin embargo, lo más importante en estos casos es considerar el riesgo de trombosis en caso de interrupción del anticoagulante, afrontando el riesgo de sangrado si no lo hacemos. La revisión bibliográfica de Pototski y Amenábar en 2007 puso de manifiesto que la tendencia de trombosis entre los diversos estudios comparados está entre 0.02% y 1% en los procedimientos dentales menores, mientras que el riesgo de sangrado se encuentra entre 0% y 3.5%. El problema radica en que existe una mayor probabilidad de final fatal en el caso de aparición de trombosis que en el de sangrado severo. Por este motivo los estudios actuales recomiendan el mantenimiento de la terapia anticoagulante en caso de extracciones dentales de uno o dos dientes adyacentes o correlativos (Pereira y cols. 2011; Rodríguez-Cabrera y cols. 2011), siendo necesaria la realización de

un control de INR 24 horas antes del procedimiento (Zanon y cols. 2003; Lockhart y cols. 2003b), aunque para pacientes con INR estable se considera aceptable hasta 72 horas. En los diferentes estudios publicados al respecto, se establece el INR ideal para realizar estos procedimientos entre 2 y 4, siendo 2.5 el valor ampliamente aceptado como óptimo ya que minimiza el riesgo de trombosis y hemorragia (Pototski y Amenábar 2007).

En caso de procedimientos más invasivos, como por ejemplo en casos que requieren elevación de colgajo u ostectomias, o en pacientes pluripatológicos o de alto riesgo tromboembólico, se recomienda la interrupción del tratamiento con AVK utilizando HBPM como terapia puente durante los 2 o 3 días anteriores al procedimiento dental (Spyropoulos y Douketis 2012).

➤ **Protocolos de tratamiento antiagregante oral**

En caso de pacientes en tratamiento con antiagregantes orales, también es necesario considerar el riesgo hemorrágico del procedimiento dental que implicará el uso de diferentes medidas hemostáticas locales y el riesgo trombótico de cada paciente que marcará la posibilidad de interrumpir el tratamiento antiagregante si fuera necesario.

Tradicionalmente se recomendaba la interrupción del tratamiento antiagregante, específicamente la aspirina, de 7 a 10 días antes de la realización del procedimiento odontológico invasivo. Sin embargo, posteriormente la evidencia científica ha mostrado que la interrupción de la terapia antiagregante está asociada a una recuperación progresiva de la función plaquetar con un efecto rebote que aumenta el riesgo potencial de episodios tromboembólicos. Al eliminar la aspirina se produce una

actividad excesiva de TXA2 junto con una disminuida actividad fibrinolítica (Ferrari y cols 2005; Collet y Montalescot 2006, Chassot y cols 2007). Consecuentemente, la revisión sistemática y meta-análisis llevado a cabo en 2006 por Biondi-Zoccai y cols confirmó sobre un gran número de pacientes (50.279) las negativas implicaciones que la interrupción de la aspirina puede producir con respecto al riesgo de ET nuevos o recurrentes en pacientes con enfermedad coronaria arterial. Mostraron que la retirada de AAS o la resistencia del paciente a su efecto, se asocia a un riesgo tres veces mayor de sufrir episodios tromboembólicos, siendo este riesgo aún mayor en casos de interrupción de la terapia antiagregante en pacientes con stents intracoronarios.

Aunque el riesgo estimado de sufrir un ET al interrumpir la terapia antiagregante es aproximadamente de 1 entre 21.448 casos (Kovich y Otley 2003), sus consecuencias son graves, ya que el 20% de estos episodios pueden resultar fatales, mientras que el 40% pueden estar relacionados con incapacidades permanentes serias (Anderson y cols 1994). Por estos motivos la tendencia actual es la de evitar la interrupción del tratamiento antiagregante, y en caso de ser necesaria su modificación, ésta debería limitarse como máximo a 3 días, ya que el riesgo de sufrir ET aumenta considerablemente entre los 4 y 30 días (Ferrari y cols 2005).

No obstante el temor a sufrir un sangrado intraoperatorio excesivo e incontrolado y/o un sangrado postoperatorio significativo empuja a los profesionales a la interrupción de las terapias antitrombóticas previamente a un procedimiento quirúrgico, existiendo en la bibliografía una considerable confusión en cuanto a la necesidad de modificación del tratamiento y los tiempos de interrupción que varían en

los diferentes estudios entre las 24 horas (Medeiros y Cols 2003) y los 10 días (Wahl 2000; Daniel y cols. 2002; Ferrari y cols. 2005).

En caso de terapia antiagregante combinada, el riesgo de sangrado es mayor debido al efecto sinérgico de los fármacos utilizados (Eikelboom y cols. 2012). Algunos autores recomiendan derivar al paciente a una unidad odontoestomatológica hospitalaria o a un servicio de cirugía maxilofacial (Pototski y Amenábar 2007), existiendo bastante controversia respecto al manejo de estos pacientes en terapia combinada con antiagregantes así como en el uso de otros agentes antiplaquetarios diferentes a la aspirina (Napeñas y cols. 2013; Park y cols. 2102, Lillis y cols. 2011) . Sin embargo, el estudio de Sánchez-Palomino y cols (2015) publicado recientemente parece indicar la conveniencia de no modificar la terapia combinada con AAO.

La falta de un consenso en cuanto al manejo del paciente antiagregado ha impulsado el desarrollo del presente estudio que pretende, gracias a la introducción de pruebas de funcionalismo plaquetar, establecer un modelo de evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado de este tipo de pacientes.

2.6. Evaluación del sangrado peri y post-operatorio en el paciente con tratamiento antitrombótico

Han sido propuestos diferentes criterios para la definición de sangrados significativos tras la realización de un procedimiento odontológico.

Uno de los más utilizados es el descrito por Lockhart y cols. en 2003, que categoriza el sangrado como clínicamente significativo si cumple los siguientes criterios:

- ✓ Sangrado que continúa >12 horas tras el procedimiento quirúrgico
- ✓ Sangrado que provoca la llamada o vuelta del paciente al centro que lo ha atendido o a un servicio de urgencias para su resolución
- ✓ Sangrado causante de la formación de un hematoma considerable o equimosis en tejidos blandos
- ✓ Sangrado que requiere transfusión sanguínea

Autores como Krishnan y cols (2008) y Verma y cols (2013), han seguido la misma clasificación, mientras otros autores han realizado modificaciones sobre la misma, como Lillis y cols (2011), que consideran 3 tipos de sangrado incluyendo el sangrado perioperatorio:

- ✓ *Sangrado inmediato*: presente en el momento de la extracción
- ✓ *Sangrado prolongado inmediato*: persiste 30 minutos tras ejercer presión con una gasa requiriendo el uso de surgicel, sutura y la aplicación de presión con una gasa por segunda vez.
- ✓ *Sangrado tardío*: definido como clínicamente significativo si cumple los criterios mencionados por Lockhart y cols.

Otra modificación de los criterios de Lockhart es la propuesta por Shah y cols (2012) en la que se diferencian 3 tipos de sangrado en los cuales no se considera el sangrado intraoperatorio pero se añade como nueva categoría el sangrado muy tardío:

- ✓ Sangrado prolongado inmediato: persiste 30 minutos tras aplicar presión con una gasa y requiere el uso de surgicel, sutura y la aplicación de presión con gasa por segunda vez.
- ✓ Sangrado tardío: definido como clínicamente significativo si cumple los criterios mencionados por Lockhart y cols.
- ✓ Sangrado muy tardío: definido como un continuo y ligero sangrado a las 24-48 horas.

Por otro lado, Cardona-Tortajada y cols (2009) evalúan el sangrado tras 10 minutos de la realización del procedimiento considerando sangrado tardío el referido por el paciente tras la llamada de control a las 24 horas, en el que distinguen los siguientes supuestos:

- ✓ Ningún episodio de sangrado referido
- ✓ Persistencia de sangrado: supuesto en el cual al paciente se le aconseja acudir al departamento de salud oral
- ✓ Sangrado que ha tenido lugar pero ya se ha resuelto. Esta opción tiene a su vez 4 categorías:
 - Aplicación de presión con gasa
 - Aplicación de presión con gasa embebida en Amchafibrin® (ácido tranexámico)
 - Enjuagues bucales con Amchafibrin®
 - Asistencia al servicio de Urgencias

Estudios como el de Girotra y cols (2014), diferenciaron los episodios de sangrado en función del tiempo (más de media hora; menos de 24 horas; ,mayor a 24 horas) y de las medidas hemostáticas necesarias para su cese. Diferenciaron 5 niveles.

- ✓ Nivel 1: Taponamiento con gasa estéril
- ✓ Nivel 2: Sutura
- ✓ Nivel 3: Agente hemostático local y sutura
- ✓ Nivel 4: Diatermia quirúrgica
- ✓ Nivel 5: Transfusión de plaquetas

También hay publicados diversos trabajos que cuantifican el sangrado intraoperatorio mediante la recogida de sangre. Por ejemplo, Madan y cols (2005) y Park y cols (2012) consideran un sangrado excesivo valores obtenidos $>30\text{mL}$, mientras que para Ardekian y cols (2000), el sangrado excesivo es aquel $>50\text{mL}$.

En este estudio se ha utilizado un método clínico que evalúa el sangrado en función a su duración y a las técnicas hemostáticas necesarias para su resolución, cuya efectividad fue constatada en un trabajo anterior (Cañigral y cols, 2010). Se distinguen 3 niveles:

- ✓ Leve: cede antes de 10 minutos con taponamiento con gasa estéril
- ✓ Moderado: cede con taponamiento con gasa más tratamiento hemostático local antes de 60 minutos
- ✓ Grave: sangrado de más de 60 minutos que precisa de otro tipo de abordaje médico o quirúrgico.

2.7. Manejo perioperatorio del sangrado odontológico

Un aspecto fundamental en los procedimientos odontológicos realizados a estos pacientes con tratamiento antitrombótico es el manejo perioperatorio adecuado de la hemostasia local, ya que un control ineficaz podría conducirnos a un sangrado excesivo y la formación de un hematoma

que podría causar la obstrucción de la vía aérea (Sánchez-Palomino y cols. 2015).

Entre las medidas más importantes para disminuir este riesgo perioperatorio de sangrado se encuentran: minimizar el trauma, evitar en la medida de lo posible las elevaciones de colgajo mucoperiostico, la utilización de técnicas quirúrgicas que faciliten la posterior sutura de la herida, cauterización y la completa eliminación del tejido de granulación asociado a áreas de inflamación crónica que puede ser causa de sangrado postoperatorio (Romney y Glick, 2009).

Existen diferentes actuaciones en cuanto al control de la hemostasia en estos pacientes que varían desde la presión con gasa estéril para el taponamiento de la herida como único gesto de control, hasta la aplicación de diferentes agentes hemostáticos en el alveolo, sutura, diatermia quirúrgica y la aplicación de antifibrinolíticos.

En referencia a la utilización de medidas mínimas de control de sangrado, Bajkin y cols (2014) observaron en su estudio, que la mayoría de las extracciones simples realizadas en pacientes con tratamiento anticoagulante oral con un INR ≤ 3 pueden llevarse a cabo de forma segura mediante la aplicación de presión local con gasa estéril sin necesidad de medidas hemostáticas adicionales, como sutura o esponjas de gelatina reabsorbible. Estos resultados concuerdan con el estudio de Soares y cols (2015) quienes tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones hemorrágicas en pacientes con tratamiento ACO entre la aplicación de esponjas de fibrina, ácido tranexámico o la presión con gasa estéril. Tampoco en otros casos de alteraciones hematológicas, como trombocitopenias, Fillomore y cols (2013) encontraron claros beneficios en la utilización de esponjas reabsorbibles y

ácido tranexámico tras la realización de extracciones dentales. Recomiendan su uso según el juicio y experiencia del profesional, aunque en su estudio el 38% de los pacientes requirieron el uso de agentes hemostáticos locales.

Givol y cols (2012) sin embargo, en su evaluación del sangrado y la trombocitopenia en pacientes con enfermedad de Gaucher sí que recomiendan el uso de ácido tranexámico junto con una meticulosa sutura para evitar, en la medida de lo posible, las transfusiones sanguíneas en estos pacientes con trombocitopenia y alteración del funcionalismo plaquetar. El estudio retrospectivo de Czembirek y cols (2014) examinó una cohorte de 1.819 pacientes que sufrió complicaciones hemorrágicas postextracción requiriendo un abordaje quirúrgico. Sus resultados ponen de manifiesto un mayor riesgo de sangrado con un intervalo más prolongado en pacientes con tratamiento ACO o con desórdenes congénitos hematológicos, considerando necesario en estos casos por tanto, la utilización de agentes hemostáticos en este tipo de pacientes, así como la intensificación del seguimiento durante los primeros días posteriores a las extracciones dentales.

La mayoría de los estudios realizados en pacientes con terapia antitrombótica se decantan por la utilización de agentes hemostáticos locales para la realización de procedimientos odontológicos de forma segura sin la necesidad de interrupción de ACO o AAO, minimizando el coste y el disconfort de los pacientes. Existen diferentes materiales que pueden ser utilizados como agentes hemostáticos, sin existir un consenso en cuanto a cual es el material o el protocolo más efectivo para el control de la hemorragia tras procedimientos odontológicos (Pototski y Amenábar, 2007; Jiménez y cols. 2008; Aldridge y Cunningham, 2010). De esta

forma, Hong CH y cols (2010) utilizan trombina tópica en casos de sangrado profuso, Cai y Lu (2008) emplean esponjas de gelatina espumosa y plata coloidal, Scarano y cols (2014) sulfato cálcico, Bacci y cols (2010) siguen un protocolo que incluye el uso de esponjas de fibrina, sutura y gasas saturadas con ácido tranexámico y Svenson y cols (2013) emplean esponjas de gelatina reabsorbible o hebras de colágeno junto con la sutura de los alveolos y la aplicación de ácido tranexámico en una gasa.

Las propiedades de estos agentes se basan en su capacidad para activar de forma local la cascada de la coagulación a partir de su matriz tridimensional, sin embargo, por si mismos, no presentan actividad ni contienen factores intrínsecos de coagulación por lo que no resultarán efectivos en pacientes que presenten coagulopatías sin funcionalidad de la cascada de la coagulación (Ward y Smith, 2007) .

Inicialmente, la aplicación de estos materiales en una herida sangrante generó preocupación en cuanto a la posibilidad de causar infecciones. Sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado que estos agentes pueden conferir una protección antibacteriana contra una variedad de bacterias patógenas, quizá debido a la disminución del pH en el ambiente donde este material es colocado (Spangler y cols. 2003).

Como se puede observar en los diferentes estudios, el uso de agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico, se considera en la mayoría de protocolos de de cirugía oral, aunque existe gran disparidad en cuanto a su frecuencia y modo de empleo (Della y cols. 2003; Carter y Gross, 2003; Scully y Baum, 2012), siendo muy frecuentemente utilizados en conjunción con otros agentes hemostáticos locales para asegurar la prevención de complicaciones hemorrágicas.

También el uso o no de sutura genera controversia, para algunos autores como Agarwal y cols (2014) ésta debe ser evitada, y si fuera necesaria debería realizarse con materiales no reabsorbibles, previniendo de este modo una respuesta inflamatoria que podría afectar el proceso de coagulación mediante su acción fibrinolítica (Piot y cols. 2002). Otros autores como Franchini y cols (2005) defienden que la sutura puede realizarse tanto con material reabsorbible como no-reabsorbible según el criterio de cada profesional, refiriendo como desventajas de la sutura no reabsorbible la necesidad de realizar una visita postoperatoria a los 4-7 días y su consiguiente riesgo de sangrado al retirar los puntos.

Algunas técnicas innovadoras descritas recientemente son el uso de ácido tranexámico aplicado en gel, que según Ripollés-de Ramón y cols (2014), mejora el tiempo de cicatrización y sangrado postoperatorio en las primeras 48-72 horas, y la irradiación del alveolo con el diodo emisor de luz azul-violeta, que puede conseguir la coagulación en 30 segundos cuando se utiliza en combinación de esponjas de gelatina sin necesidad de sutura en la mayoría de los casos (Ishikawa y cols, 2011; Okamoto y cols, 2014).

El protocolo seguido en el presente estudio consistió en los casos de procedimiento simple en la aplicación de presión con una gasa estéril impregnada con una ampolla de 500 mg de ácido tranexámico sobre la herida durante 30 minutos. En caso de extracciones múltiples, extracciones quirúrgicas, elevaciones de colgajo y biopsias, se aplicaron a su vez puntos de sutura. En los pacientes que presentaron un sangrado intenso o persistente se incluyeron agentes hemostáticos locales como esponjas de celulosa oxidada regenerada (Surgicel®), repitiéndose la presión con gasa estéril embebida en ácido tranexámico durante otros 30 minutos. Pasado

este tiempo se examinó a los pacientes de nuevo para comprobar el cese de la hemorragia. En caso de no detectarse sangrado persistente se le daba al paciente un paquete de gasas estériles, una ampolla de Amchafibrin® y una hoja con instrucciones postoperatorias en la cual se facilitaba el teléfono de contacto con la unidad en caso de aparición de complicaciones.

Además de estos protocolos de actuación, en estos pacientes es recomendable la realización previa de un estudio hematológico (pruebas de coagulación) en las 24 horas previas a la cirugía, aunque en casos de extracciones múltiples realizadas en diferentes sesiones, estas pruebas podrían seguir siendo válidas durante un periodo de dos semanas, siempre teniendo en cuenta el comportamiento hemorrágico tras cada intervención. Si se precisara la realización de extracciones adicionales más allá de estas dos semanas, sería necesaria la repetición de las pruebas hematológicas. (Sánchez-Palomino y cols. 2015).

Actualmente se están empezando a introducir tímidamente las pruebas de funcionalismo plaquetar que nos aportan una información más completa y fiable del comportamiento hemorrágico de los pacientes con tratamiento antiagregante oral. Son todavía pocos los estudios que analizan estos parámetros en el ámbito odontológico, evaluando la efectividad de las metodologías PFA-100 y la agregación por transmisión de luz. Hasta el momento, solo hemos encontrado en nuestra revisión, un trabajo publicado que incorporase la metodología Multiplate®, utilizada en este estudio, en el campo de la cirugía oral (Lee y cols. 2014).

2.8. Pruebas hematológicas y de funcionalismo plaquetar para la evaluación del riesgo de sangrado del paciente con tratamiento antitrombótico

El conocimiento del efecto real en la hemostasia de los fármacos antitrombóticos en los pacientes propuestos para procedimientos odontoestomatológicos, es lo que permitirá establecer modelos o pautas de guías clínica que optimicen el manejo perioperatorio de este tipo de pacientes.

Generalmente, las pruebas hematológicas preoperatorias realizadas a los pacientes en tratamiento antitrombótico consisten en la realización de test básicos de laboratorio consistentes en hemograma y perfil de coagulación (Madan y cols. 2005; Girotra y cols. 2014) incluyendo:

- Recuento plaquetar (RP)
- Tiempo de protrombina / Índice de Quick (TP)
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT)
- Fibrinógeno (F)

➤ Evaluación del efecto anticoagulante

Para la evaluación del efecto anticoagulante se utilizan el **tiempo de protrombina (TP)** y el **tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT)**. Su alargamiento puede ser debido a deficiencias de un factor de la

coagulación o a la existencia de un anticuerpo inhibidor de proteínas de la coagulación. Por otro lado, el **fibrinógeno** permite valorar de un modo indirecto la fibrinólisis.

Sin embargo, la prueba comúnmente establecida para el control del efecto anticoagulante de los AVKs es el **INR**, que es calculado a partir del ratio del TP del paciente y el TP control elevado a la potencia de valor del índice de sensibilidad internacional (ISI). $INR = (PT \text{ paciente} / PT \text{ control})^{ISI}$. Desde su introducción en 1983 por la Comité de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud, es considerada la prueba de elección para la evaluación de pacientes en terapia anticoagulante, ya que ha resultado ser más confiable y sensitiva que el TP.

➤ **Evaluación del efecto antiagregante**

En cuanto a los pacientes antiagregados, actualmente no existe una prueba específica comúnmente utilizada para la evaluación de su riesgo hemorrágico.

El recuento de plaquetas es hoy en día el único parámetro que en los preoperatorios quirúrgicos guarda relación con la hemostasia primaria. Sin embargo, la normalidad de este recuento por si solo no nos permite descartar anomalías del funcionalismo plaquetar con potencial repercusión clínica.

Algunos autores sugieren la evaluación del **tiempo de sangrado o sangría (TH)**, que consiste en la medición del tiempo requerido para el cese del sangrado tras una punción capilar estandarizada.

Su resultado variará según el número y función de las plaquetas así como de la integridad capilar y de factores plasmáticos. Durante años ha sido la primera y única prueba de análisis de la función plaquetar disponible. Sin embargo, su uso no es muy habitual debido a que ha sido calificado como un método cruento, difícilmente reproducible incluso si es llevado a cabo por personal experimentado y en ocasiones, no muy fiable. Además su baja sensibilidad a alteraciones leves/moderadas del funcionalismo plaquetar (tanto heredadas como adquiridas, incluyendo las secundarias a medicamentos) la descartan para su uso en la evaluación de los efectos producidos por los agentes antiplaquetares. (Cattaneo, 2003)

A falta de otra prueba que indicara el funcionalismo de las plaquetas de los pacientes con tratamiento AAO, diversos autores han utilizado el TH para la evaluación previa del riesgo de sangrado. Conti en 1992 recomendaba el mantenimiento de la terapia antiagregante con AAS para la realización de procedimientos quirúrgicos invasivos siempre que el TH se mantuviera dentro los valores normales. Mas recientemente, Little y cols. en 2002, observaron valores aumentados de TH, por encima de los 20 minutos, en pacientes con tratamiento ininterrumpido con AAS que no estuvieron relacionados con ninguna complicación hemorrágica significativa. Asimismo, Darawade y cols en 2014 obtuvieron un aumento del TH en pacientes que mantuvieron su terapia con AAS, sin embargo estos valores aunque mayores a los obtenidos en el grupo control, no traspasaron los límites normales.

Se ha podido observar que aunque los fármacos antiplaquetarios pueden doblar los valores basales del tiempo de sangrado, estos pueden mantenerse en los límites o ligeramente fuera del rango normal. Owens y

Belkin en 2005 refirieron que solo un 20-25% de los pacientes en tratamiento con AAS presentan unos valores de TH anormales.

El tiempo de coagulación ha sido evaluado también en el estudio de Darawade y cols, sin embargo, los valores obtenidos en su trabajo, tanto en pacientes antiagregados como en controles, se encontraron dentro del rango de la normalidad por lo que no aportan más datos al respecto. Esta prueba mide de forma cualitativa los factores involucrados en la vía intrínseca de la coagulación (I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII).

Como se ha demostrado en numerosas publicaciones, existe una amplia variabilidad en la respuesta individual de los pacientes al tratamiento antiagregante (Ross y Paré 2013; Quilici y cols. 2013; Freynhofer y cols. 2014), por este motivo se han desarrollado en los últimos años diversas técnicas *in vitro* que aporten una mayor información sobre su efecto real. Las aplicaciones clínicas actuales de estas **pruebas de funcionalismo plaquetar** son la optimización de la dosis de AAS en terapias de larga duración, el control del efecto real del fármaco en situaciones de colocación de stents, la selección de la dosis de tienopiridinas tanto en forma aguda como de larga duración y la evaluación del nivel de inhibición plaquetaria previo a procedimientos quirúrgicos minimizando el riesgo de sangrado excesivo, especialmente en situaciones de hiperreactividad individual a los AAO.

El análisis de la función plaquetaria en el laboratorio ha mejorado de forma notable desde la introducción de la agregometría hasta la actualidad, en la que hay disponibles métodos más sofisticados de agregometría, además de citometría de flujo y técnicas moleculares. En la tabla 5.3. se describen la mayor parte de los métodos actuales de medición de la función plaquetaria.

Tabla 5.3. Principales pruebas de valoración de la actividad funcional de las plaquetas.
(Adaptada de Harrison y Lordkipanidz, 2013)

Prueba	Aspectos que mide la prueba	Ventajas	Inconvenientes
Tiempo de sangrado	Prueba <i>in vivo</i> de cribado	Fisiológico	Baja sensibilidad Invasivo Alta variabilidad Interobservador
Analizador de la función plaquetaria (PFA-100®)	Adhesión y agregación	Cribado rápido y simple Tiempo de sangrado <i>in vivo</i>	Inflexible
Métodos de agregometría y turbidimetría	Respuesta frente a un panel de agonistas	Diagnósticos	Técnica laboriosa No fisiológicos
Métodos de agregometría e impedancia (Multiplate® Analyzer)	Respuesta frente a un panel de agonistas	Prueba en sangre total	Baja sensibilidad
Citometría de flujo	Gp plaquetarias Marcadores de activación Función plaquetaria	Sangre total Flexible Amplia variedad de prueba Poderoso	Elevado coste Operador especializado
VerifyNow® (Analizador rápido de la función plaquetaria)	Agregación dependiente de la Gp IIb/IIIa Efecto del AAS Bloqueo de P2Y12	Prueba simple para monitorizar los efectos del fármaco si se usan tres cartuchos diferentes	Inflexible
Agregometría y luminiscencia	Agregación y liberación de ADP	Proporcionan más información	Semicuantitativas
Marcadores liberados por las plaquetas	Marcadores de activación plaquetaria <i>in vivo</i>	Simples Medida sistémica	Propensos a artefactos
Nucleótidos de adenina	ADP almacenado y liberado	Sensibles	Equipo especializado
Tromboelastograma (TEG)	Hemostasia global	Predice el sangrado	No es sensible a AAS Mide sólo las propiedades del coágulo
Tromboelastograma (ROTEM)	Hemostasia global	Predice el sangrado	Insensible a AAS
Agregómetro plaquetario láser (PA-200®)	Microagregados plaquetarios	Sensible Estudio de hiperfunción	Poca experiencia
Placor PRT	Hiperfunción plaquetaria	Prueba rápida de cribado mediante pinchazo en el dedo	Poca experiencia

AAS: Ácido acetilsalicílico; **ADP:** adenosina difosfato; **Gp:** Glicoproteína.

Entre estas técnicas, las más desarrolladas e introducidas en la práctica asistencial sanitaria son las siguientes:

- ✓ **Tiempo de sangrado *in vitro*.** El analizador de funcionalismo plaquetar PFA-100 (Dade Behring, Marburg, Germany) es un test ampliamente utilizado que evalúa múltiples funciones plaquetares, incluyendo la adhesión y agregación. Las plaquetas se

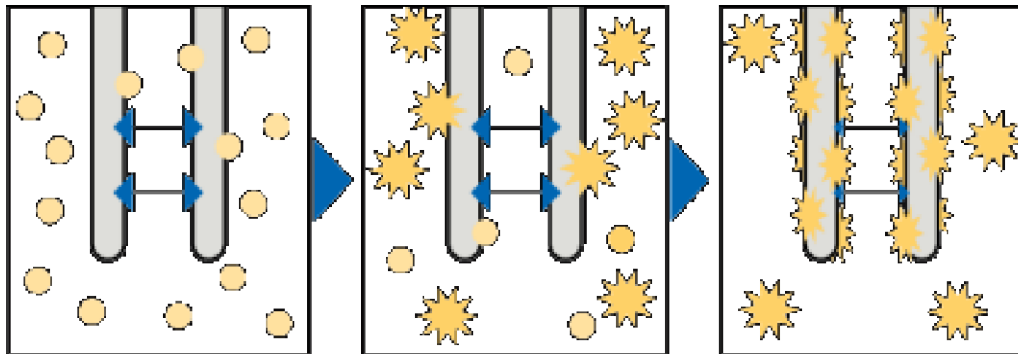
adhieren a diversas membranas, activándose y agregándose hasta ocluir la luz de cada membrana, dando un tiempo de cierre u obturación (TO), que se encontrará alargado en trastornos hereditarios, adquiridos o inducidos por inhibidores de la función plaquetaria como son los antiagregantes. Se utilizan dos membranas diferentes: una contiene colágeno y ADP, y la otra, colágeno y epinefrina. El TO obtenido con el cartucho colágeno/epinefrina se prolonga en las disfunciones plaquetarias debidas a defectos intrínsecos de las plaquetas, a la enfermedad de von Willebrand o a la exposición de agentes inhibidores de la agregación. El cartucho de colágeno/ADP se utiliza para indicar si el resultado alterado obtenido previamente se debe al efecto del AAS u otros fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (López Fernández y cols. 2014).

- ✓ **Agregación por turbidimetría.** Tradicionalmente, la prueba de referencia es la agregometría por transmisión de luz (ATL), y consiste en medir la diferencia de intensidad óptica entre un plasma rico en plaquetas (PRP) y un plasma pobre en plaquetas (PPP). Al añadir el agente agonista, las plaquetas se agregan entre sí, lo que se traduce en un aumento de la luz transmitida a través de la cubeta del agregómetro que es registrada en forma de gráfico. La ATL ha sido la técnica más empleada para monitorizar los efectos de los antiagregantes, tales como AAS, clopidogrel, otros inhibidores de P2Y₁₂ e inhibidores de la GP IIb/IIIa. Entre sus potenciales desventajas están la necesidad de realizar el procesamiento de forma inmediata, la variabilidad de su reproducibilidad, los grandes volúmenes de muestra que precisa, el prolongado tiempo de procesamiento, el alto coste de los agregómetros y la necesidad de

personal experto (Gurbel y cols. 2007). El subcomité de la Scientific and Standardization Comitee/International Society on Thrombosis and Haemostasis (SSC/ISTH) indica que la ATL es clínicamente útil para el estudio de pacientes con trastornos hemorrágicos, sin embargo, no la considera recomendable para la monitorización de terapias antitrombóticas (Cattaneo y cols. 2013).

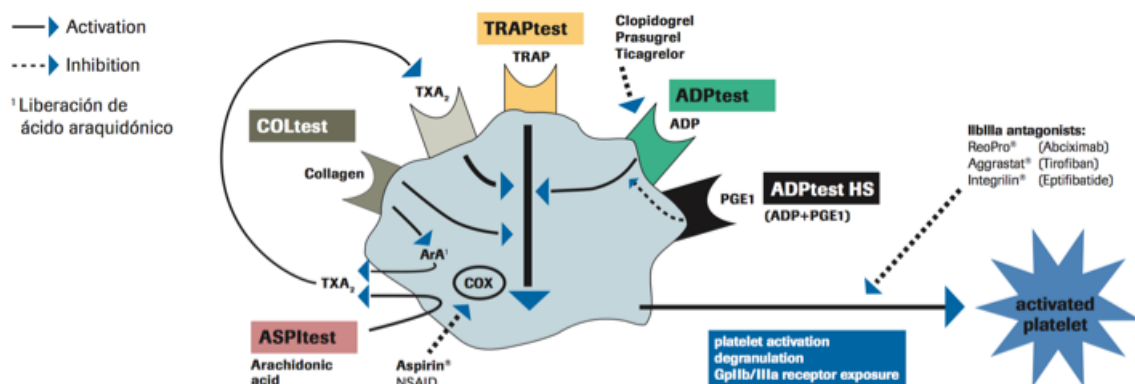
- ✓ **Agregometría por impedancia eléctrica.** Se realiza mediante el **analizador Multiplate® (Dynabyte Medical Munich, Germany)** y tiene la ventaja de poder analizar la agregación plaquetaria en sangre total, es decir, en un medio fisiológico real y sin tener que separar las plaquetas del resto de células sanguíneas. Esta técnica mide la agregación a través de los cambios de impedancia que se producen entre dos electrodos de platino sumergidos en 1ml de la muestra a 37°C y en agitación constante, tras añadir el inductor. En presencia del agonista, las plaquetas se adhieren a los electrodos y entre ellas hasta cubrir el electrodo, lo que produce una disminución de la conductancia. La impedancia, medida en ohmios aumenta en función del número de plaquetas acumuladas en los electrodos. Entre sus ventajas destacan: ser una prueba rápida en sangre total, multicanal (permite analizar al mismo tiempo la respuesta a varios agonistas), requerir pequeñas muestras y poder realizarse a la cabecera del paciente. Por otro lado, presenta como inconvenientes su baja sensibilidad, su elevado coste y que debe ser realizado por personal especializado (Harrison 2009).

Figura 2.6. Metodología Multiplate: las plaquetas activadas se adhieren a las superficies de los sensores induciendo un aumento de la resistencia eléctrica.



La siguiente figura muestra los diferentes test que se realizan mediante el analizador Multiplate®, que es la metodología seleccionada para analizar el funcionalismo plaquetar en los pacientes de este estudio, debido a su reciente incorporación en el entorno hospitalario nacional y a los numerosos estudios que avalan su eficacia.

Figura 2.7. Esquema de la metodología del analizador de funcionalismo plaquetar Multiplate®, el cual permite a través de 5 canales y aplicando diferentes estimulantes, la realización de tests paralelos en una secuencia entre 10 y 15 minutos. Requiere 0,3ml de sangre por test y consta de un ordenador integrado y pipeteo automático.



- ✓ **Señalización intracelular por citometría de flujo.** La fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (FEV) es fosforilada por una proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina-ciclasa. Con citometría de flujo y métodos de permeabilización de membrana, es posible cuantificar la cantidad de FEV fosforilada mediante anticuerpos monoclonales como medida del P2Y₁₂ no bloqueado. Presenta como ventajas la especificidad de la señalización del receptor P2Y₁₂ y la estabilidad del método en comparación con la agregometría, constituyendo la prueba de referencia para medir la respuesta al clopidogrel (Gurbel y cols. 2007; Gachet y Aleil 2008).

- ✓ **Expresión de receptores por citometría de flujo.** Consiste en la cuantificación de la expresión de receptores dependientes de activación plaquetaria, o de receptores específicos para proteínas de la hemostasia, con anticuerpos monoclonales. Los receptores más estudiados son P-selectina y GP IIb/IIIa. Sin embargo, todavía no existe mucha información entre los resultados clínicos y la expresión de estos receptores. Asimismo se trata de una técnica compleja que requiere personal con experiencia y supone un elevado coste (Mauricio y cols. 2014).

- ✓ **Evaluaciones a la cabecera del paciente (point-of-care assay).** Entre ellas se encuentra el método **VerifyNow® (Accumetrics, San Diego, CA)** que utiliza ácido araquidónico, ADP o péptido activador del receptor de la trombina (TRAP) para evaluar la respuesta tanto al AAS como a inhibidores de P2Y₁₂ y de GP IIb/IIIa. La técnica mide la agregación plaquetaria con bolas recubiertas de fibrinógeno y ha sido usada para predecir resultados clínicos en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Presenta como ventajas su

facilidad de uso y la correlación con ATL. Se diferencia del **tromboelastograma (TEG)** en que la preparación de este último es más compleja y permite una medición global de la hemostasia (Mauricio y cols. 2014).

- ✓ **Factores liberados por las plaquetas.** El tromboxano B2 (TXB2) sérico y el 11-dehidro-TXB2 urinario han sido utilizados para evaluar la respuesta al AAS y predecir resultados clínicos en los pacientes. Se trata de una técnica compleja que requiere personal altamente cualificado ya que exige un manejo preciso de la muestra. Una de sus limitaciones es su presencia en otras fuentes extraplaquetarias (Gurbel y cols. 2007).

Actualmente existen pocas recomendaciones de sociedades científicas relativas al uso en la práctica clínica de estas pruebas de monitorización de la terapia antiagregante. La prueba considerada de referencia para evaluar la respuesta del AAS es la agregometría por transmisión de luz usando como agonista el ácido araquidónico, o más recientemente, electrodos diferenciales en sangre total (Analizador Multiplate®) o la prueba VerifyNow®. En cuanto al clopidogrel, la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador, dada su selectividad por P2Y12, es la prueba de referencia o, alternativamente, la agregación a concentraciones bajas de adenosina fosfato (ADP) con Multiplate® (Mauricio y cols. 2014).

Las pruebas de funcionalismo plaquetar presentan una mayor sensibilidad al efecto antiagregante de estos fármacos, sin embargo su uso no es rutinario. Inicialmente se probaron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca e intervenciones percutáneas cardíacas, y más tarde se aplicaron a diferentes áreas de la medicina. En el área que nos afecta, existen muy pocos estudios publicados que refieran su utilización, entre ellos, Brennan y cols. en 2008 utilizaron un test de agregación plaquetar previa a extracciones dentales, obteniendo resultados prometedores en una pequeña muestra de pacientes.

III. JUSTIFICACIÓN

El manejo del paciente antiagregado en el ámbito odontológico es un tema ampliamente debatido en la literatura actual. Existen diferentes protocolos de actuación en los que se diferencian las actuaciones dependiendo del tipo de procedimiento necesario. En los procedimientos simples o menores, parece generalmente establecida la no necesidad de supresión de los antiagregantes. Sin embargo, en los procedimientos mayores, complejos o invasivos existen dudas sobre la decisión a tomar y se presentan varios dilemas como el tiempo de supresión anterior y posterior al procedimiento, los riesgos de supresión o no en relación a la patología que indicó la antiagregación, el manejo de casos de tratamiento antiagregante combinado, o en casos con tratamiento anticoagulante y antiagregante.

Generalmente las sistemáticas de actuación establecidas implican en ocasiones demoras en la realización de procedimientos que podrían no estar justificadas en todos los casos.

La necesidad de evaluar la función plaquetar ha motivado el desarrollo en los últimos años de técnicas *in vitro*. Una de las más novedosas es el analizador Multiplate® (Dynabyte Medical Munich, Germany) que utiliza la agregometría por impedancia. Mediante la realización de diferentes tests (TRAPtest, ASPItest, ADPtest, ADPtest HS) aporta información fiable de la función plaquetar y de los efectos de la terapia antiagregante. Otras técnicas ampliamente implantadas en la práctica clínica para el conocimiento real del efecto de los antiagregantes son el PFA-100 y la agregometría convencional.

Recientes trabajos definen el Multiplate® analyzer como un método preciso, cómodo y fiable, avalando su efectividad en la discriminación de

las alteraciones funcionales de las plaquetas, especialmente las provocadas por el uso de fármacos antiagregantes.

Por otra parte, en nuestro proyecto de investigación previo a la realización de esta tesis (Cañigral y Silvestre, 2008), hemos podido apreciar que la edad por si misma afecta al menos a una prueba de funcionalismo plaquetar, y por tanto, también al riesgo de sangrado. Hasta la actualidad no se conoce ninguna evaluación del funcionalismo plaquetar en el ámbito odontológico hospitalaria y pacientes de edad avanzada.

Este estudio se desarrolló con los objetivos añadidos de establecer un modelo de evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado en pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y/o en tratamiento antiagregante oral, de evaluar la prevalencia de pacientes en tratamiento antiagregante y anticoagulante, de alteraciones hematológicas en los pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y tratamiento antiagregante en el ámbito hospitalario y establecer la relación de estas alteraciones con diferentes parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos.

IV. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Debido al temor a la aparición de complicaciones hemorrágicas durante o posteriormente a procedimientos quirúrgicos orales, todavía no existe un consenso en cuanto al manejo perioperatorio de las terapias antiagregantes en este tipo de pacientes. Aunque la tendencia actual es el mantenimiento del tratamiento antitrombótico en la realización de procedimientos odontológicos considerados simples, en cuanto a los procedimientos más invasivos o en casos de terapias antiagregantes diferentes a las aspirina o combinadas, la literatura se muestra confusa.

La carencia de una prueba estandarizada comúnmente establecida en la práctica clínica odontológica diaria, como el INR para los anticoagulados, que nos indique el efecto antiagregante real de nuestros pacientes complica el establecimiento de protocolos terapéuticos adecuados.

Durante años la primera y única forma de evaluación de la función plaquetar que se realizaba era el tiempo de sangría o hemorragia (TH). Sin embargo, aparte de los inconvenientes que presenta, como las molestias causadas al paciente, y la imposibilidad de una correcta estandarización, entre otras, no ha resultado muy fiable y los estudios en los que ha sido utilizada esta prueba no han podido establecer relaciones significativas entre sus valores y los sangrados obtenidos en procedimientos odontológicos.

La necesidad de evaluar la función plaquetar ha motivado el desarrollo en los últimos años de nuevas técnicas *in vitro*, entre las cuales se encuentra el PFA-100 y el analizador Multiplate® que aportan más información, valor y agilidad a la agregometría convencional. Estas pruebas de funcionalismo plaquetar presentan una mayor sensibilidad al efecto antiagregante de estos fármacos, sin embargo su uso no es rutinario.

Existen muy pocos estudios publicados que refieran la utilización de las pruebas de funcionalismo plaquetar en el ámbito odontológico. Por este motivo, la hipótesis de nuestro trabajo es que la incorporación de las pruebas de funcionalismo plaquetar al control perioperatorio de determinados pacientes odontoestomatológicos en el ámbito hospitalario puede aumentar la seguridad y la eficiencia de las unidades estomatológicas y odontológicas que los atienden.

V. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es establecer un modelo de evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado en pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y/o en tratamiento antiagregante oral.

Secundariamentete se abordaran los siguientes objetivos:

- ✓ Analizar la prevalencia de pacientes en tratamiento antiagregante y anticoagulante.
- ✓ Analizar la prevalencia de alteraciones hematologicas de pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y con tratamiento antiagregante en el ámbito hospitalario.
- ✓ Estudiar la relación de las alteraciones hematológicas con distintos parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos en pacientes de edad avanzada y/o en tratamiento antiagregante oral.
- ✓ Evaluación de la rentabilidad y eficiencia de la introducción del estudio del funcionalismo plaquetar en el ámbito odontológico hospitalario.

VI. MATERIAL Y MÉTODO

VI.I. MATERIAL

Población de estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo con cuatro cohortes: la primera constituida por pacientes odontoestomatológicos sin tratamiento AAO con una edad superior a los 80 años; la segunda formada por pacientes con monoterapia AAO y de edad inferior a 80 años; la tercera integrada por pacientes con monoterapia AAO y edad superior a 80 años; y la cuarta constituida por pacientes en tratamiento combinado AAO (AAS + Clopidogrel). La cohorte control estuvo formada por pacientes menores a 80 años sin tratamiento AAO. Este punto de corte ha sido seleccionado por ser el utilizado por pubmed como filtro y se utiliza para distinguir el grupo de “ancianos biológicamente frágiles”.

La figura 6.1 muestra el algoritmo del diseño del estudio presentando la distribución de las diferentes cohortes.

El estudio fue realizado en la Unidad de Estomatología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia y la Unidad de Cirugía Maxilofacial del Hospital General de Castellón, con la colaboración de los servicios de Hematología y Hemoterapia de ambos hospitales. Se reclutaron de una forma sucesiva sin limitación de gravedad o complejidad 236 pacientes que fueron atendidos durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2012.

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki. A todos los pacientes incluidos se les explicó la naturaleza del estudio. Se recogió la historia clínica completa de cada paciente y todos firmaron el consentimiento informado. Igualmente se les informó de la posibilidad de retirarse del

estudio en cualquier momento, sin que ello condicionase la atención sanitaria recibida.

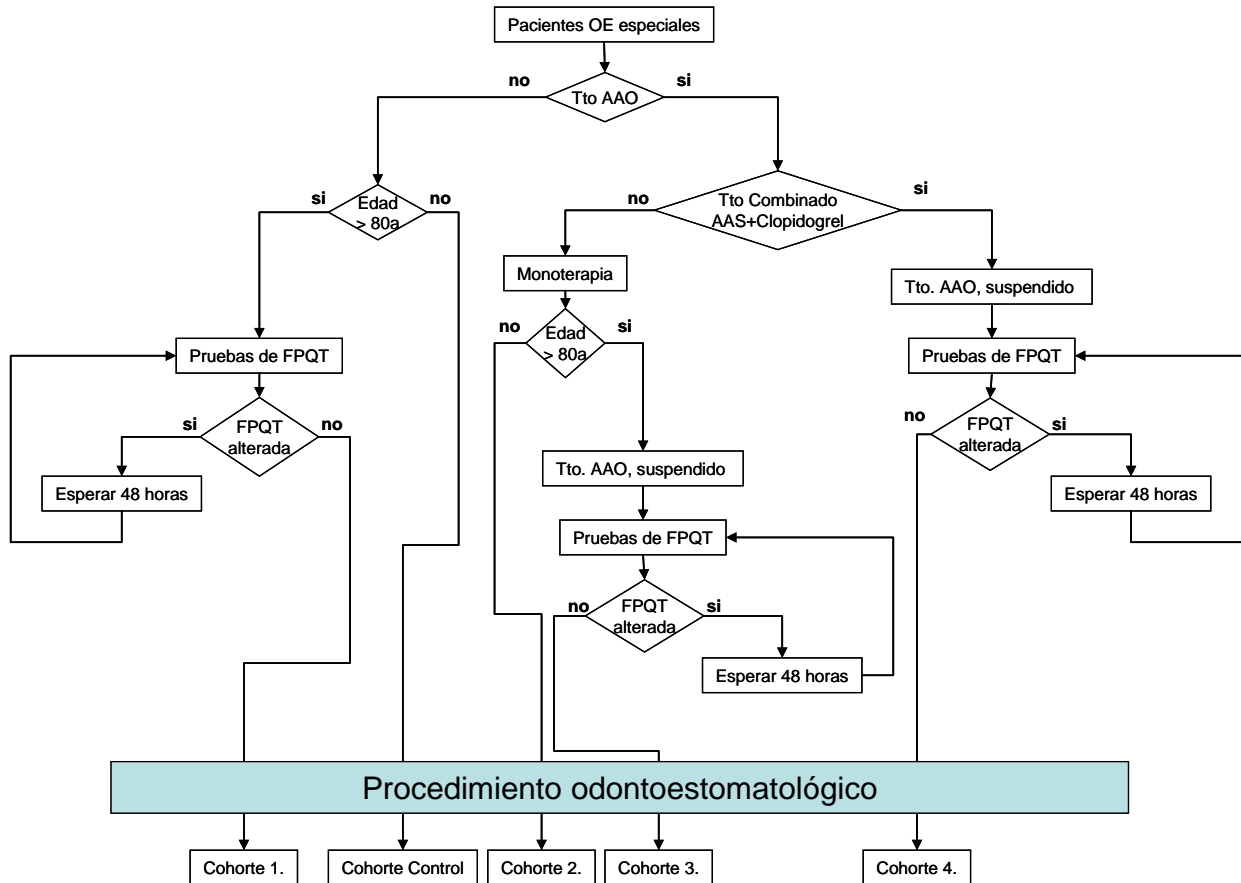


Figura 6.1. Esquema del estudio de cohortes diseñado para evaluar la eficiencia y seguridad de la incorporación de las pruebas de función plaquetar al manejo perioperatorio de pacientes odontoestomatológicos hospitalarios

Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes de estudio

Los requisitos para la elección de los pacientes fueron el cumplimiento de los criterios de inclusión siguientes:

- ✓ Haber firmado el consentimiento informado
- ✓ Ser mayor de edad

Fueron excluidos los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- ✓ Pacientes embarazadas o en estado de lactancia
- ✓ Pacientes alcohólicos
- ✓ Pacientes en estado terminal
- ✓ Pacientes con protocolos incompletos
- ✓ A petición del comité ético de investigación clínica fueron excluidos aquellos pacientes en tratamiento antiagregante a los cuales se les hubiera implantado un stent menos de un año antes, pacientes con cardiopatía isquémica crónica, arteriopatía periférica o ictus cerebral.

Material

Para el control de la hemorragia tras el procedimiento odontológico se utilizaron los siguientes materiales hemostáticos:

- ✓ Gasas estériles
- ✓ Ácido tranexámico Amchafibrin®
- ✓ Malla de celulosa oxidada regenerada Surgicel®
- ✓ Sutura (seda trenzada 3/0 y aguja atraumática)

La **tecnología analítica hematológica** utilizada ha sido:

- ✓ El analizador automático ADVIA 120 se empleó para el procesamiento de la hematimetría
- ✓ El coagulómetro automático ACL, TOP 3G versión 2.82. se utilizó para la determinación de los parámetros de coagulación

- ✓ Las pruebas funcionales de las plaquetas fueron llevadas a cabo mediante el analizador múltiple plaquetar **Multiplate® System analyzer** (Dynabyte, Munich, Alemania). El principio de detección de esta técnica se basa en la evolución del método de agregometría por impedancia desarrollado por Cardinal y Flower en 1980. La señal de reacción de Multiplate® se desencadena por la adhesión de las plaquetas activadas a la superficie de los electrodos metálicos del sensor que induce un aumento de la resistencia eléctrica. Cada test celular incorpora una tecnología patentada de doble sensor (agregometría de electrodo múltiple: AEM) aumentando la fiabilidad de los resultados y aportando un mayor control de calidad. La realización del test con sangre total elimina la necesidad de un tiempo de preparación extra de la muestra y permite mantener la matriz fisiológica natural de la función plaquetar. Cada test requiere solo una pequeña muestra de 300µl, por lo que se pueden realizar hasta 9 test por tubo de ensayo. Asimismo, es una tecnología de fácil uso, incorporando una pipeta electrónica con programas predefinidos para los tests rutinarios, y rápida, que permite el análisis simultáneo de 5 agonistas diferentes aportando sus resultados en tan solo 10 minutos por test.

Los diferentes tests realizados por la tecnología Multiplate® son los siguientes:

ADPtest: analiza la activación plaquetaria inducida por ADP resultando sensible a clopidogrel, prasugrel y otros antagonistas del receptor de ADP.

ASPItest: evalúa la agregación dependiente de la ciclooxigenasa (utilizando ácido araquidónico) siendo sensible a AAS, AINE y otros inhibidores de la ciclooxigenasa.

TRAPtest: la estimulación plaquetaria en este caso se produce a través del receptor activador del péptido -6 de trombina (TRAP-6), un potente activador plaquetar que estimula la agregación por medio del receptor de trombina PAR-1, siendo sensible a los antagonistas de los receptores de la GpIIb/IIIa.

COLtest: muestra la agregación inducida por colágeno

RISTOtest: analiza la agregación dependiente del factor von Willebrand y la GP Ib (usando ristocetina)

Reagente ASA: es un inhibidor de la ciclooxigenasa. Su adición a la muestra de sangre produce una disminución en la respuesta de agregación en ASPItest y COLtest.

Reagente GpIIb/IIIa: es un inhibidor del receptor plaquetar IIb/IIIa, cuya adición a la muestra produce una fuerte reducción de la agregación en TRAPtest.

Tubos de sangre con hirudina: la hirudina es un potente anticoagulante. En este caso se utiliza para realizar el análisis de la función plaquetar bajo concentraciones fisiológicas de calcio.

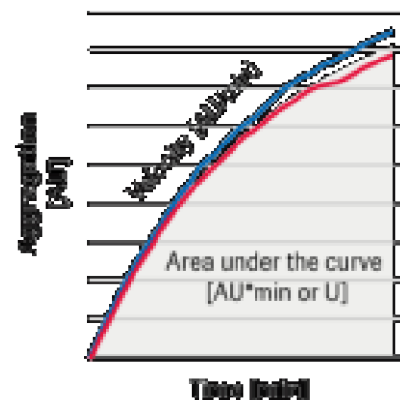
Set de control líquido: sirve de control de calidad para la señal eléctrica en la agregometría por impedancia basado en el análisis de un material de control líquido artificial.

Nuestro estudio buscaba medir el efecto del tratamiento antiagregante, específicamente con AAS y clopidogrel y el tratamiento combinado con ambos, por lo que se ciñó a las pruebas **ASPI**, **ADP** y **TRAPtest**.

Los resultados del analizador Multiplate® se muestran en unidades arbitrarias (AU*min o U) que se corresponden con la medición del área debajo de la curva (AUC) de los gráficos obtenidos.

Los valores aumentados nos indicarán un mayor riesgo trombótico o un bajo efecto del fármaco antiagregante mientras que los valores por debajo de la normalidad nos indicarán un mayor riesgo hemorrágico y al mismo tiempo el efecto adecuado o exagerado de la terapia antiagregante.

Figura 6.1.1. A la izquierda se presenta el Mutiplate® analyzer, un sistema compacto y de fácil empleo que utiliza una interfaz basada en Windows®, programado con un menú completo de los ensayos de funcionalismo plaquetar en sangre total. Su diseño flexible permite la rápida realización de cada test en un tiempo aproximado de 10 minutos. A su vez, la combinación con sus 5 canales permite el procesamiento de hasta 30 tests en una hora requiriendo únicamente 300µl de sangre por test. A la derecha se muestra la presentación de los resultados obtenidos mediante la realización de cada test. Se evalúa la cantidad de agregación por minutos, considerando el área que se encuentra debajo de la curva de la gráfica (AUC). Los datos obtenidos se reflejan en unidades arbitrarias (AU*min o U).



Ficha de registro

Se diseñó específicamente para el estudio una ficha que incluía los siguientes datos:

PROTOCOLO DE ESTUDIO SOBRE PACIENTES SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS

Fecha:

1. DATOS DEL PACIENTE:

Apellidos, Nombre.....

Nº de Orden:

- Edad:.....años. - Sexo: hombre mujer
- Tabaco (nº de cigarros/día): no fuma ≤10 cigarros/día ≥ 11 cigarros/día.
- Antecedentes generales: No Si.....
- Antecedentes hemorrágicos: No Si.....
- Antecedentes tromboembólicos: No Si.....
- Antecedentes cardiovasculares: No Si.....
- Alergia: No Si.....
- Medicación habitual: No Si.....
.....
.....
- Nivel de educación: no tiene estudios estudios primarios estudios medio
 estudios superiores

- Índice de higiene oral: buena (3 o más veces/día) regular (1 o 2 veces/día)
- mala (no se cepilla)

FACTORES ADQUIRIDOS DE RIESGO HEMORRÁGICO:

- Púrpura trombocitopénica: no sí
- Insuficiencia renal: no presenta ha tenido y sigue controles analíticos
- está en tratamiento médico
- Neoplasias: no presenta ha tenido y sigue controles analíticos
- está en tratamiento médico
- Enfermedad hepática crónica: sí no
- Síndromes mieloproliferativos: no sí
- Disproteinemias: no sí
- Enfermedades autoinmunes: no sí
- Enfermedades dermatológicas: no sí
- Dieta deficiente: sí no
- Alteraciones gastrointestinales: no sí.....
- Fármacos y dosis:
 - Aspirina
 - Anticoagulantes orales
 - Heparina
 - Antiinflamatorios no esteroideos
 - Dextrano
 - Ticlopidina
 - Clopidogrel
 - Antibióticos de amplio espectro
 - Sulfamidas
 - Colestiramina
 - Tirofiban HCl
 - Eptifibatida
 - Abciximab
 - Otros.....

FACTORES CONGÉNITOS DE RIESGO HEMORRÁGICO

- Hemofilia: sí no

- Enfermedad de Von Willebrand: sí no

- Déficit de fibrinógeno: sí no

- Déficit de factores de coagulación: sí no
 - factor II factor V factor V-VIII factor VII factor X
 - factor XII factor XIII

- Trombocitopatías congénitas: no sí

2. DATOS ODONTOLÓGICOS

- Diente a extraer:
 - incisivo o canino superior premolar superior molar superior
 - incisivo o canino inferior premolar inferior molar inferior

- Motivos de la extracción:
 - Patología dental (caries, rizolisis, lesión cemento-dentinaria)
 - Patología periodontal Patología ósea (tumores y quistes)
 - Motivos protésicos Diente supernumerario o ectópico
 - Motivos ortodóncicos Anomalía de erupción
 - Motivos socio-económicos Tratamiento preradioterapia
 - Infección focal Traumatismo

- Número de dientes susceptibles de exodoncia:

- Biopsia:
 - Tamaño de la lesión ≤1cm >1cm
 - Localización de la lesión
 - Tiempo de evolución de la lesión
 - Sintomatología asociada

Procedimiento:

- Biopsia incisional** **Biopsia excisional** **Biopsia por aspiración**

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO:

- **Anestesia:**

- **Duración de la intervención:**minutos

- **Odontólogo:**

- **Incisión y colgajo:** **no** **si**

- **Odontosección:** **no** **si**

- **Osteotomía:** **menor de 1cm. de diámetro** **entre 1 y 2 cm. de diámetro**
 mayor de 2 cm. de diámetro.

- **Intensidad del sangrado:**

leve (sangra menos de 10 min.)

moderada (sangrado controlado antes de 60 min. Con medidas hemostáticas locales)

grave (más de 60 min y requiere abordaje Qx o médico)

POSTOPERATORIO:

- **Complicaciones:** **no** **sí**

Hemorragia **Infección** **Otros.....**

3. TABLAS DE REGISTRO DE DATOS:

INR:

	Día -2	Día 0	Día +1	Día +3	Día +7
< 2					
2-3					
>3					

Día -2: 48h antes de la intervención; **Día 0:** día del procedimiento odontológico;

Día +1: día posterior al procedimiento; **Día +3:** al tercer día; **Día +7:** a la semana

SANGRADO

	Día 1	Día 3	Día 7
Presencia			
Ausencia			

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

	Día 1	Día 3	Día 7
Hematoma			
Infección			
Otros			

ESTUDIO FUNCIONALISMO PLAQUETAR

TEST	TRAPtest	ASPItest	ADPtest	ADPtest HS
ASPIRINA				
PLAVIX				
AGGRASTAT				
INTEGRILIN				
ISCOVER				
REOPRO				
ALTERACIONES PLAQUETARES				

ESTUDIO HEMATOLÓGICO

	-2	1	3	7
LEUCOCITOS				
NEUTRÓFILOS				
HEMOGLOBINA				
HEMATOCRITO				
PLAQUETAS				
I. QUICK				
APTT				
T. TROMBINA				
FIBRINÓGENO				

VI.II MÉTODO

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y daban su autorización para participar en el estudio (mediante la firma del consentimiento informado) se les citó para la visita inicial del estudio, en la cual se registraron cada uno de los datos contenidos en la ficha diseñada para ello siguiendo un procedimiento de codificación que garantizaba el completo anonimato de los pacientes.

Una vez registrados estos datos, se organizaba la próxima cita del paciente siguiendo la práctica comúnmente establecida para cada caso en cuanto al manejo de la terapia antitrombótica. Para los procedimientos considerados menores se mantuvieron las terapias anticoagulantes y antiagregantes si los valores hematológicos no sugerían lo contrario, y en los procedimientos más invasivos se consideró la interrupción de la terapia antitrombótica según las indicaciones del hematólogo y en ningún caso por tiempo superior a 3 días.

A todos los pacientes se les realizaron pruebas hematológicas y de funcionalismo plaquetar, si los resultados eran correctos se procedía a realizar los tratamientos odontológicos ese mismo día, mientras que en caso contrario se reajustaba el tratamiento antitrombótico repitiéndose el procedimiento unos días más tarde. Los datos de laboratorio recogidos fueron los siguientes:

- Leucocitos
- Hemoglobina
- Neutrófilos
- Hematocrito
- Plaquetas
- Volumen plaquetar medio (VPM)

- INR
 - Índice de Quick
 - Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT)
 - Tiempo de Trombina (TT)
 - Fibrinógeno
 - Ratio protrombina (RP)
 - Ratio cefalina (RC)
-
- Pruebas de funcionalismo plaquetar
 - TRAP
 - ASPI
 - ADP
 - ADP HS

Tras el procedimiento odontoestomatológico, se les indicó a los pacientes que presionaran con una gasa estéril impregnada con una ampolla de 500 mg de ácido tranexámico sobre la herida durante 30 minutos. En caso de extracciones múltiples, extracciones quirúrgicas, elevaciones de colgajo y biopsias, se aplicaron a su vez puntos de sutura. En casos de sangrado intenso o persistente se aplicaron agentes hemostáticos locales como esponjas de celulosa oxidada regenerada (Surgicel®) y se repetía la presión con gasa estéril embebida en ácido tranexámico (Amchafibrin®) durante otros 30 minutos. Pasado este tiempo se examinó a los pacientes de nuevo para comprobar el cese de la hemorragia. En caso de no detectarse sangrado persistente se le daba al paciente un paquete de gasas estériles, una ampolla de Amchafibrin® y una hoja con instrucciones postoperatorias.

El objetivo de la aplicación del ácido tranexámico es la estabilización local del coágulo formado una vez la fase de hemostasia ha finalizado. El ácido tranexámico forma un complejo reversible que desplaza el plasminógeno de la fibrina inhibiendo el proceso de fibrinólisis y la actividad proteolítica de la plasmina (Carter y Goss, 2003). Este procedimiento forma parte del protocolo de prevención de sangrado postoperatorio en pacientes con tratamiento anticoagulante y antiagregante que requieren cirugía oral de las unidades en las que se llevó a cabo el estudio.

Para la evaluación de las manifestaciones hemorrágicas se siguió un método clínico fácilmente cuantificable y objetivable que estatifica el sangrado en tres niveles en función de la duración del sangrado y de las medidas requeridas para su resolución. Considerándose:

- Hemorragia leve: cede antes de 10 minutos con taponamiento con gasa estéril
- Hemorragia moderada: cede con taponamiento más tratamiento hemostático local antes de 60 minutos
- Hemorragia severa: sangrado de más de 60 minutos que precisa de otro abordaje médico o quirúrgico

Con el objetivo de facilitar la continuidad del seguimiento se les facilitó un número de teléfono para contactar en caso de complicaciones y especialmente en la continuación o reaparición de sangrado. El seguimiento se realizó en la misma unidad a los 10 minutos y a la hora del procedimiento ese mismo día y posteriormente a los 3 y 7 días.

Todas las complicaciones detectadas asociadas a los procedimientos fueron registradas.

Codificación del protocolo del estudio

Recogida de datos

Toda la información obtenida durante el estudio fue recopilada en una ficha individual para cada paciente y transferida a una base de datos. Dichos datos fueron codificados para su procesamiento estadístico.

Datos del paciente:

Número de orden: a cada paciente se le asignó un número correlativo para poder así tenerlos codificados de forma ordenada.

Sexo: fue codificado como: 1) Hombre y 2) Mujer

Edad: edad del paciente en años en el momento de la toma de la primera consulta e inclusión en el estudio.

Antecedentes médicos: se interrogó al paciente en la anamnesis sobre la presencia de patologías como Diabetes mellitus, hipertensión arterial, neoplasias, alteraciones cardiovasculares codificándolos como 1) Sí y 2) No

Tratamiento antitrombótico: se registró el tratamiento con AAS, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina, disgren/trifusal, ACO, HBPM, AINEs. Asignando a cada uno: 1) Sí y 2) No

Fármacos: se registró el número de fármacos que tomaba cada paciente

Datos de laboratorio:

Se registraron los valores obtenidos en cada una de las pruebas hematológicas y de funcionalismo plaquetar.

Hemoglobina (HB): medido en g/dl

Hematocrito (HTC): medido en %

Leucocitos: medido en mil/mm³

Neutrófilos: medido en %

Plaquetas: medido en mil/mm³

Volumen plaquetar medio (VPM): medido en fL

INR

Índice de Quick: medido en seg

APTT: medido en seg

TT: medido en seg

Fibrinógeno: medido en g/l

Ratio protrombina (RP)

Ratio cefalina (RC)

TRAP-AUC: medido en unidades

TRAP: medido en unidades

ASPI-AUC: medido en unidades

ASPI: medido en unidades

ASA-AUC: medido en unidades

ASA: medido en unidades

ADP-AUC: medido en unidades

ADP: medido en unidades

ADP-HS AUC: medido en unidades

ADP HS: medido en unidades

Procedimiento odontológico

Complejidad del procedimiento: 1) Simple y 2) Complejo

Tipo de hemorragia: categorizándola en 3 niveles: 0) leve; 1) moderado;
2) severo

Complicaciones

Complicaciones hemorrágicas, registrándose como: 1) Sí y 2) No

Complicaciones trombóticas, codificándose como: 1) Sí y 2) No

VI.III ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tratamiento y análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS®. La elección de cada una de las pruebas estadísticas para cada uno de los parámetros valorados correspondientes se refleja en la sección de “Resultados”. La metodología estadística empleada consistió en:

1. Análisis descriptivo: las diferentes tablas aportan información sobre los datos estadísticos habituales de los parámetros de estudio: medidas de tendencia central y dispersión para los de naturaleza cuantitativa continua y frecuencias absolutas y porcentajes para los ordinales y dicotómicos.
2. Análisis inferencial: los diferentes test estadísticos aplicados contrastan las hipótesis teóricas subyacentes con las relaciones de interés en la investigación.

Se evaluó la distribución normal de las variables principales mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, cuando la distribución no se ajustaba a la normalidad.

Para la comparación de las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado.

Se realizó un análisis de regresión logística, tipo de análisis utilizado para predecir el resultado de una variable dependiente categórica, es decir de una variable que puede adoptar un número limitado de categorías, en función de una o más variables

independientes. Permite modelar la probabilidad de que la variable dependiente ocurra, en función de la presencia o la magnitud de las variables independientes incluidas en el modelo.

En la regresión logística binaria la variable dependiente (la que se desea modelizar, Y) es categórica, dicotómica. Esto es una circunstancia muy frecuente en biomedicina y muy sencilla de representar: SI/NO, PRESENTE/AUSENTE, etc. En el presente estudio se utiliza como resultado principal una variable dependiente dicotómica, la presencia de complicaciones hemorrágicas perquirúrgicas, que adopta un valor 0 en su ausencia y un valor 1 en su presencia.

La amplia utilización de la regresión logística en biomedicina se sustenta, esencialmente, en dos razones: de una parte permite una amplia perspectiva de análisis de las variables independientes, con la posibilidad de evaluar tanto variables categóricas como variables cuantitativas; y, de otro lado, permite calcular, a partir de los coeficientes de regresión de las variables independientes del modelo, la Odds Ratio (OR) de cada una de las variables independientes analizadas.

Si la variable independiente es una variable cuantitativa, la OR que se obtiene representa la probabilidad del evento que tiene un individuo con un valor x frente a la probabilidad que tiene un individuo con valor $(x-1)$. Por ejemplo, si la variable independiente es la edad en años y estamos analizando el riesgo de muerte, la OR será la probabilidad de muerte que tiene, por ejemplo, un individuo de 70 años en relación a la que tiene uno de 69 años. Si la variable independiente es cualitativa, dicotómicas, la OR representa el riesgo de los sujetos con un valor frente al riesgo de los sujetos con el otro

valor para esa variable. Por ejemplo, si se evalúa el riesgo de muerte como variable dependiente, con relación a la variable independiente “edad mayor de 80 años”, pudiendo esta adoptar un valor de 1=pacientes de edad igual o mayor a 80 años, o, de 0= pacientes de edad menor a 80 años, la OR representaría el riesgo de muerte de los mayores de 80 años frente a los menores de esta edad.

Lo que se pretende mediante la RL es expresar la probabilidad de que ocurra el evento en cuestión como función de ciertas variables, que se presumen relevantes. Si ese hecho que queremos modelizar o predecir lo representamos por Y (la variable dependiente), y las k variables explicativas (independientes y de control) se designan por X_1, X_2, \dots, X_k , la función logística toma la estructura de la ecuación 1.

$$\text{Ec. 1} \quad P_{(Y=1)} = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_k \cdot X_k)}}$$

Donde $P_{(Y=1)}$ es la probabilidad de presentación de la variable independiente que evaluamos, por ejemplo la probabilidad de que se presente un proceso hemorrágico perioperatorio; α , es el parámetro constante de la regresión logística; β_1, β_2, \dots y β_k , son los coeficientes del modelo para las correspondientes variables; y, e denota la función exponencial.

En este proyecto, se realizó un análisis de regresión logística binaria en el programa SPSS® para conocer como las diferentes variables independientes biométricas, fisiopatológicas y terapéuticas influyen en la variable dependiente principal dicotómica: la presentación de complicaciones hemorrágicas perioperatorias. Se ha

utilizado la opción “Adelante (Forward)” del programa SPSS®. Es uno de los métodos automáticos (o por pasos), que permite al programa introducir variables en el modelo, empezando por aquellas que tienen coeficientes de regresión más grandes, estadísticamente significativos. En cada paso reevalúa los coeficientes y su significación, mediante la razón de verosimilitud, pudiendo eliminar del modelo aquellos que no considera estadísticamente significativos. La probabilidad de los resultados observados en el estudio, dadas las estimaciones de los parámetros, es lo que se conoce por verosimilitud; pero como éste es un número pequeño (habitualmente menor de uno) se emplea el $-2LL$ (“menos dos veces el logaritmo neperiano de la verosimilitud”).

Para evaluar el ajuste del modelo se utilizó el estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Este estadístico resulta especialmente adecuado para estudios con tamaños de muestra pequeños. Se basa en agrupar los casos en deciles de riesgo y comparar la probabilidad observada con la probabilidad esperada dentro de cada decil. El estadístico de Hosmer-Lemeshow indica un pobre ajuste si el valor de significación es menor que 0,05.

VII. RESULTADOS

7.1. Pérdida de pacientes durante el estudio

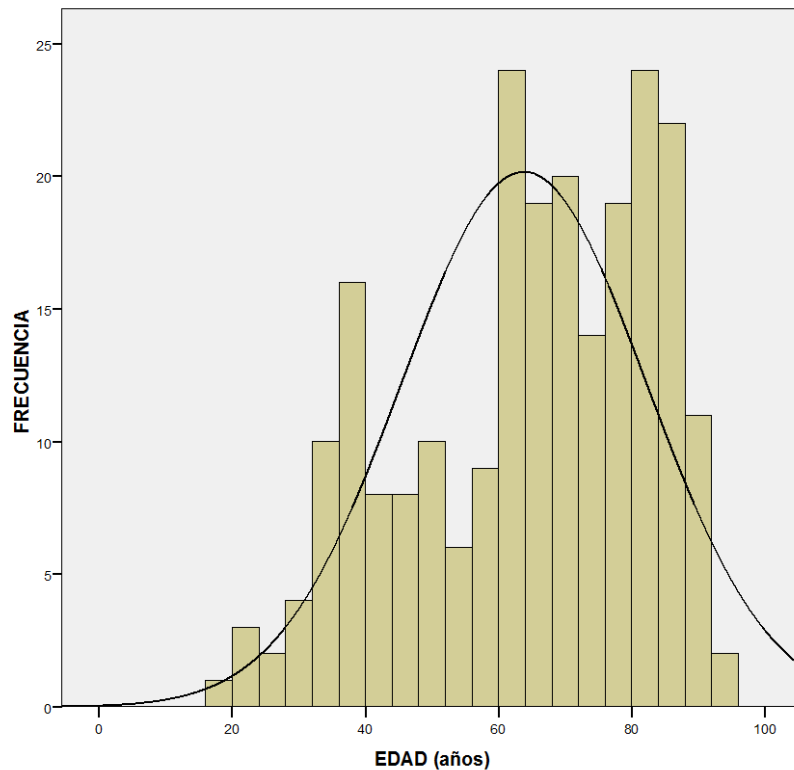
De los 236 pacientes susceptibles de ser incluidos en el presente estudio, se excluyeron cuatro; en un caso no se pudo documentar el tipo de tratamiento AAO; en otro caso no se pudo documentar la medicación asociada; y, en dos casos no se pudieron documentar los valores hematimétricos.

7.2. Estadística descriptiva

7.2.1. Edad

La edad media de los pacientes (N=232) fue de 63.5 ± 18.6 años con una mediana de 67 años, una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 93 años. La distribución de esta variable se encuentra en el límite de la normalidad según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,050$). El histograma correspondiente a la distribución de edades se presenta en la figura 7.1.

Figura 7.1. Distribución de edades de los pacientes (N=232) fue de 63.5 ± 18.6 años con una mediana de 67 años, una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 93 años.



7.2.2. Sexo

La distribución de sexos en la muestra estudiada muestra una ligeramente mayor representación de mujeres, que suponen el 50,9%, siendo el porcentaje de varones de un 49,1% (Tabla 7.1). La prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la edad.

Tabla 7.1. Distribución de los pacientes por sexos. La prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la edad.

		Frecuencia	Porcentaje
SEXO	Mujer	118	50,9
	Hombre	114	49,1
	Total	232	100,0

7.2.3. Antecedentes clínicos

a. Diabetes Mellitus (DM)

En la muestra estudiada se observa una prevalencia de un 10.8% de pacientes con antecedentes diabéticos (Tabla 7.2). La prueba de chi-cuadrado no muestra diferencias significativas en la distribución por sexos. La edad media del grupo de pacientes diabéticos ($70,0 \pm 14,2$ años) fue superior a la del grupo de pacientes no diabéticos ($62,7 \pm 18,9$ años), aunque la prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas ($p=0,08$).

Tabla 7.2. prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) en la población estudiada

		Frecuencia	Porcentaje
DM	No	207	89,2
	Sí	25	10,8
	Total	232	100,0

b. Hipertensión arterial (HTA)

La hipertensión arterial es uno de los antecedentes patológicos de mayor prevalencia en la muestra de pacientes estudiada, suponiendo un porcentaje 49.1% (Tabla 7.3). La prueba de chi-cuadrado no muestra diferencias

significativas en la distribución por sexos. La edad media del grupo de pacientes hipertensos ($73,4 \pm 13,2$ años) fue significativamente superior a la del grupo de pacientes no hipertensos ($54,0 \pm 18,0$ años) de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney ($p < 0,001$).

Tabla 7.3. Prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población estudiada

		Frecuencia	Porcentaje
HTA	No	118	50,9
	Sí	114	49,1
	Total	232	100,0

c. Insuficiencia renal (IR)

La insuficiencia renal (IR) presenta una prevalencia de un 22.4% del total de pacientes de nuestra muestra (Tabla 7.4). La prueba de chi-cuadrado no muestra diferencias significativas en la distribución por sexos. La edad media del grupo de pacientes con insuficiencia renal ($77,1 \pm 12,2$ años) fue significativamente superior a la del grupo de pacientes sin insuficiencia renal ($59,6 \pm 18,3$ años) de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney no ($p < 0,001$).

Tabla 7.4. Prevalencia de insuficiencia renal (IR) en la población estudiada

		Frecuencia	Porcentaje
IR	No	180	77,6
	Sí	52	22,4
	Total	232	100,0

d. Neoplasia (NEO)

Los antecedentes neoplásicos han tenido una prevalencia en la muestra estudiada de un 11,2% (Tabla 7.5). La prueba de chi-cuadrado no muestra diferencias significativas en la distribución por sexos ($p=0.06$), aunque la prevalencia fue muy superior en hombres (14,9%) que en mujeres (7,6%). La prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas ($p=0,243$) en la edad de los pacientes con y sin neoplasia.

Tabla 7.5. Prevalencia de antecedentes neoplásicos (NEO) en la población estudiada

		Frecuencia	Porcentaje
NEO	No	206	88,8
	Sí	26	11,2
	Total	232	100,0

e. Alteraciones cardiovasculares (ACV)

Las alteraciones cardiovasculares es el antecedente de mayor prevalencia en la muestra estudiada, suponiendo un 59,9% (Tabla 7.6). La prueba de chi-cuadrado no muestra diferencias significativas en la distribución por sexos. La edad media del grupo de pacientes con alteraciones cardiovasculares ($70,6\pm 14,6$ años) fue significativamente superior a la del grupo de pacientes sin estas alteraciones ($53,0\pm 18,9$ años) de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney no ($p<0,001$).

Tabla 7.6. prevalencia de alteraciones cardiovasculares (ACV) en la población estudiada.

		Frecuencia	Porcentaje
ACV	No	93	40,1
	Sí	139	59,9
	Total	232	100,0

7.2.4. Parámetros terapéuticos

7.2.4.1. Prevalencia de pacientes en tratamiento antiagregante oral (AAO)

7.2.4.1.a Análisis en función del tipo de tratamiento; cuatro grupos: sin tratamiento, AAS, clopidogrel y tratamiento combinado AAS+clopidogrel.

El tratamiento con AAS se encuentra en el 21.1% de pacientes de la muestra estudiada. El tratamiento con Clopidogrel se encuentra en el 6,9% de los pacientes estudiados. El tratamiento combinado AAS y Clopidogrel se ha encontrado en un 15.5% de los pacientes (Tabla 7.7). El 56,5% de los pacientes incluidos en el estudio no recibieron tratamiento AAO.

Tabla 7.7. Prevalencia de los distintos esquemas de tratamiento con medicamentos antiagregantes orales (AAO) en la población estudiada. AAS: ácido acetilsalicílico

		Frecuencia	Porcentaje
Grupo	Sin AAO	131	56,5
	AAS	49	21,1
	Clopidogrel	16	6,9
	AAS + Clopidogrel	36	15,5
		232	100,0

La prueba de chi-cuadrado mostró diferencias significativas ($p=0,021$) en la distribución por sexos en cada grupo de tratamiento AAO (Tabla 7.8.). La proporción de mujeres fue inferior en los grupos de clopidogrel (31,3%) y tratamiento combinado (38,9%).

Tabla 7.8. Distribución por sexos en cada tipo de tratamiento antiagregante oral (AAO) en los pacientes estudiados. AAS: ácido acetilsalicílico

		Tipo de antiagregante oral (AAO)				Total
		Sin AAO	AAS	Clopidogrel	AAS + Clopidogrel	
SEXO						
Mujer	Recuento	78	21	5	14	118
	% Sexo	66,1%	17,8%	4,2%	11,9%	100,0%
	% Tipo AAO	59,5%	42,9%	31,3%	38,9%	50,9%
Hombre	Recuento	53	28	11	22	114
	% Sexo	46,5%	24,6%	9,6%	19,3%	100,0%
	% Tipo AAO	40,5%	57,1%	68,8%	61,1%	49,1%
Total	Recuento	131	49	16	36	232
	% Sexo	56,5%	21,1%	6,9%	15,5%	100,0%
	% Tipo AAO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas en la edad de los pacientes entre el grupo sin tratamiento AAO, con el menor valor ($59,8 \pm 19,0$ años) y el grupo de pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico en monoterapia ($71,2 \pm 16,1$ años; $p < 0,001$) y también con el grupo de pacientes en tratamiento con clopidogrel en monoterapia ($70,4 \pm 16,9$ años; $p = 0,033$). Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edades entre el grupo tratado en monoterapia con ácido acetilsalicílico y el grupo de pacientes en tratamiento combinado ($63,6 \pm 17,1$ años; $p = 0,041$). En la tabla 7.9. se presentan los datos de edad correspondientes a cada grupo de tratamiento.

Tabla 7.9.. Distribución de edades (años) en cada tipo de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población incluida en el estudio. La prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas en la edad de los pacientes entre el grupo sin tratamiento AAO y los grupos de pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en monoterapia ($p < 0,001$) y clopidogrel en monoterapia ($p = 0,033$). Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edades entre el grupo tratado en monoterapia con AAS y el grupo de pacientes en tratamiento combinado ($p = 0,041$). AAS: ácido acetilsalicílico

Tipo de tratamiento AAO	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
Sin AAO	131	59,8	19,0	56,5	63,1	18	93
AAS	49	71,2	16,1	66,5	75,8	21	92
Clopidogrel	16	70,4	17,0	61,3	79,4	33	90
AAS + Clopidogrel	36	63,6	17,2	57,8	69,4	34	91
Total	232	63,5	18,6	61,1	65,9	18	93

La distribución de comorbilidades no fue homogénea en los distintos grupos de tratamiento. Así, en el caso de la Diabetes Mellitus, aunque la prueba de chi-cuadrado no alcance significación estadística ($p = 0,118$), el grupo de pacientes en tratamiento combinado presentó un porcentaje de pacientes diabéticos (22,2%) mayor que el resto de los grupos (Tabla 7.10.). La prueba de chi-cuadrado mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$) en la distribución de pacientes con hipertensión arterial (HTA), correspondiendo al grupo de pacientes en monoterapia con Clopidogrel (Tabla 7.11.) el mayor porcentaje de pacientes hipertensos (75,0%). En cuanto a la insuficiencia renal, el grupo de pacientes sin tratamiento AAO mostró un porcentaje de pacientes (14,5%) estadísticamente inferior ($p = 0,008$) a los pacientes incluidos en los distintos grupos de tratamiento (Tabla 7.12.). Los antecedentes neoplásicos (Tabla 7.13.) fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel (31,3%) siendo el grupo de pacientes sin tratamiento AAO el

que presentó la menor prevalencia (6,9%); estas diferencias fueron estadísticamente significativas en la prueba de chi-cuadrado. Por último, la distribución de antecedentes cardiovasculares (Tabla 7.14.) mostró también diferencias significativas ($p < 0,001$), con una frecuencia claramente inferior en el grupo de pacientes sin tratamiento AAO.

Tabla 7.10. Distribución de pacientes diabéticos (DM) en cada tipo de tratamiento AAO en la población estudiada. AAS: *ácido acetilsalicílico*

		DM		Total
		No	Sí	
AAO				
Sin AAO	Recuento	120	11	131
	% de AAO	91,6%	8,4%	100,0%
AAS	Recuento	43	6	49
	% de AAO	87,8%	12,2%	100,0%
Clopidogrel	Recuento	15	1	16
	% de AAO	93,8%	6,3%	100,0%
Combinado	Recuento	28	8	36
	% de AAO	77,8%	22,2%	100,0%
Total	Recuento	206	26	232
	% de AAO	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 7.11. Distribución de pacientes hipertensos (HTA) en cada tipo de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada. AAS: ácido acetilsalicílico

		HTA		Total
		No	Sí	
AAO				
Sin AAO	Recuento	77	54	131
	% de AAO	58,8%	41,2%	100,0%
AAS	Recuento	20	29	49
	% de AAO	40,8%	59,2%	100,0%
Clopidogrel	Recuento	4	12	16
	% de AAO	25,0%	75,0%	100,0%
Combinado	Recuento	16	20	36
	% de AAO	44,4%	55,6%	100,0%
Total	Recuento	117	115	232
	% de AAO	50,4%	49,6%	100,0%

Tabla 7.12. Distribución de paciencias con insuficiencia renal en cada tipo de tratamiento AAO en la población estudiada. AAS: ácido acetilsalicílico

		IR		Total
		No	Sí	
AAO				
Sin AAO	Recuento	112	19	131
	% de AAO	85,5%	14,5%	100,0%
AAS	Recuento	31	18	49
	% de AAO	63,3%	36,7%	100,0%
Clopidogrel	Recuento	11	5	16
	% de AAO	68,8%	31,3%	100,0%
Combinado	Recuento	26	10	36
	% de AAO	72,2%	27,8%	100,0%
Total	Recuento	180	52	232
	% de AAO	77,6%	22,4%	100,0%

Tabla 7.13. Distribución de pacientes con antecedentes neoplásicos en cada tipo de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada. AAS: ácido acetilsalicílico

		Neoplasia		Total
		No	Sí	
AAO				
Sin AAO	Recuento	122	9	131
	% de AAO	93,1%	6,9%	100,0%
AAS	Recuento	41	8	49
	% de AAO	83,7%	16,3%	100,0%
Clopidogrel	Recuento	11	5	16
	% de AAO	68,8%	31,3%	100,0%
Combinado	Recuento	32	4	36
	% de AAO	88,9%	11,1%	100,0%
Total	Recuento	206	26	232
	% de AAO	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 7.14. Distribución de pacientes con alteraciones cardiovasculares en cada tipo de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada. AAS: ácido acetilsalicílico

		ACV		Total
		No	Sí	
AAO				
Sin AAO	Recuento	85	46	131
	% de AAO	64,9%	35,1%	100,0%
AAS	Recuento	4	45	49
	% de AAO	8,2%	91,8%	100,0%
Clopidogrel	Recuento	0	16	16
	% de AAO	,0%	100,0%	100,0%
Combinado	Recuento	4	32	36
	% de AAO	11,1%	88,9%	100,0%
Total	Recuento	93	139	232
	% de AAO	40,1%	59,9%	100,0%

7.2.4.1.b. Análisis en función de tratamiento en mono o biterapia; tres grupos: sin tratamiento, monoterapia (AAS o clopidogrel) y biterapia (AAS+clopidogrel).

El esquema de tratamiento en monoterapia (AAS o Clopidogrel) se encuentra en el 28,0% de pacientes de la muestra estudiada. El esquema de tratamiento en biterapia (AAS+Clopidogrel) se encuentra en el 15,5% de los pacientes estudiados (Tabla 7.15.). El 56,5% de los pacientes incluidos en el estudio no recibieron tratamiento AAO.

Tabla 7.15. Prevalencia de los esquemas de tratamiento en mono o biterapia con medicamentos antiagregantes orales (AAO) en la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
GRUPO		
Sin tratamiento AAO	131	56,5%
Monoterapia AAO	65	28,0%
Biterapia AAO	36	15,5%
Total	232	100,0%

La prueba de chi-cuadrado mostró diferencias significativas ($p= 0,011$) en la distribución por sexos en cada esquema de tratamiento AAO (Tabla 7.16). La proporción de mujeres fue inferior en los grupos de monoterapia (40,0%) y biterapia (38,9%).

Tabla 7.16. Distribución por sexos en cada esquema de tratamiento en mono o biterapia con medicamentos antiagregantes orales (AAO) en la población estudiada.

		Número de antiagregantes orales			Total	
		Sin AAO	Monoterapia AAO	Biterapia AAO		
SEXO						
	Mujer	Recuento	78	26	14	118
		% Sexo	66,1%	22,0%	11,9%	100,0%
		% N° AAO	59,5%	40,0%	38,9%	50,9%
Hombre	Recuento	53	39	22	114	
	% Sexo	46,5%	34,2%	19,3%	100,0%	
	% N° AAO	40,5%	60,0%	61,1%	49,1%	
Total	Recuento	131	65	36	232	
	% Sexo	56,5%	28,0%	15,5%	100,0%	
	% N° AAO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

La prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas en la edad de los pacientes entre el grupo sin tratamiento AAO, con el menor valor ($59,8 \pm 19,0$ años) y el grupo de pacientes con un esquema de monoterapia ($71,0 \pm 16,2$ años; $p < 0,001$); pero no con el grupo de pacientes con un esquema de biterapia ($63,6 \pm 17,2$ años; $p = 0,393$). Por otra parte, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edades entre el grupo tratado en monoterapia y el grupo de pacientes en tratamiento combinado ($p = 0,034$). En la tabla 7.17. se presentan los datos de edad correspondientes a cada grupo de tratamiento.

Tabla 7.17. Distribución de edades (años) en cada esquema de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población incluida en el estudio. La prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas en la edad de los pacientes entre el grupo sin tratamiento AAO y los pacientes en monoterapia ($p < 0,001$). Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edades entre el grupo tratado en monoterapia y el grupo de pacientes en tratamiento combinado ($p = 0,034$).

Esquema de tratamiento	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Sin AAO	131	59,8	19,0	56,5	63,1	18	93
Monoterapia AAO	65	71,0	16,2	66,9	74,9	21	92
Biterapia AAO	36	63,6	17,2	57,8	69,4	34	91
Total	232	63,5	18,6	61,1	65,9	18	93

La distribución de comorbilidades no fue homogénea en los distintos esquemas de tratamiento. Así, en el caso de la Diabetes Mellitus, la prueba de chi-cuadrado alcanza significación estadística ($p = 0,044$), el grupo de pacientes en tratamiento combinado presentó un porcentaje de pacientes diabéticos (22,2%), mayor que el resto de los otros dos grupos (Tabla 7.18.), 7,6% en los pacientes sin tratamiento AAO y 10,8% en los pacientes en monoterapia. La prueba de chi-cuadrado mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,008$) en la distribución de pacientes con hipertensión arterial (HTA), correspondiendo al grupo de pacientes sin tratamiento AAO (Tabla 7.19.) el menor porcentaje de pacientes hipertensos (40,5%). El grupo de pacientes sin tratamiento AAO mostró un porcentaje de pacientes con insuficiencia renal (14,5%) estadísticamente inferior ($p = 0,003$) a los pacientes incluidos en los distintos grupos de tratamiento (Tabla 7.20.). Los antecedentes neoplásicos (Tabla 7.21.) fueron significativamente ($p = 0,023$) más frecuentes en el grupo de pacientes en monoterapia (20,0%). Por último, la

distribución de antecedentes cardiovasculares (Tabla 7.22.) mostró también diferencias significativas ($p < 0,001$), con una frecuencia claramente inferior en el grupo de pacientes sin tratamiento AAO (35,1%).

Tabla 7.18. Distribución de pacientes diabéticos (DM) en cada esquema de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada.

	DM		Total
	No	Sí	
ESQUEMA DE TRATAMIENTO			
Sin tratamiento AAO			
Recuento	121	10	131
% Esquema de tratamiento	92,4%	7,6%	100,0%
Monoterapia AAO			
Recuento	58	7	65
% Esquema de tratamiento	89,2%	10,8%	100,0%
Biterapia AAO			
Recuento	28	8	36
% Esquema de tratamiento	77,8%	22,2%	100,0%
Total			
Recuento	207	25	232
% Esquema de tratamiento	89,2%	10,8%	100,0%

Tabla 7.19. Distribución de pacientes hipertensos (HTA) en cada esquema de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada.

	HTA		Total
	No	Sí	
ESQUEMA DE TRATAMIENTO			
Sin tratamiento AAO			
Recuento	78	53	131
% Esquema de tratamiento	59,5%	40,5%	100,0%
Monoterapia AAO			
Recuento	24	41	65
% Esquema de tratamiento	36,9%	63,1%	100,0%
Biterapia AAO			
Recuento	16	20	36
% Esquema de tratamiento	44,4%	55,6%	100,0%
Total			
Recuento	118	114	232
% Esquema de tratamiento	50,9%	49,1%	100,0%

Tabla 7.20. Distribución de pacientes con insuficiencia renal (IR) en cada esquema de tratamiento antiagregante orao (AAO) en la población estudiada.

	INSUFICIENCIA RENAL		Total
	No	Sí	
ESQUEMA DE TRATAMIENTO			
Sin tratamiento AAO			
Recuento	112	19	131
% Esquema de tratamiento	85,5%	14,5%	100,0%
Monoterapia AAO			
Recuento	42	23	65
% Esquema de tratamiento	64,6%	35,4%	100,0%
Biterapia AAO			
Recuento	26	10	36
% Esquema de tratamiento	72,2%	27,8%	100,0%
Total			
Recuento	180	52	232
% Esquema de tratamiento	77,6%	22,4%	100,0%

Tabla 7.21. Distribución de pacientes con antecedentes neoplásicos en cada esquema de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada.

	NEOPLASIA		Total
	No	Sí	
ESQUEMA DE TRATAMIENTO			
Sin tratamiento AAO			
Recuento	122	9	131
% Esquema de tratamiento	93,1%	6,9%	100,0%
Monoterapia AAO			
Recuento	52	13	65
% Esquema de tratamiento	80,0%	20,0%	100,0%
Biterapia AAO			
Recuento	32	4	36
% Esquema de tratamiento	88,9%	11,1%	100,0%
Total			
Recuento	206	26	232
% Esquema de tratamiento	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 7.22. Distribución de pacientes con alteraciones cardiovasculares (ACV) en cada esquema de tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada.

	ACV		Total
	No	Sí	
ESQUEMA DE TRATAMIENTO			
Sin tratamiento AAO			
Recuento	85	46	131
% Esquema de tratamiento	64,9%	35,1%	100,0%
Monoterapia AAO			
Recuento	4	61	65
% Esquema de tratamiento	6,2%	93,8%	100,0%
Biterapia AAO			
Recuento	4	32	36
% Esquema de tratamiento	11,1%	88,9%	100,0%
Total			
Recuento	93	139	232
% Esquema de tratamiento	40,1%	59,9%	100,0%

7.2.4.1.c Análisis en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la medicación del paciente; dos grupos: sin tratamiento AAO y tratamiento AAO.

El tratamiento con AAO se encuentra en el 43.5% de pacientes de la muestra estudiada. (Tabla 7.23). El 56,5% de los pacientes incluidos en el estudio no recibieron tratamiento AAO.

Tabla 7.23. Prevalencia del tratamiento con AAO en la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos		
Sin tratamiento AAO	131	56,5%
Con tratamiento AAO	101	43,5%
Total	232	100,0%

La prueba de chi-cuadrado mostró diferencias significativas ($p= 0,003$) en la distribución por sexos en cada grupo de tratamiento AAO (Tabla 7.24). La proporción de mujeres fue inferior entre los pacientes en tratamiento AAO (39,6%).

Tabla 7.24. Distribución por sexos en la población estudiada en función de la presencia o ausencia de tratamiento antiagregante oral (AAO).

		Tratamiento AAO		Total
		Sin tratamiento AAO	Con tratamiento AAO	
SEXO				
Mujer	Recuento	78	40	118
	% Sexo	66,1%	33,9%	100,0%
	% Tratamiento AAO	59,5%	39,6%	50,9%
Hombre	Recuento	53	61	114
	% Sexo	46,5%	53,5%	100,0%
	% Tratamiento AAO	40,5%	60,4%	49,1%
Total	Recuento	131	101	232
	% Sexo	56,5%	43,5%	100,0%
	% Tratamiento AAO	100,0%	100,0%	100,0%

La prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas ($p=0,001$) en la edad de los pacientes entre el grupo sin tratamiento AAO, con un valor de $59,8\pm 19,0$ años, y el grupo de pacientes en tratamiento con AAO $68,3\pm 16,9$ años. En la tabla 7.25. se presentan los datos de edad correspondientes a cada grupo de tratamiento.

Tabla 7.25. Distribución de edades (años) en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la población incluida en el estudio. La prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas en la edad de los pacientes entre el grupo sin tratamiento AAO y los pacientes en tratamiento con AAO ($p=0,001$).

	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Sin tratamiento AAO	131	59,81	19,010	56,52	63,10	18	93
Con tratamiento AAO	101	68,33	16,859	65,00	71,65	21	92
Total	232	63,52	18,556	61,12	65,92	18	93

La distribución de comorbilidades no fue homogénea en los distintos grupos de tratamiento. Así, en el caso de la Diabetes Mellitus, la prueba de chi-cuadrado no mostró significación estadística ($p=0,079$), pero el grupo de pacientes en tratamiento AAO presentó un porcentaje de pacientes diabéticos (14,9%) prácticamente el doble que el grupo de pacientes sin tratamiento AAO (Tabla 7.26.). La prueba de chi-cuadrado mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) en la distribución de pacientes con hipertensión arterial (HTA), correspondiendo al grupo de pacientes en tratamiento AAO (Tabla 7.27.) el mayor porcentaje de pacientes hipertensos (60,4%). El grupo de pacientes con tratamiento AAO (Tabla 7.28.) mostró un mayor porcentaje de pacientes con insuficiencia renal (32,7%; $p= 0,001$). Los antecedentes neoplásicos (Tabla 7.29.) fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con AAO (16,8%); la diferencia con el grupo de pacientes sin tratamiento AAO fue estadísticamente significativa en la prueba de chi-cuadrado ($p=0,017$). Por último, la distribución de antecedentes cardiovasculares (Tabla 7.30.)

mostró también diferencias significativas ($p < 0,001$), con una frecuencia casi tres veces mayor en el grupo de pacientes con tratamiento AAO (92,1%).

Tabla 7.26. Distribución de pacientes diabéticos (DM) en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la población estudiada.

		Tratamiento AAO		
		Sin tratamiento AAO	Con tratamiento AAO	Total
DIABETES MELLITUS				
No	Recuento	121	86	207
	% Tratamiento	92,4%	85,1%	89,2%
Sí	Recuento	10	15	25
	% Tratamiento	7,6%	14,9%	10,8%
Total	Recuento	131	101	232
	% Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.27. Distribución de pacientes hipertensos (HTA) en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la población estudiada.

		Tratamiento AAO		
		Sin tratamiento AAO	Con tratamiento AAO	Total
HIPERTENSIÓN ARTERIAL				
No	Recuento	78	40	118
	% Tratamiento	59,5%	39,6%	50,9%
Sí	Recuento	53	61	114
	% Tratamiento	40,5%	60,4%	49,1%
Total	Recuento	131	101	232
	% Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.28. Distribución de pacientes con insuficiencia renal (IR) en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la población estudiada.

		Tratamiento AAO		Total
		Sin tratamiento AAO	Con tratamiento AAO	
INSUFICIENCIA RENAL				
No	Recuento	112	68	180
	% Tratamiento	85,5%	67,3%	77,6%
Sí	Recuento	19	33	52
	% Tratamiento	14,5%	32,7%	22,4%
Total	Recuento	131	101	232
	% Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.29. Distribución de pacientes con antecedentes neoplásicos en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la población estudiada.

		Tratamiento AAO		Total
		Sin tratamiento AAO	Con tratamiento AAO	
Neoplasia				
No	Recuento	122	84	206
	% Tratamiento	93,1%	83,2%	88,8%
Sí	Recuento	9	17	26
	% Tratamiento	6,9%	16,8%	11,2%
Total	Recuento	131	101	232
	% Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.30. Distribución de pacientes con alteraciones cardiovasculares (ACV) en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la población estudiada.

		Tratamiento AAO		Total
		Sin tratamiento AAO	Con tratamiento AAO	
Alteraciones cardiovasculares				
No	Recuento	85	8	93
	% Tratamiento	64,9%	7,9%	40,1%
Sí	Recuento	46	93	139
	% Tratamiento	35,1%	92,1%	59,9%
Total	Recuento	131	101	232
	% Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

7.2.4.2. Prevalencia de pacientes en tratamiento anticoagulante oral (ACO)

La frecuencia de pacientes en tratamiento con ACO en la muestra estudiada es de un 16.8% (Tabla 7.31). La Prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas en la edad de los pacientes con y sin tratamiento con ACO. La prueba de chi-cuadrado tampoco mostró diferencias en la distribución por sexos.

Tabla 7.31. Prevalencia de los distintos esquemas de tratamiento con medicamentos anticoagulantes orales (ACO) en la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
ACO		
No	193	83,2%
Sí	39	16,8%
Total	232	100,0%

Con relación a las comorbilidades, la prueba de chi-cuadrado solo mostró diferencias significativas ($p=0.006$) con relación a las alteraciones cardiovasculares (Tabla 7.32.); el 79.5% de pacientes con tratamiento ACO presenta alteraciones cardiovasculares, mientras que el porcentaje de pacientes sin tratamiento ACO que presentan alteraciones cardiovasculares se reduce al 56.0%. Con relación a la proporción de pacientes diabéticos, la prueba de chi-cuadrado no mostro diferencias significativas ($p=0,09$; estadístico exacto de Fisher); cabe señalar que, entre los pacientes en tratamiento ACO incluidos en el estudio, solo uno (2,6%) estaba diagnosticado de Diabetes Mellitus.

Tabla 7.32. Distribución de pacientes con alteraciones cardiovasculares (ACV) y tratamiento anticoagulante oral (ACO) en la población estudiada.

		Tratamiento anticoagulante oral		
		Sin tratamiento ACO	Con tratamiento ACO	Total
Alteraciones cardiovasculares				
No	Recuento	85	8	93
	% Tratamiento	44,0%	20,5%	40,1%
Sí	Recuento	108	31	139
	% Tratamiento	56,0%	79,5%	59,9%
Total	Recuento	193	39	232
	% Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tan solo 7 pacientes simultanearon el tratamiento ACO y AAO. Es decir, el 6.9% de los pacientes que llevaban tratamiento AAO también recibían tratamiento ACO, mientras que hasta el 24.4% de los pacientes que no llevaban tratamiento AAO sí recibieron tratamiento ACO; estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$) en la prueba de chi-cuadrado.

Tabla 7.33. Distribución de pacientes con tratamiento anticoagulante oral (ACO) y tratamiento antiagregante oral (AAO) en la población estudiada.

		Tratamiento anticoagulante oral		Total
		Sin tratamiento ACO	Con tratamiento ACO	
Antiagregantes orales				
Sin AAO	Recuento	99	32	131
	% con sin AAO	75,6%	24,4%	100,0%
Con AAO	Recuento	94	7	101
	% con sin AAO	93,1%	6,9%	100,0%
Total	Recuento	193	39	232
	% con sin AAO	83,2%	16,8%	100,0%

Las características individuales de los 7 pacientes que simultanearon el tratamiento con ACO y AAO se presentan en la Tabla 7.34.

Tabla 7.34. Características individuales de los 7 pacientes que reciben simultáneamente tratamiento anticoagulante oral (ACO) y tratamiento antiagregante oral (AAO).

Sexo	Edad	DM	HTA	IR	NEO	ACV	AAS	Clop	HBPM
Mujer	90	No	Si	No	Si	Si	Si	No	No
Hombre	85	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No
Mujer	81	No	Si	No	No	Si	Si	No	No
Mujer	81	No	No	No	No	Si	Si	No	No
Mujer	80	No	No	No	Si	Si	Si	No	No
Hombre	48	No	No	No	No	Si	Si	No	Si
Mujer	82	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si

DM=Diabetes Mellitus, HTA= hipertensión arterial; IR= insuficiencia renal, NEO= neoplasia, ACV= antecedente cardiovascular, AAS= ácido cetilsalicílico, Clop= clopidogrel, HBPM= heparina de bajo peso molecular.

7.2.4.3. Prevalencia de pacientes en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La frecuencia de pacientes en tratamiento con heparina de bajo peso molecular en la muestra estudiada es del 21.1% (Tabla 7.35.). La prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas ($p= 0,033$) para la distribución de edades; con una edad de $68,3\pm 17,8$ años en los pacientes tratados con HBPM y de $62,6\pm 18,3$ años en los pacientes no tratados. La prueba de chi-cuadrado no mostró diferencias en la distribución por sexos. La prueba de chi-cuadrado no identificó diferencias significativas en la distribución de comorbilidades entre los pacientes que recibieron o no HBPM.

Tabla 7.35. Prevalencia de los distintos esquemas de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
HBPM		
No	183	78,9%
Sí	49	21,1%
Total	232	100,0%

El tratamiento con AAO es significativamente ($p<0,001$) más frecuente (49,7%) en los pacientes que no reciben tratamiento con HBPM que en los pacientes que sí lo reciben (20,4%) (Tabla 7.36.). No se encontraron diferencias significativas en relación a la distribución de tratamientos ACO.

Tabla 7.36. Distribución de pacientes con tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y tratamiento AAO en la población estudiada.

		Tratamiento anticoagulante oral		
		Sin tratamiento ACO	Con tratamiento ACO	Total
Antiagregantes orales				
Sin AAO	Recuento	92	39	131
	% de HBPM	50,3%	79,6%	56,5%
Con AAO	Recuento	91	10	101
	% de HBPM	49,7%	20,4%	43,5%
Total	Recuento	183	49	232
	% de HBPM	100,0%	100,0%	100,0%

7.2.4.4. Prevalencia de pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La frecuencia de pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, distintos del AAS, es de un 37.1% (Tabla 7.37). La prueba de Mann-Whitney indica que la edad de los pacientes que reciben AINE $70,7 \pm 16,5$ años es significativamente superior ($p < 0,001$) que la de los pacientes que no los utilizan $59,8 \pm 18,3$ años. No se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexos.

Tabla 7.37. Distribución de pacientes con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la población estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje
AINE		
No	145	62,5%
Sí	86	37,1%
Total	231	99,6%
Perdidos sistema	1	,4%
Total	232	100,0%

Con relación a la frecuencia de comorbilidades, la prueba de chi-cuadrado no encontró diferencias significativas en cuanto a la Diabetes Mellitus ($p=0,063$) ni en cuanto a la Neoplasia ($p= 0,318$), pero sí en cuanto a hipertensión arterial ($p<0.001$), insuficiencia renal ($p<0.001$) y alteraciones cardiovasculares ($p<0.001$) (Tablas 7.38-42).

Tabla 7.38. Distribución de pacientes con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y Diabetes Mellitus (DM) en la población estudiada.

		AINE		Total
		No	Sí	
Diabetes Mellitus				
No	Recuento	133	72	205
	% de AINE	91,7%	83,7%	88,7%
Sí	Recuento	12	14	26
	% de AINE	8,3%	16,3%	11,3%
Total	Recuento	145	86	231
	% de AINE	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.39. Distribución de pacientes con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e hipertensión arterial (HTA) en la población estudiada.

		AINE		Total
		No	Sí	
HTA				
No	Recuento	87	29	116
	% de AINE	60,0%	33,7%	50,2%
Sí	Recuento	58	57	115
	% de AINE	40,0%	66,3%	49,8%
Total	Recuento	145	86	231
	% de AINE	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.40. Distribución de pacientes con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e insuficiencia renal (IR) en la población estudiada.

		AINE		Total
		No	Sí	
Insuficiencia renal				
No	Recuento	123	56	179
	% de AINE	84,8%	65,1%	77,5%
Sí	Recuento	22	30	52
	% de AINE	15,2%	34,9%	22,5%
Total	Recuento	145	86	231
	% de AINE	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.41. Distribución de pacientes con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antecedentes neoplásicos en la población estudiada.

		AINE		Total
		No	Sí	
Neoplasia				
No	Recuento	131	74	205
	% de AINE	90,3%	86,0%	88,7%
Sí	Recuento	14	12	26
	% de AINE	9,7%	14,0%	11,3%
Total	Recuento	145	86	231
	% de AINE	100,0%	100,0%	100,0%

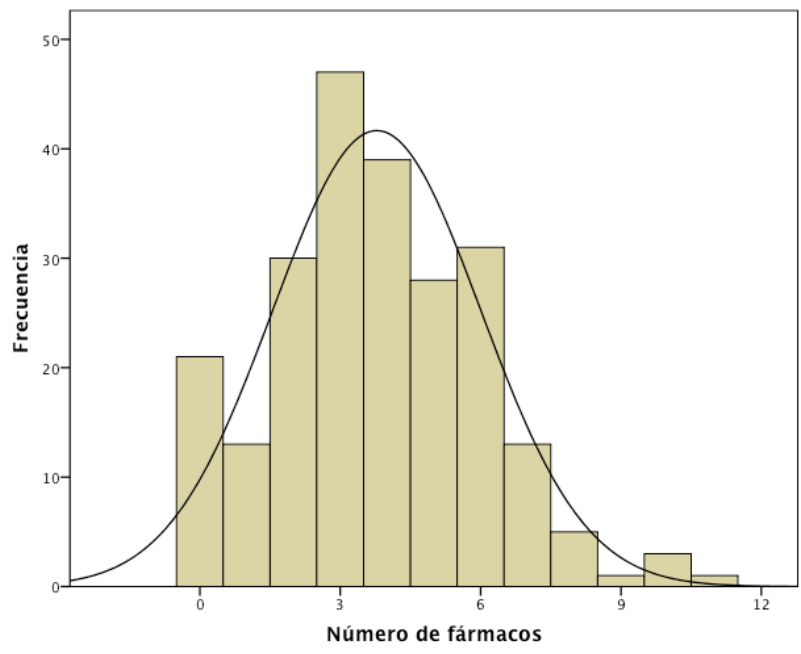
Tabla 7.42. Distribución de pacientes con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antecedentes cardiovasculares (ACV) en la población estudiada.

		AINE		Total
		No	Sí	
ACV				
No	Recuento	70	23	93
	% de AINE	48,3%	26,7%	40,3%
Sí	Recuento	75	63	138
	% de AINE	51,7%	73,3%	59,7%
Total	Recuento	145	86	231
	% de AINE	100,0%	100,0%	100,0%

7.2.4.5. Número de fármacos

La media de medicamentos utilizados por los pacientes (N=232) fue de $3,8 \pm 2,2$ fármacos, con una mediana de 4 fármacos, un mínimo de 0 y un máximo de 11 fármacos. La distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,004$). El histograma correspondiente a la distribución del número de fármacos se presenta en la figura 7.2.

Figura 7.2. Distribución del número de fármacos utilizado por los pacientes (N=232) que fue de $3,8 \pm 2,2$ fármacos, con una mediana de 4, un mínimo de 0 y un máximo de 11 fármacos.



No se observan diferencias por sexos en la prueba de Mann-Whitney en el número de fármacos utilizados; tampoco en función de la concurrencia de procesos neoplásicos. Sin embargo, se observan diferencias en la prueba de Mann-Whitney ($p<0,001$) en el número de fármacos utilizados en función del resto de comorbilidades (tabla 7.43).

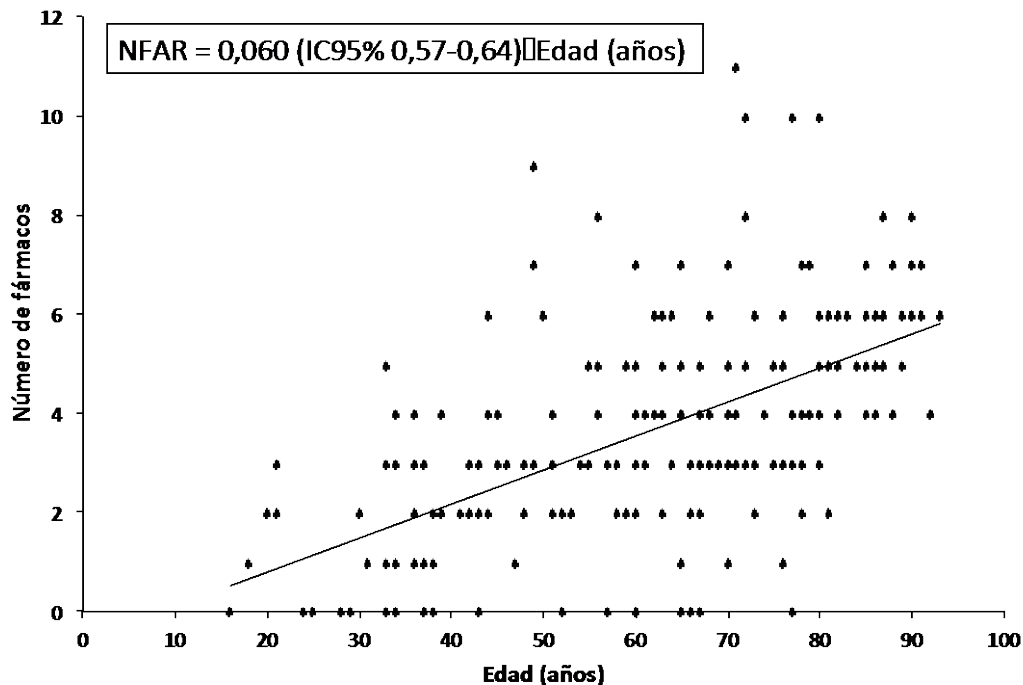
Tabla 7.43. Parámetros de distribución estadística del número de fármacos utilizados por los pacientes en función de la presencia o ausencia de comorbilidades. Se han recogido en la tabla las comorbilidades que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de Mann-Whitney ($p < 0,001$).

Comorbilidad	Presencia	Media	N	Desviación típica	Mínimo	Máximo
DM	No	3,6	207	2,2	0	11
	Sí	5,6	25	1,9	3	10
HTA	No	2,9	118	2,2	0	11
	Sí	4,7	114	1,8	0	10
IR	No	3,4	180	2,2	0	11
	Sí	5,0	52	1,6	0	10
ACV	No	2,4	93	1,9	0	8
	Sí	4,7	139	1,9	0	11

DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial; IR, insuficiencia renal; ACV, alteraciones cardiovasculares.

Para analizar la relación entre el número de fármacos como variable dependiente y la edad como variable independiente, se lleva a cabo un análisis de regresión lineal, que resulta significativo ($r = 0,909$, $p < 0,001$) y muestra una tendencia positiva entre ambas variables. En el análisis de regresión se ha excluido la constante por no presentar significación estadística. En la figura 7.3 se presenta este análisis de regresión, incluyendo el valor de la pendiente y su intervalo de confianza.

Figura 7.3. Análisis de regresión entre el número de fármacos (NFAR) como variable dependiente y la edad (años) como variable independiente. El análisis muestra una correlación positiva muy significativa ($r= 0,909$, $p< 0,001$).



7.2.5. Procedimientos odontológicos

Un 9,5% (N=22) de los procedimientos odontoestomatológicos incluidos en la presente memoria fueron considerados complejos. En las pruebas de chi-cuadrado no se observaron diferencias en la distribución de las intervenciones complejas por sexo, ni en ninguna de las comorbilidades registradas, ni en el tipo de tratamiento de los pacientes. La edad de los pacientes del grupo de intervenciones más complejas fue ligeramente

superior ($69,6 \pm 14,9$ años) respecto al resto de pacientes ($62,9 \pm 18,8$ años), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativa ($p=0,124$) en el análisis de Mann-Whitney.

7.2.6. Complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas

7.2.6.a. Complicaciones hemorrágicas

El antecedente de complicaciones hemorrágicas se presentó en el 9,5% (N=22) de los pacientes. En las pruebas de chi-cuadrado no se observaron diferencias en la distribución de los antecedentes de complicación hemorrágica por sexo. En cuanto a las comorbilidades, la prueba de chi-cuadrado mostró diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con insuficiencia renal ($\chi^2=4,8$, $p=0,013$) y alteraciones cardiovasculares ($\chi^2=4,9$, $p=0,038$, prueba exacta de Fisher); pero no en relación al resto de comorbilidades. En relación con el tipo de tratamiento de los pacientes, la prueba de chi-cuadrado no mostró asociación entre los antecedentes hemorrágicos y la utilización de ACO, AINE o HBPM. Sin embargo esta misma prueba estadística mostró una fuerte asociación ($\chi^2=8,4$, $p=0,004$) entre el uso de AAO y los antecedentes hemorrágicos (tabla 7.44). Esta significación se confirma ($\chi^2=8,5$, $p=0,014$) cuando se evalúa la asociación entre el tipo de tratamiento AAO utilizado y la presencia de antecedentes hemorrágicos (tabla 7.45)

Tabla 7.44. Prevalencia del tratamiento con medicamentos antiagregantes orales (AAO) en pacientes con o sin antecedentes hemorrágicos. El análisis de chi-cuadrado mostró una fuerte asociación ($\chi^2=8,4$, $p=0,004$) entre ambas variables.

		Tratamiento AAO		
		Sin tratamiento AAO	Con tratamiento AAO	Total
Complicaciones hemorrágicas				
No	Recuento	125	85	210
	% de AAO	95,4%	84,2%	90,5%
Sí	Recuento	6	16	22
	% de AAO	4,6%	15,8%	9,5%
Total	Recuento	131	101	232
	% de AAO	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7.45. Prevalencia de antecedentes hemorrágicos en función del tipo de tratamiento con medicamentos antiagregantes orales (AAO). El análisis de chi-cuadrado mostró una fuerte asociación ($\chi^2=8,5$, $p=0,014$) entre variables.

		Tipo de AAO				
		Sin tratamiento AAO	AAS	Clopidogrel	AAS + clopidogrel	Total
Complicaciones hemorrágicas						
No	Recuento	125	41	14	30	210
	% de AAO	95,4%	83,7%	87,5%	83,3%	90,5%
Sí	Recuento	6	8	2	6	22
	% de AAO	4,6%	16,3%	12,5%	16,7%	9,5%
Total	Recuento	131	49	16	36	232
	% de AAO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

AAS= ácido acetil salicílico; CLO= clopidogrel; CH= complicaciones hemorrágicas

La edad de los pacientes del grupo de pacientes con complicaciones hemorrágicas fue significativamente superior ($77,6\pm 11,9$ años) respecto al resto de pacientes ($62,0\pm 18,5$ años) en el análisis de Mann-Whitney ($p<0,001$).

7.2.6.b. Complicaciones tromboembólicas

El antecedente de complicaciones tromboembólicas se presentó en el 3% (N=7) de los pacientes. En las pruebas de chi-cuadrado (prueba exacta de Fisher) no se observaron diferencias en la distribución de los antecedentes de complicación tromboembólica por sexo. En cuanto a las comorbilidades, la prueba de chi-cuadrado no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas. En relación con el tipo de tratamiento de los pacientes, la prueba de chi-cuadrado no mostró asociación entre los antecedentes tromboembólicos y la utilización de AAO, ACO, AINE o HBPM. En el análisis de Mann-Whitney no se observaron diferencias en la edad del grupo de pacientes con complicaciones tromboembólicas respecto al resto de pacientes.

7.2.7. Parámetros analíticos

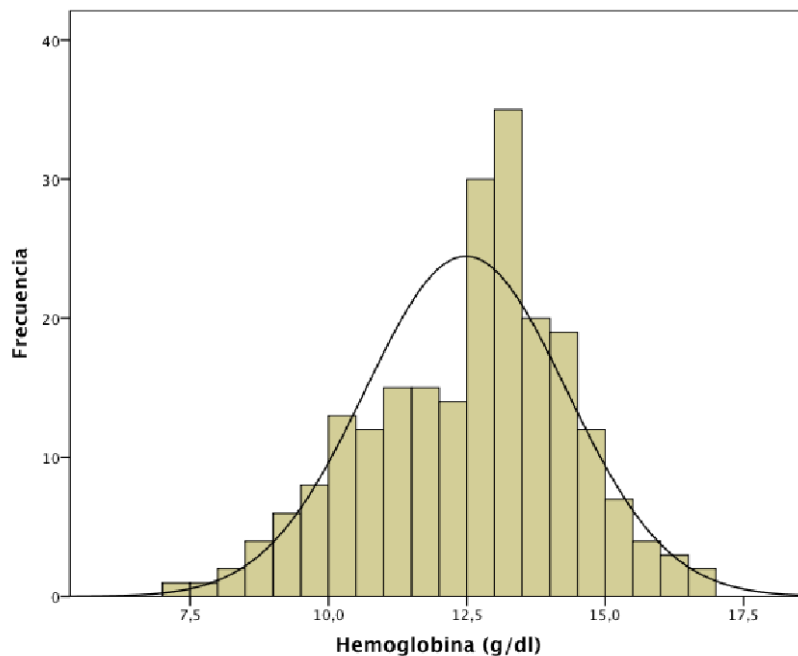
7.2.7.a. Hemoglobina (Hb, g/dl)

Con carácter general, se han considerado normales los valores de Hb comprendidos entre 12,0 y 18,0 g/dl. En mujeres, se consideran indicativos de anemia los valores por debajo de 12 g/dl (anemia leve entre 12 y 10 g/dl; anemia moderada entre 10 y 8 g/dl; y, anemia severa valores inferiores a 8 g/dl). En hombres, se consideran indicativos de anemia los valores por debajo de 14 g/dl (anemia leve entre 14 y 12 g/dl; anemia moderada entre 12 y 8 g/dl; y, anemia severa valores inferiores a 8 g/dl).

En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N=223), el valor medio de Hb fue de $12,5 \pm 1,8$ g/dl, con una mediana de 12,9

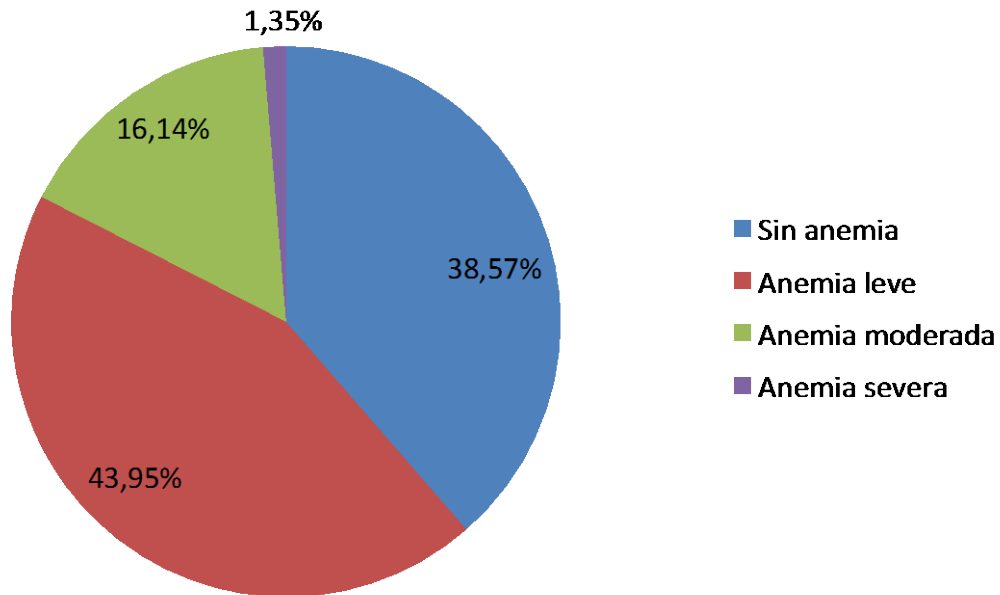
g/dl, un valor mínimo de 7,4 g/dl y un máximo de 16,9 g/dl (figura 7.4). La prueba de Kolmogorov Smirnov indica que esta distribución no se ajusta a la normalidad ($p=0,017$).

Figura 7.4. Distribución de los valores de hemoglobina (g/dl) de los pacientes (N=223). El valor medio de Hb fue de $12,5\pm 1,8$ g/dl, con una mediana de 12,9 g/dl, un valor mínimo de 7,4 g/dl y un máximo de 16,9 g/dl.



Solamente 3 pacientes (1,35%) presentan una anemia severa. Un 16,14% (N= 36) presentan anemia moderada y un 43,95% (N= 98) anemia leve (figura 7.5).

Figura 7.5. Distribución porcentual de los pacientes en función de la gravedad de la anemia en base a la concentración de hemoglobina (N=223)

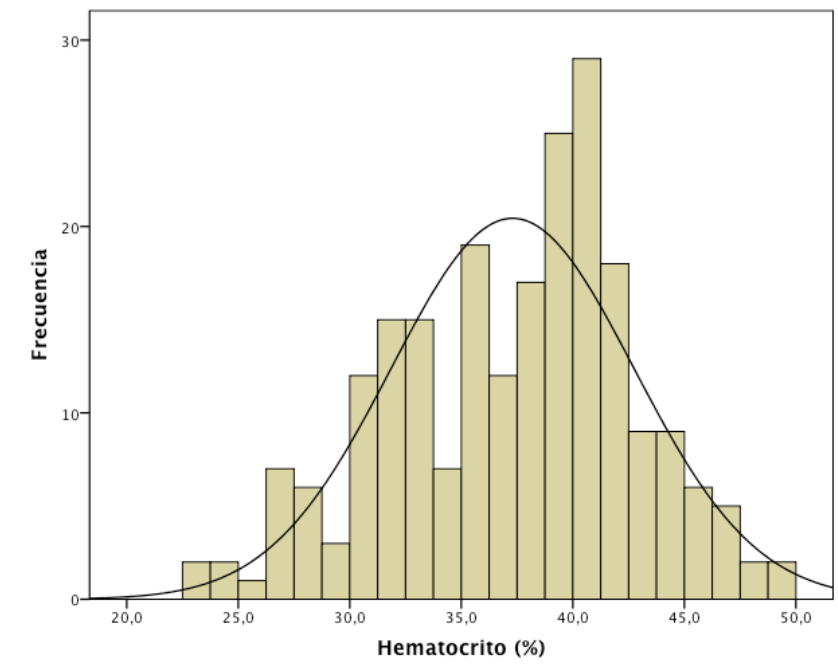


7.2.7.b. Hematocrito (Hct, %)

Con carácter general, se han considerado normales los valores de Hct comprendidos entre 37 y 52%. En mujeres, se consideran indicativos de Hct bajo leve los valores por debajo de 42%. En hombres, se consideran indicativos de Hct bajo leve los valores por debajo de 38%. Se consideran valores de hematocrito bajo severo los valores inferiores a 25% en ambos sexos.

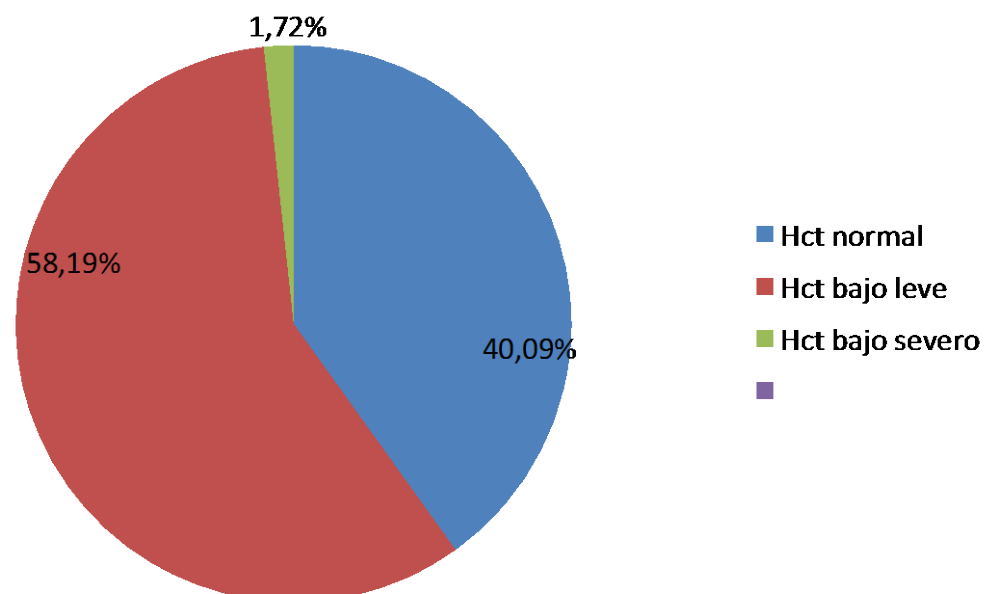
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 223), el valor medio de Hct fue de $37,3 \pm 5,4\%$, con una mediana de 38,4%, un valor mínimo de 23,0% y un máximo de 48,9% (figura 7.6). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable se ajusta a la normalidad ($p= 0,070$).

Figura 7.6. Distribución de los valores de hematocrito (%) de los pacientes (N=223). El valor medio de hematocrito fue de $37,3\pm 5,4\%$, con una mediana de 38,4%, un valor mínimo de 23,0% y un máximo de 48,9%.



Solamente 4 pacientes (1,7%) presentan un hematocrito bajo severo y un 58,2% (N= 135) presenta un hematocrito bajo leve (figura 7.7).

Figura 7.7. Distribución porcentual de los pacientes en función de la gravedad del hematocrito (N=232).

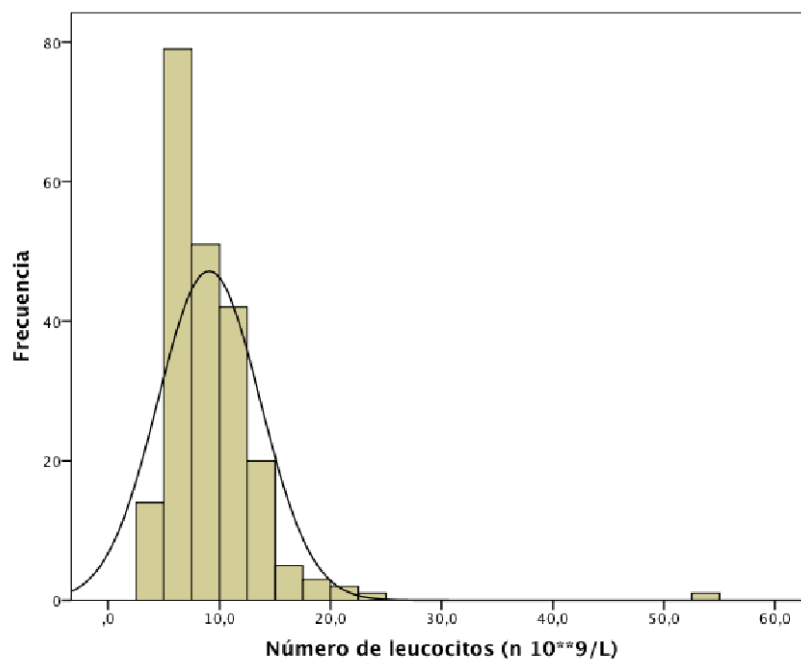


7.2.7.c. Leucocitos (Leu, n x10⁹/l)

Con carácter general, se han considerado normales los valores de Leu comprendidos entre 4,8 y 10,8 x10⁹/l. En mujeres, se consideran indicativos de Hct bajo leve los valores por debajo de 42%. Se considera leucopenia valores inferiores a 4,0 x10⁹/l y leucopenia severa por debajo de 1,0 x10⁹/l. Se considera leucocitosis valores por encima de 10,0 x10⁹/l y leucocitosis severa por encima de 20,0 x10⁹/l.

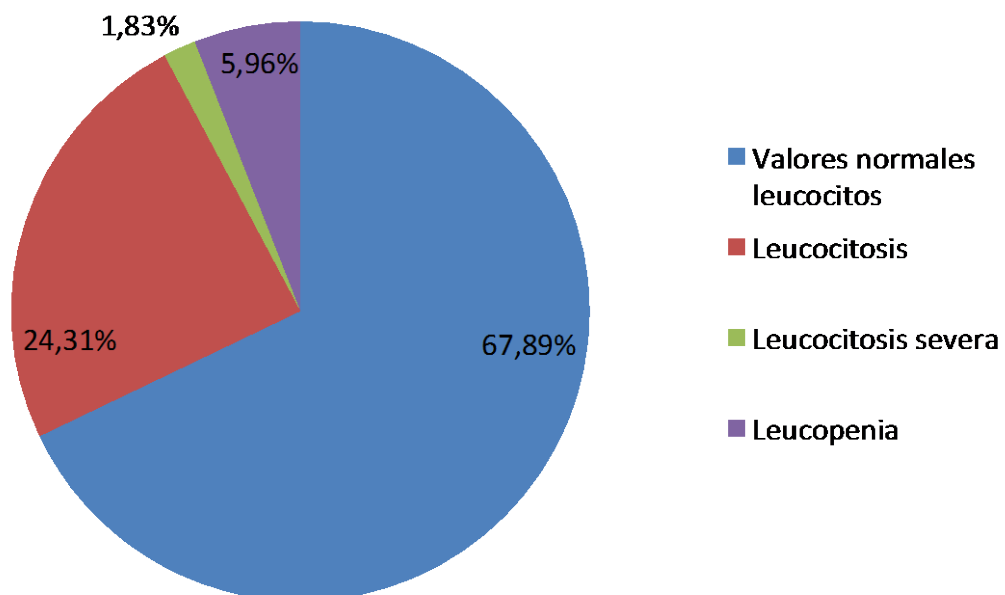
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 218), el valor medio de Leu fue de 9,0±4,6 x10⁹/l, con una mediana de 8,0 x10⁹/l un valor mínimo de 3,1 x10⁹/l y un máximo de 53,6 x10⁹/l (figura 7.8). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad (p= 0,002).

Figura 7.8. Distribución de los valores de leucocitos (n x10⁹/l) en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 218). El valor medio de Leu fue de 9,0±4,6 x10⁹/l, con una mediana de 8,0 x10⁹/l, un valor mínimo de 3,1 x10⁹/l y un máximo de 53,6 x10⁹/l.



En ningún caso se observó leucopenia severa, en 13 pacientes (5,96%) se presentó leucopenia no severa, en un 24,31% (N= 53) se observó leucocitosis y en un 1,83% (N= 4) leucocitosis severa (figura 7.9).

Figura 7.9. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración de la cifra de leucocitos (N=218).

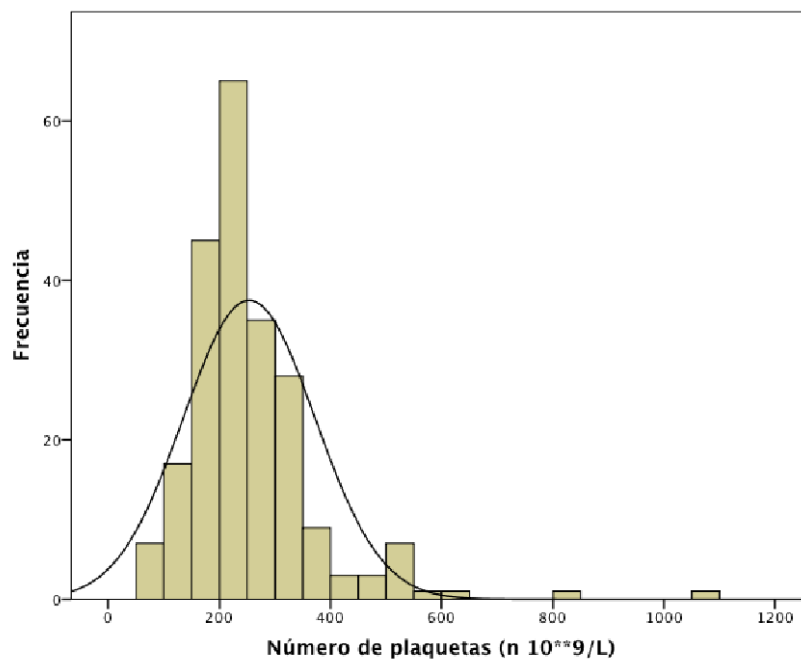


7.2.7.d. Plaquetas (Plq, $n \times 10^9/l$)

Con carácter general, se considera trombopenia leve los valores comprendidos entre 130 y $100 \times 10^9/l$, trombopenia moderada los valores comprendidos entre 100 y $40 \times 10^9/l$ y trombopenia severa los valores por debajo de $40 \times 10^9/l$.

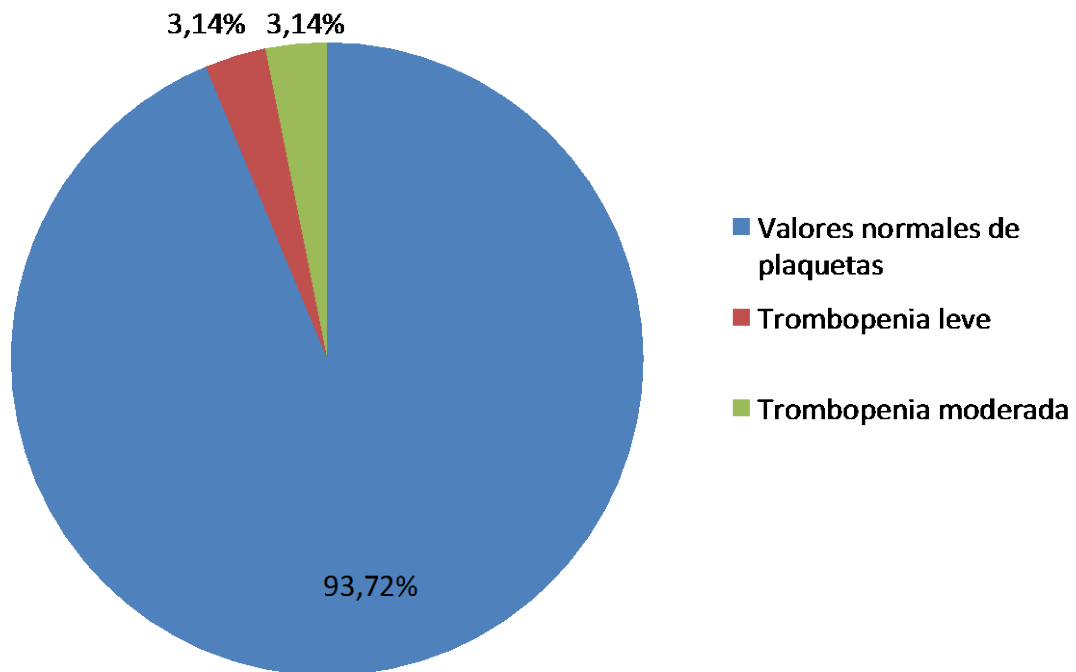
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 223), el valor medio de Plq fue de $253 \pm 119 \times 10^9/l$, con una mediana de $230 \times 10^9/l$ un valor mínimo de $56 \times 10^9/l$ y un máximo de $1.094 \times 10^9/l$ (figura 7.10). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad ($p < 0,001$).

Figura 7.10. Distribución de los valores de plaquetas ($n \times 10^9/l$) en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 223). El valor medio de Plq fue de $253 \pm 119 \times 10^9/l$, con una mediana de $230 \times 10^9/l$ un valor mínimo de $56 \times 10^9/l$ y un máximo de $1.094 \times 10^9/l$.



En ningún caso se observó trombopenia severa, en 7 pacientes (3,14%) se presentó trombopenia moderada y en un 3,14% (N= 7) trombopenia leve (figura 7.11).

Figura 7.11. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración de la cifra de plaquetas (N=223).

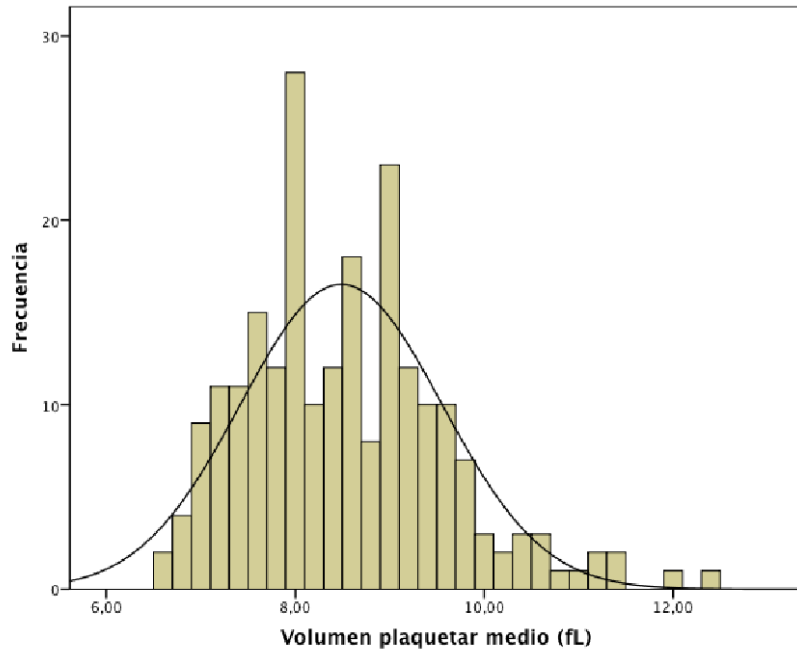


7.2.7.e. Volumen plaquetar medio (VPM, fl)

Con carácter general, se considera valores normales del VPM los comprendidos entre 9 y 13 fl.

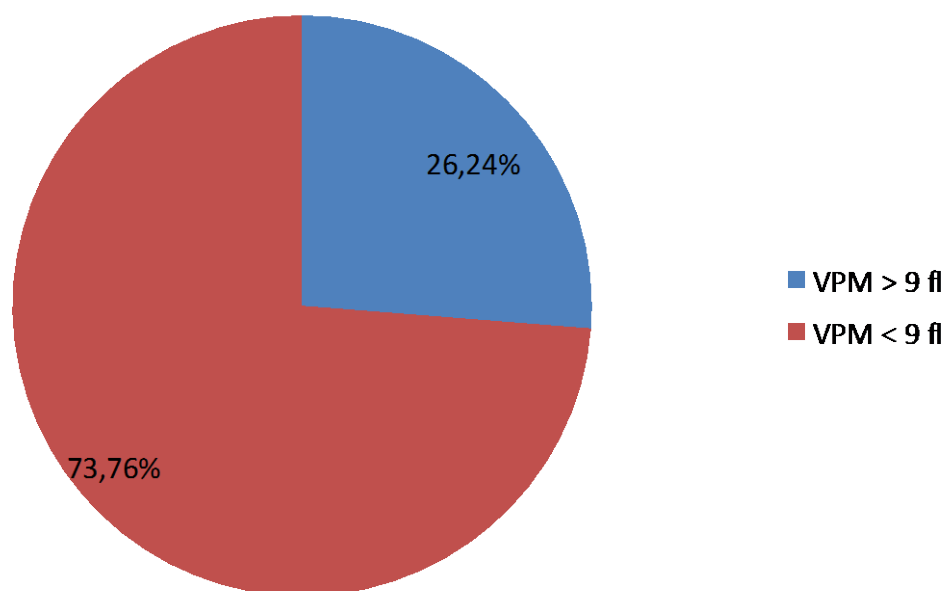
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 221), el valor medio de VPM fue de $8,5 \pm 1,1$ fl, con una mediana de 8,4 fl un valor mínimo de 6,6 fl y un máximo de 12,4 fl (figura 7.12). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad ($p= 0,047$).

Figura 7.12. Distribución de los valores de volumen plaquetar medio (fl) en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 221). El valor medio de VPM fue de $8,5\pm 1,1$ fl, con una mediana de 8,4 fl un valor mínimo de 6,6 fl y un máximo de 12,4 fl.



En 163 pacientes (73,76%) se observó un VPM inferior a 9 fl (figura 7.13).

Figura 7.13. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del volumen plaquetar medio (N=221).

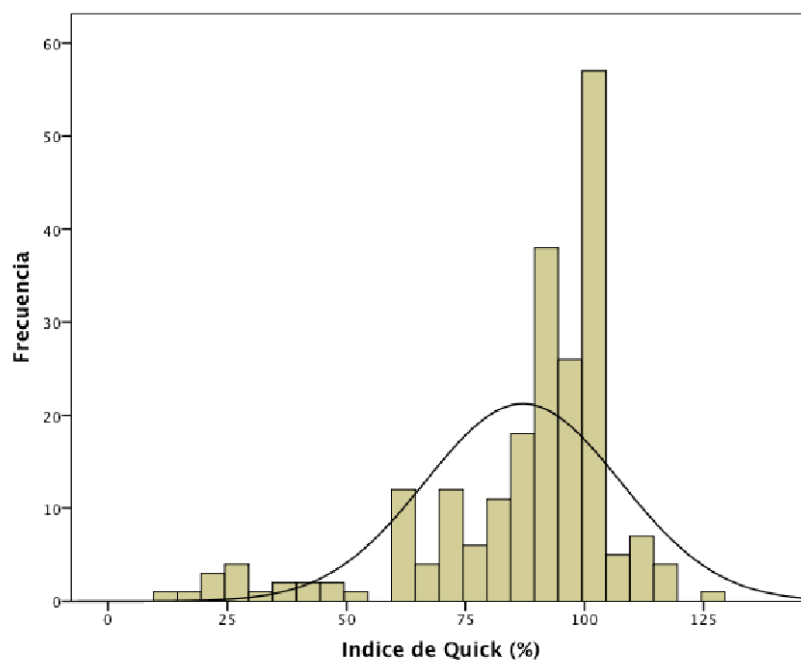


7.2.7.f. Índice de Quick (IQ, %)

Con carácter general, se considera valores normales del IQ los comprendidos entre el 70 y el 105%.

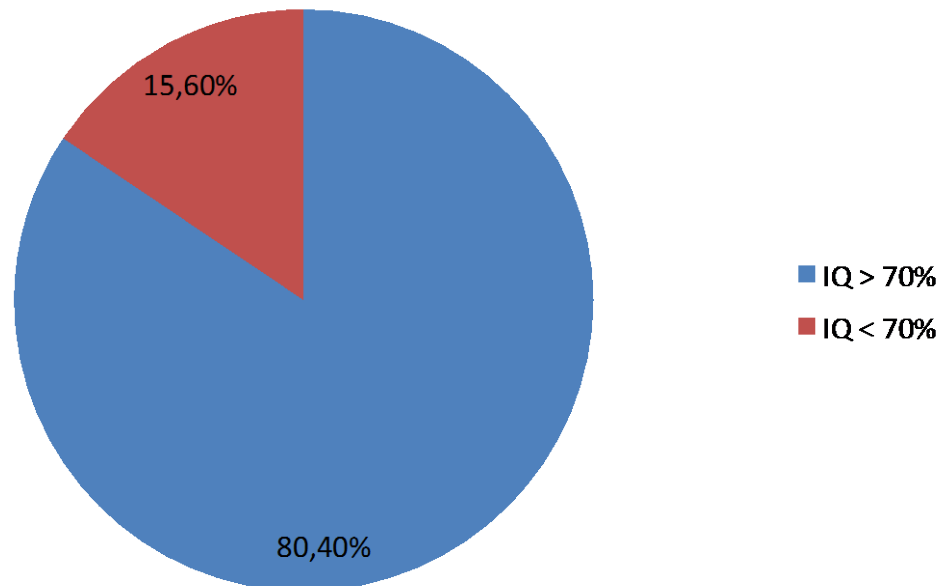
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 218), el valor medio de IQ fue de $87,0 \pm 20,5\%$, con una mediana de 92,0% un valor mínimo de 12,0% y un máximo de 129% (figura 7.14). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad ($p < 0,001$).

Figura 7.14. Distribución de los valores de Índice de Quick (%) en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 218). el valor medio de IQ fue de $87,0 \pm 20,5\%$, con una mediana de 92,0% un valor mínimo de 12,0% y un máximo de 129%.



En 34 pacientes (15,60%) se observó un IQ inferior al 70% (figura 7.15).

Figura 7.15. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del Índice de Quick (N=218).

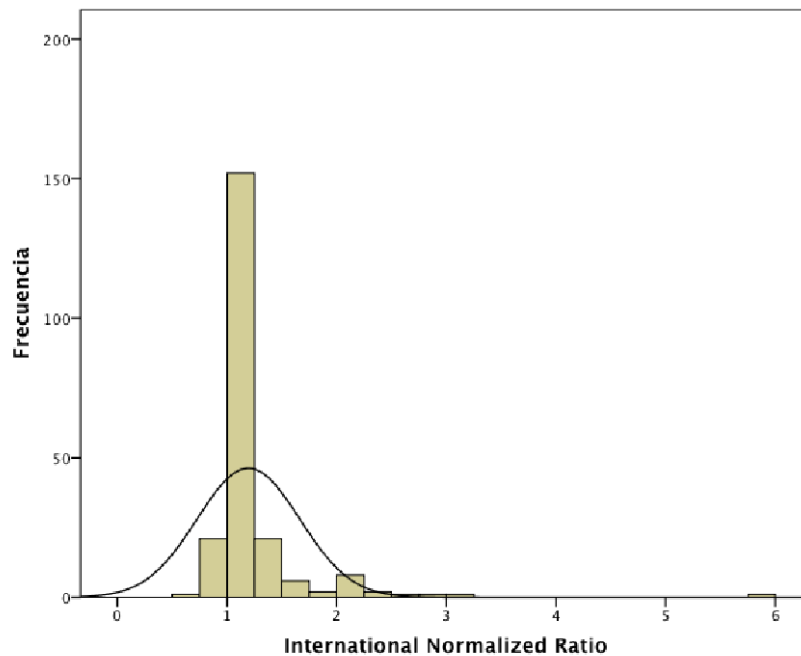


7.2.7.g. International Normalized Ratio (INR, adimensional)

Con carácter general, se considera valores normales del INR los comprendidos entre el 0,80 y el 1,20.

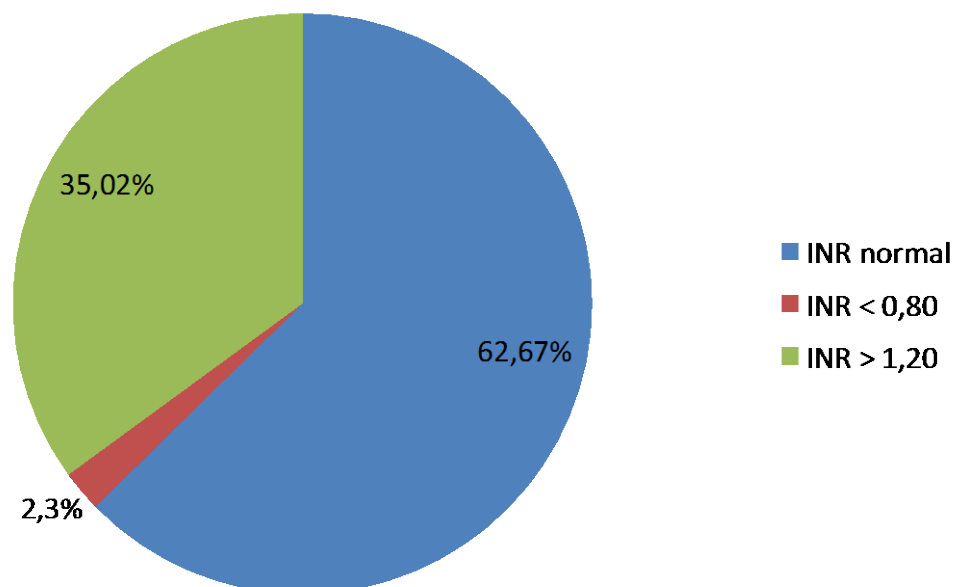
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 217), el valor medio de INR fue de $1,20 \pm 0,47$, con una mediana de 1,10 un valor mínimo de 1,10 y un máximo de 6,00 (figura 7.16). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad ($p < 0,001$).

Figura 7.16. Distribución de los valores de INR en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 217). El valor medio de INR fue de $1,20 \pm 0,47$, con una mediana de 1,10 un valor mínimo de 1,10 y un máximo de 6,00.



En 5 pacientes (2,30%) se observó un INR fue inferior a 0,80, en 76 pacientes (35,02%) el INR fue superior a 1,20 (figura 7.17).

Figura 7.17. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del INR (N=217).

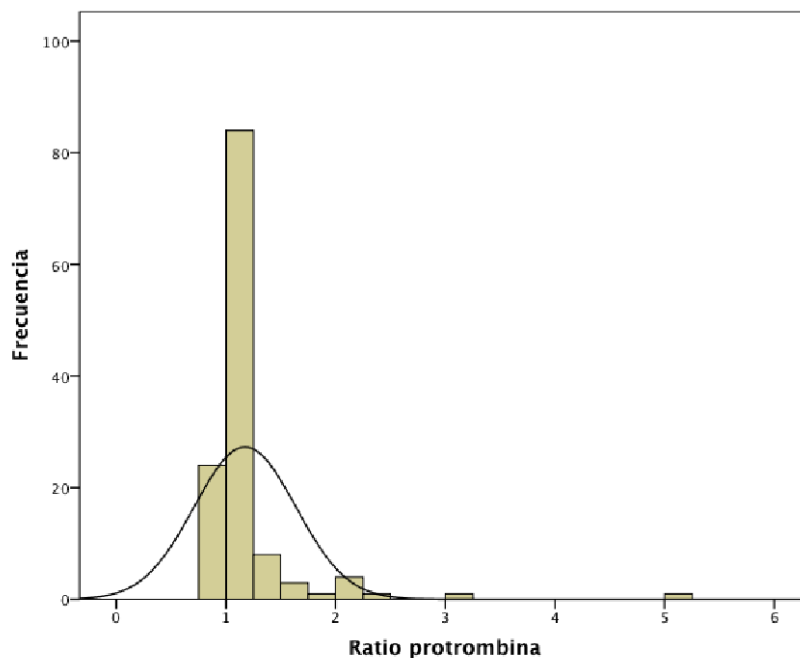


7.2.7.h. Ratio Protrombina (RP, adimensional)

Con carácter general, se considera valores normales del RP los comprendidos entre el 0,80 y el 1,20.

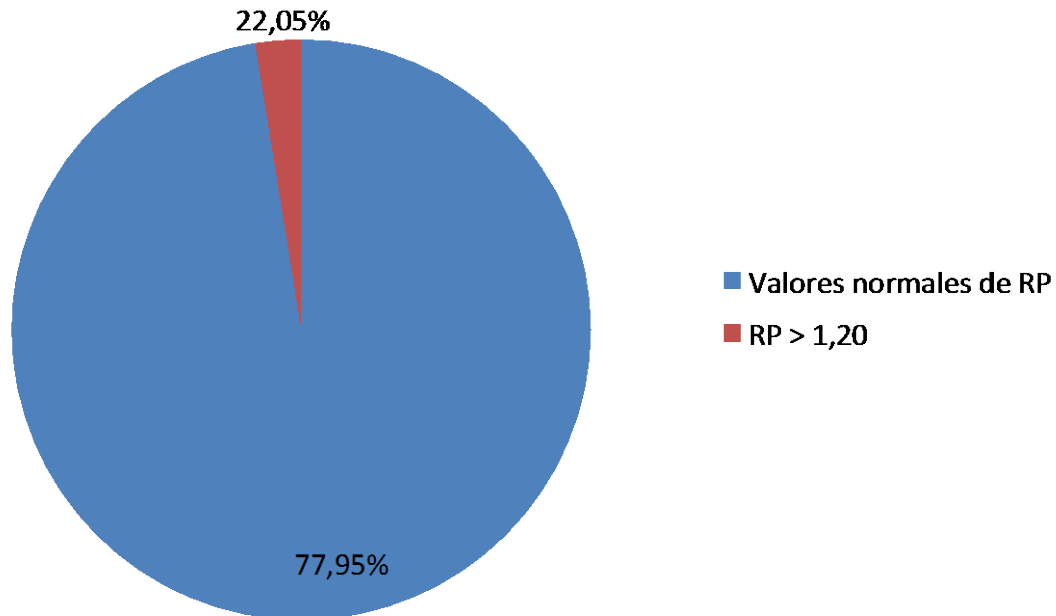
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 127), el valor medio de RP fue de $1,17 \pm 0,46$, con una mediana de 1,05 un valor mínimo de 1,00 y un máximo de 5,00 (figura 7.18). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad ($p < 0,001$).

figura 7.18. Distribución de los valores de RP en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 127). El valor medio de RP fue de $1,17 \pm 0,46$, con una mediana de 1,05 un valor mínimo de 1,00 y un máximo de 5,00.



En ningún paciente se observó un RP inferior a 0,80; en 28 pacientes (22,05%) el RP fue superior a 1,20 (figura 7.19).

Figura 7.19. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del RP (N=127).

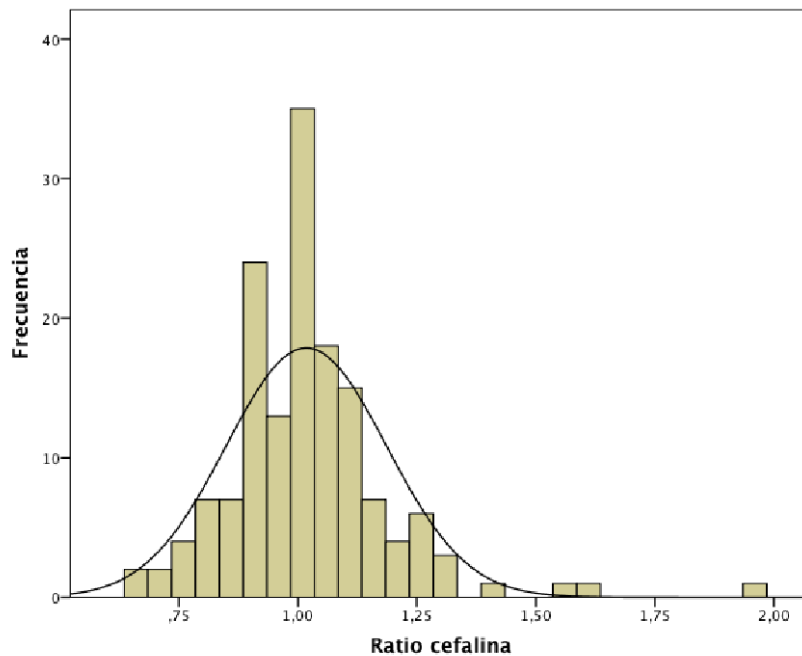


7.2.7.i. Ratio Cefalina (RC, adimensional)

Con carácter general, se considera valores normales del RC los comprendidos entre el 0,80 y el 1,20.

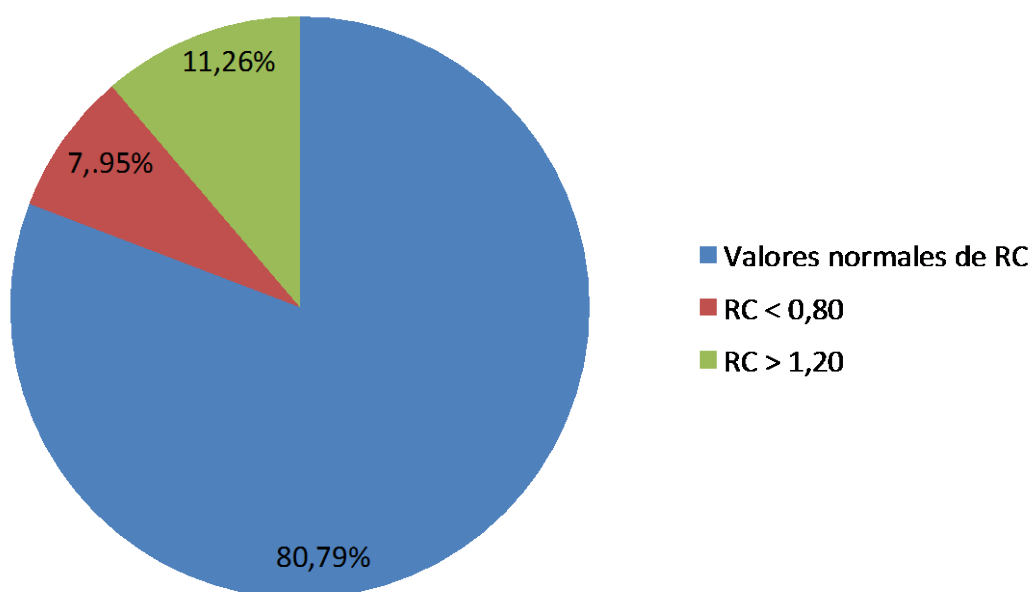
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 151), el valor medio de RC fue de $1,02 \pm 0,17$, con una mediana de 1,00 un valor mínimo de 0,66 y un máximo de 1,96 (figura 7.20). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable se ajusta a la normalidad ($p= 0,081$)

Figura 7.20. Distribución de los valores de RC en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 151). El valor medio de RC fue de $1,02\pm 0,17$, con una mediana de 1,00 un valor mínimo de 0,66 y un máximo de 1,96.



En 12 pacientes (7,95%) se observó un RC inferior a 0,80; en 17 pacientes (11,26%) el RC fue superior a 1,20 (figura 7.21).

Figura 7.21. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del RP (N=151).



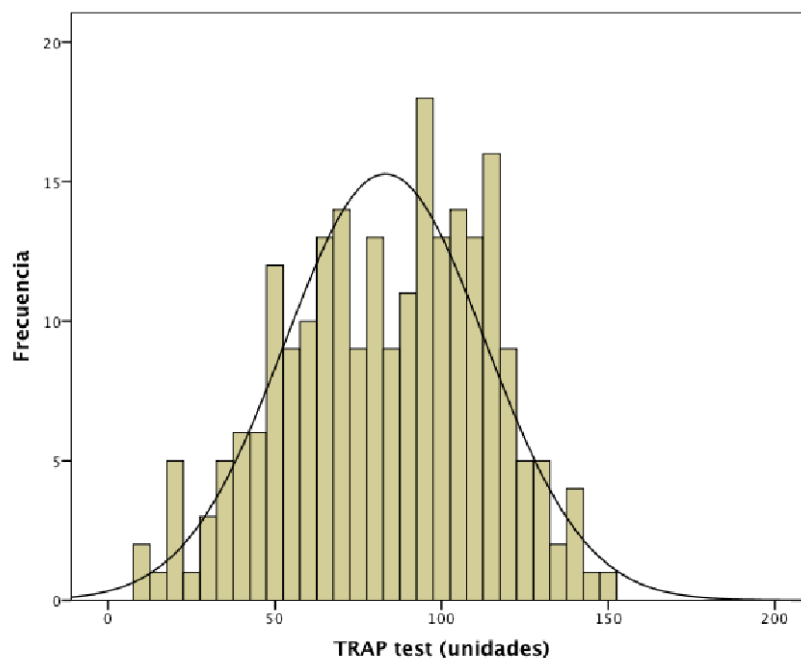
7.2.7.j. Pruebas funcionales plaquetarias

TRAP (unidades)

Con carácter general, se considera valores normales del TRAP los comprendidos entre el 94 y 156 unidades.

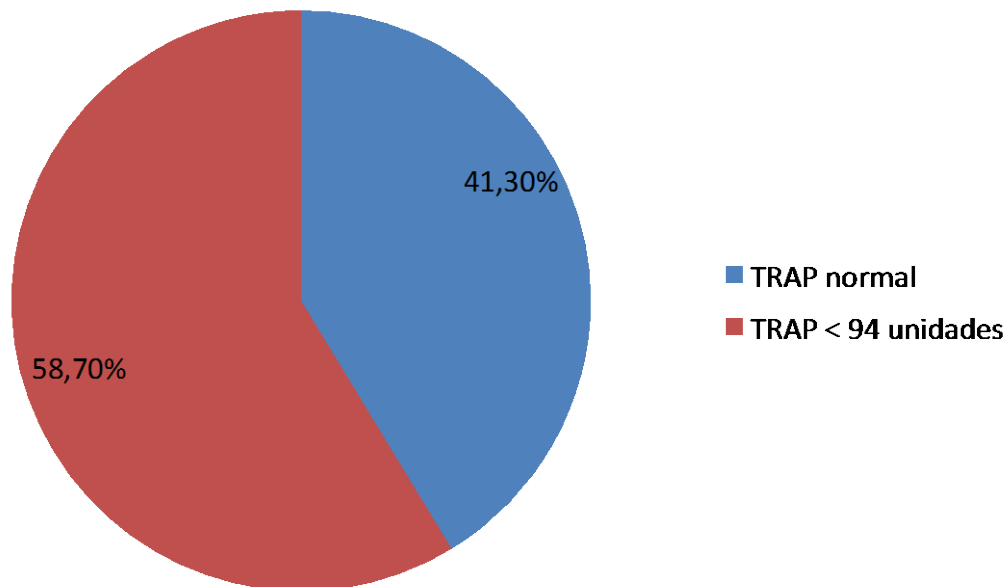
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 230), el valor medio de TRAP fue de $83,1 \pm 30,0$ unidades, con una mediana de 86,0 un valor mínimo de 10,0 y un máximo de 150,0 unidades (figura 7.22). La prueba de Kolmogorov Smirnov indica que la distribución de esta variable se ajusta a la normalidad ($p= 0,182$).

Figura 7.22. Distribución de los valores de TRAP en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 230). El valor medio de TRAP fue de $83,1 \pm 30,0$ unidades con una mediana de 86,0 un valor mínimo de 10,0 y un máximo de 150,0 unidades.



En 135 pacientes (58,70%) se observó un TRAP inferior a 94 (figura 7.23).

Figura 7.23. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del TRAP (N=230).

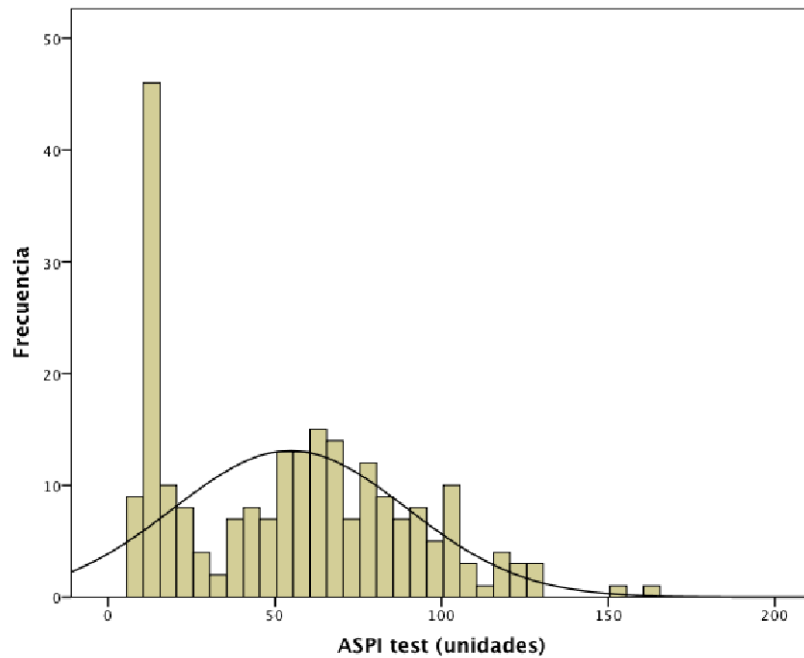


ASPI (unidades)

Con carácter general, se considera valores normales del ASPI los comprendidos entre el 75 y 136 unidades.

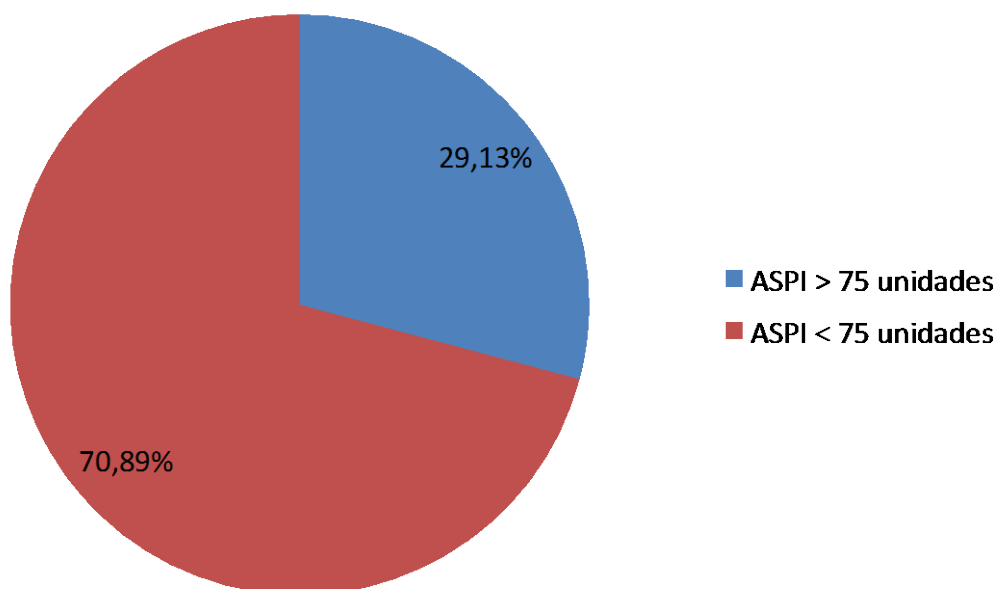
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 230), el valor medio de ASPI fue de $54,6 \pm 35,1$ unidades, con una mediana de 57,0 un valor mínimo de 8,0 y un máximo de 165,0 unidades (figura 7.24). La prueba de Kolmogorov Smirnof indica que la distribución de esta variable no se ajusta a la normalidad ($p= 0,001$).

Figura 7.24. Distribución de los valores de ASPI en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 230). El valor medio de ASPI fue de $54,6 \pm 35,1$ unidades, con una mediana de 57,0 un valor mínimo de 8,0 y un máximo de 165,0 unidades.



En 163 pacientes (70,89%) se observó un ASPI inferior a 75 (figura 7.25).

Figura 7.25. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del ASPI (N=230).

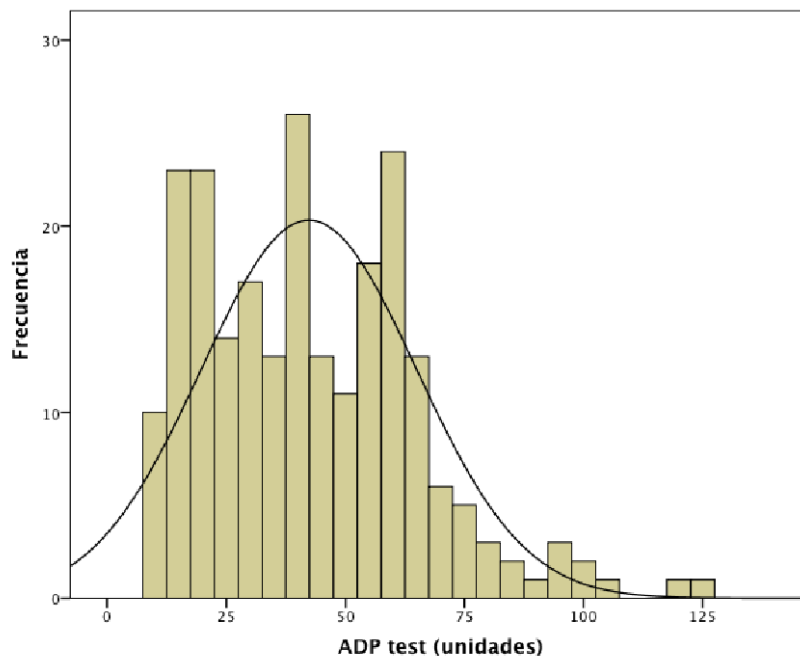


ADP (unidades)

Con carácter general, se considera valores normales del ADP los comprendidos entre el 53 y 122 unidades.

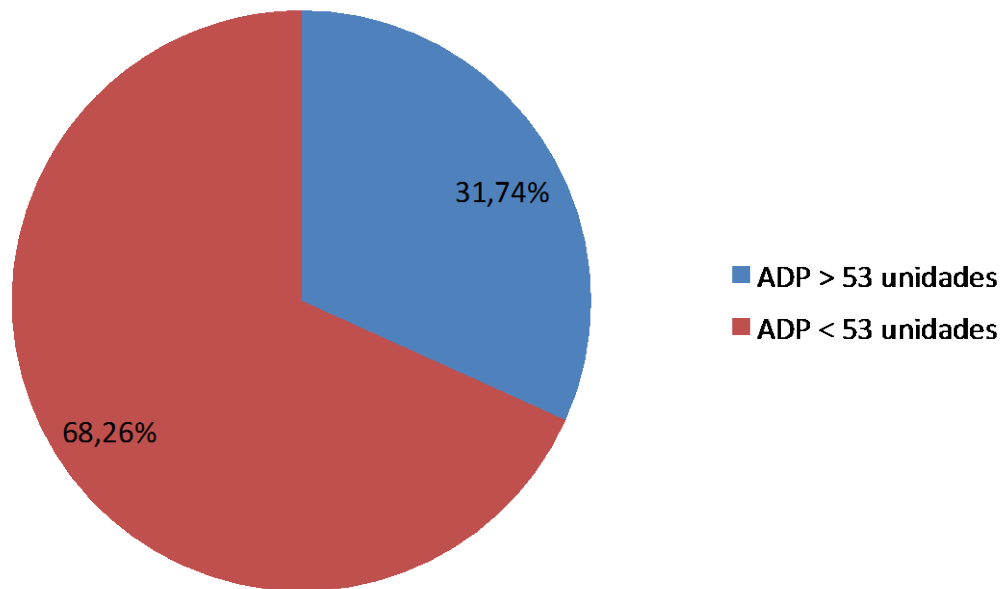
En el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 230), el valor medio de ADP fue de $42,3 \pm 23,6$ unidades, con una mediana de 40,0 un valor mínimo de 10,0 y un máximo de 124,0 unidades (figura 7.26). La prueba de Kolmogorov Smirnov indica que la distribución de esta variable se ajusta a la normalidad ($p= 0,140$).

Figura 7.26. Distribución de los valores de ADP en el conjunto de la población incluida en el presente estudio (N= 230). El valor medio de ADP fue de $42,3 \pm 23,6$ unidades, con una mediana de 40,0 un valor mínimo de 10,0 y un máximo de 124,0 unidades.



En 157 pacientes (68,26%) se observó un ADP inferior a 53 (figura 7.27).

Figura 7.27. Distribución porcentual de los pacientes en función del tipo de alteración del ADP (N=230).



7.3. Influencia de los parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos en las alteraciones hematológicas.

7.3.1. Parámetros biométricos

7.3.1.a. Edad

La edad (Tabla 7.46) presenta una correlación significativa con la concentración de Hemoglobina (g/dL) en sangre periférica ($r = -0,313$, $p < 0,001$, $N=223$); con el Hematocrito (%) ($-0,343$, $p < 0,001$, $N=223$), con el volumen plaquetar medio (fL) ($-0,302$, $p < 0,001$, $N=223$); con el International Normalized Ratio ($-0,236$, $p < 0,001$, $N=217$), con el Índice de Quick (%) ($-0,311$, $p < 0,001$, $N=218$), con el Ratio protrombina ($0,265$, $p = 0,003$, $N=127$), con el TRAP test (unidades) ($-0,210$, $p = 0,001$, $N=230$), con

el ASPI test (unidades) (-0,205, $p= 0,002$, $N=230$) y con el ADP test (unidades) (-0,172, $p= 0,009$, $N=230$).

Tabla 7.46. Análisis de correlaciones entre la edad y las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria.

Variables hematimétricas	R	P	N
Hemoglobina (g/dl)	-0,3130	<0,001	223
Hematocrito (%)	-0,3430	<0,001	223
Número de leucocitos (n $10^{**9}/L$)	0,0950	0,161	218
Número de plaquetas (n $10^{**9}/L$)	-0,1290	0,054	223
Volumen plaquetar medio (fL)	0,3020	<0,001	221
International Normalized Ratio	0,2360	<0,001	217
Índice de Quick (%)	-0,3110	<0,001	218
Ratio protrombina	0,2650	0,003	127
Ratio cefalina	-0,0640	0,433	151
TRAP test (unidades)	-0,2100	0,001	230
ASPI test (unidades)	-0,2050	0,002	230
ADP test (unidades)	-0,1720	0,009	230

N, número de pacientes; *r*, coeficiente de correlación de Pearson; *p*, significación estadística.

Adicionalmente, se analizan las variables hematimétricas en pacientes mayores y menores de 80 años. Este punto de corte, utilizado también como filtro en Pubmed, se utiliza para distinguir el grupo de “ancianos biológicamente frágiles”. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff (Tabla 7.47). Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.47. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función de la edad de los pacientes superior o inferior a 80 años. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Edad < 80 años			Edad > 80 años			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Hemoglobina (g/dL)	12,87	167	1,75	11,35	56	1,52	<0,001
Hematocrito (%)	38,55	167	5,13	33,56	56	4,58	<0,001
Número de leucocitos (n 10**9/L)	8,58	163	4,74	10,52	55	3,88	<0,001
Número de plaquetas (n 10**9/L)	261,72	167	108,67	228,79	56	142,48	0,003
Volumen plaquetar medio (fL)	8,37	166	1,07	8,83	55	1,00	0,003
International Normalized Ratio	1,14	161	0,33	1,35	56	0,71	<0,001
Índice de Quick (%)	89,59	162	19,83	79,66	56	20,76	<0,001
Ratio protrombina	1,11	107	0,26	1,51	20	0,96	0,002

N, número de pacientes; *SD*, desviación típica; *p*, significación estadística.

Paralelamente, se analiza la relación entre la edad (mayores y menores de 80 años) y la alteración clínica de los valores hematimétricos. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2 = 22,4$, $p < 0,001$, test exacto de Fisher) entre el nivel de anemia y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes (Tabla 7.48). Entre los pacientes que no presentan anemia, tan solo un 10,50% (9/86) es mayor de 80 años.

Tabla 7.48. Comparación del nivel de anemia en función de la edad de los pacientes superior o inferior a 80 años. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 22,4$, $p< 0,001$) entre el nivel de anemia y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes. N, número de pacientes.

Edad	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
Menor de 80 años	77	70	18	2	167
	89,50%	71,40%	50,00%	66,70%	74,90%
Mayor de 80 años	9	28	18	1	56
	10,50%	28,60%	50,00%	33,30%	25,10%
Total	86	98	36	3	223

Del mismo modo, el análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 26,7$, $p< 0,001$, test exacto de Fisher) entre el nivel de hematocrito y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes (Tabla 7.49). Entre los pacientes que no presentan un hematocrito alterado, tan solo un 6,0% (5/84) es mayor de 80 años.

Tabla 7.49. Comparación del nivel de hematocrito en función de la edad de los pacientes superior o inferior a 80 años. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 26,7$, $p< 0,001$) entre el nivel de hematocrito y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes. N, número de pacientes.

Edad		Hct normal	Hct bajo severo	Hct bajo leve	Total	
Edad < 80 años	N	79	2	86	167	
	%	94,0%	50,0%	63,7%	4,9%	
Edad ≥ 80 años	N	5	2	49	56	
	%	6,0%	50,0%	36,3%	25,1%	
Total		N	84	4	135	223

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 9,6$, $p= 0,005$, test exacto de Fisher) entre el Índice de

Quick y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes (Tabla 7.50). Entre los pacientes que no presentan alteración del índice de Quick, tan solo un 21,7% (40/184) es mayor de 80 años.

Tabla 7.50. Comparación del índice de Quick en función de la edad de los pacientes superior o inferior a 80 años. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 9,6$, $p= 0,005$) entre el nivel de IQ y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes. N, número de pacientes.

Edad		IQ > 70%	IQ < 70%	Total
Edad < 80 años	N	144	18	162
	%	78,3%	52,9%	74,3%
Edad ≥ 80 años	N	40	16	56
	%	21,7%	47,1%	25,7%
Total	N	184	34	218

En relación al INR, el análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 21,9$, $p< 0,001$, test exacto de Fisher) con la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes (Tabla 7.51). Entre los pacientes que no presentan alteración del INR, tan solo un 15,4% (21/136) es mayor de 80 años.

Tabla 7.51. Comparación del INR en función de la edad de los pacientes superior o inferior a 80 años. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 21,9$, $p< 0,001$) entre el nivel de INR y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes. N, número de pacientes.

Edad		INR normal	INR < 0,80	INR > 1,20	Total
Edad < 80 años	N	115	4	42	161
	%	84,60%	80,00%	55,30%	74,20%
Edad ≥ 80 años	N	21	1	34	56
	%	15,40%	20,00%	44,70%	25,80%
Total	N	136	5	76	217

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 10,8$, $p= 0,001$, test exacto de Fisher) entre el RP y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes (Tabla 7.52). Entre los pacientes que no presentan alteración del hematocrito, tan solo un 10,1% (10/99) es mayor de 80 años.

Tabla 7.52. Comparación del RP en función de la edad de los pacientes superior o inferior a 80 años. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 10,8$, $p= 0,001$) entre el nivel de RP y la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes. N, número de pacientes.

Edad		RP normal	RP > 1,20	Total
Edad < 80 años	N	89	18	107
	%	89,90%	64,30%	84,30%
Edad ≥ 80 años	N	10	10	20
	%	10,10%	35,70%	15,70%
Total	N	99	28	127

El resto de variables hematométricas no mostraron asociación estadísticamente significativa con la edad, mayor o menor de 80 años, de los pacientes en el análisis de chi-cuadrado.

7.3.1.b. Sexo

En la tabla 7.53 se muestran los resultados las variables hematométricas en función del sexo. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución

normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.53. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función del sexo de los pacientes. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Mujeres			Hombres			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Hemoglobina (g/dL)	11,9	112	1,6	13,0	111	1,8	<0,001
Hematocrito (%)	35,6	112	5,0	39,0	111	5,4	<0,001
Ratio protrombina	1,1	63	0,5	1,2	64	0,4	<0,001
ADP test (unidades)	47,5	116	24,6	37,1	114	19,0	0,002

N, número de pacientes; *SD*, desviación típica; *p*, significación estadística.

Paralelamente, se analiza la relación entre el sexo y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2 = 16,0$, $p < 0,001$, test exacto de Fisher) entre el nivel de anemia y el sexo de los pacientes (Tabla 7.54). Entre los pacientes que no presentan anemia, el 33,70% (29/86) son hombres.

Tabla 7.54. Comparación del nivel de anemia en función de la edad de los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 16,0$, $p< 0,001$) entre el nivel de anemia y el sexo de los pacientes.

Sexo	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
Mujer	57	41	12	2	112
	66,30%	41,80%	33,30%	66,70%	50,20%
Hombre	29	57	24	1	111
	33,70%	58,20%	66,70%	33,30%	49,80%
Total	86	98	36	3	223

N, número de pacientes.

Del mismo modo, el análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 90,3$, $p< 0,001$, test exacto de Fisher) entre el nivel de hematocrito y el sexo de los pacientes (Tabla 7.55). Entre los pacientes que no presentan un hematocrito alterado, tan solo un 9,50% (5/84) es mujer.

Tabla 7.55. Comparación del nivel de hematocrito en función del sexo de los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 90,3$, $p< 0,001$) entre el nivel de hematocrito y el sexo de los pacientes. *N*, número de pacientes.

Edad		Hct normal	Hct bajo severo	Hct bajo leve	Total
Mujer	N	8	2	102	112
	%	9,50%	50,00%	75,60%	50,20%
Hombre	N	76	2	33	111
	%	90,50%	50,00%	24,40%	49,80%
Total	N	84	4	135	223

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 5,9$, $p= 0,015$) entre el el TRAP test y el sexo de los pacientes (Tabla 7.56). Entre los pacientes que no presentan alteración del TRAP test, un 40,0% (38/95) son hombres.

Tabla 7.56. Comparación del TRAP test (unidades) en función del sexo de los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 5,9$, $p= 0,015$) entre el TRAP test y el sexo de los pacientes.

Sexo		TRAP normal	TRAP < 94 unidades	Total
Mujer	N	57	59	116
	%	60,00%	43,70%	50,40%
Hombre	N	38	76	114
	%	40,00%	56,30%	49,60%
Total	N	95	135	230

N, número de pacientes.

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 8,3$, $p= 0,004$) entre el ADP test y el sexo de los pacientes (Tabla 7.57). Entre los pacientes que no presentan alteración del ADP test, un 35,6% (26/73) son hombres.

Tabla 7.57. Comparación del TRAP test (unidades) en función del sexo de los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 8,3$, $p= 0,004$) entre el ADP test y el sexo de los pacientes. *N*, número de pacientes.

Sexo		ADP normal	ADP < 53 unidades	Total
Mujer	N	47	69	116
	%	64,40%	43,90%	50,40%
Hombre	N	26	88	114
	%	35,60%	56,10%	49,60%
Total	N	73	157	230

7.3.2. Parámetros clínicos

7.3.2.a. Diabetes Mellitus (DM)

Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff para evaluar diferencias en la distribución de las variables hematimétricas en función de la presencia de DM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontró una asociación significativa entre la presencia de DM y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

7.3.2.b. Hipertensión arterial (HTA)

En la tabla 7.58 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la presencia de HTA. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.58. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función de la presencia de HTA en los pacientes. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin HTA			Con HTA			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Hemoglobina (g/dL)	13,0	112	1,6	12,0	111	1,9	< 0,001
Hematocrito (%)	38,7	112	4,6	35,9	111	5,8	< 0,001
INR	1,1	107	0,3	1,3	110	0,6	0,025
Índice de Quick (%)	89,5	107	19,0	84,7	111	21,6	0,038
ASPI test (unidades)	59,7	117	33,6	49,2	113	35,9	0,013
ADP test (unidades)	46,9	117	23,2	37,7	113	21,0	< 0,001

N, número de pacientes; *SD*, desviación típica; *p*, significación estadística.

Paralelamente, se analiza la relación entre la presencia de HTA y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,2$, $p= 0,004$, test exacto de Fisher) entre el nivel de anemia y la presencia de HTA (Tabla 7.59). Entre los pacientes sin anemia un 37,20% (32/86) presentaron HTA.

Tabla 7.59. Comparación del nivel de anemia y la presencia de Hta en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,2$, $p= 0,004$) entre el nivel de anemia y la presencia de HTA.

HTA	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
No	54	47	10	1	112
	62,80%	48,00%	27,80%	33,30%	50,20%
Sí	32	51	26	2	111
	37,20%	52,00%	72,20%	66,70%	49,80%
Total	86	98	36	3	223

N, número de pacientes.

Del mismo modo, el análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 4,5$, $p= 0,034$) entre el IQ y la presencia de HTA en los pacientes (Tabla 7.60). Entre los pacientes que presentan un IQ alterado, un 67,60% (23/34) presentó HTA.

Tabla 7.60. Comparación del IQ (%) en función de la presencia de Hta en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 4,5$, $p= 0,034$) entre el IQ y la presencia de Hta en los pacientes. N, número de pacientes.

HTA		IQ > 70%	IQ < 70%	Total
No	N	96	11	107
	%	52,20%	32,40%	49,10%
Sí	N	88	23	111
	%	47,80%	67,60%	50,90%
Total	N	184	34	218

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación ligeramente significativa ($X^2= 4,2$, $p= 0,040$) entre el TRAP test y la presencia de HTA en los pacientes (Tabla 7.61). Entre los pacientes que presentan valores alterados de TRAP, el 54,8% son hipertensos.

Tabla 7.61. Comparación del TRAP test (unidades) en función de la presencia de HTA en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 4,2$, $p= 0,040$) entre el ADP test y la presencia de HTA.

HTA		TRAP > 94 unidades	TRAP < 94 unidades	Total
No	N	56	61	117
	%	58,90%	45,20%	50,90%
Sí	N	39	74	113
	%	41,10%	54,80%	49,10%
Total	N	95	135	230

N, número de pacientes.

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación ligeramente significativa ($X^2= 4,9$, $p= 0,026$) entre el ADP test y la presencia de HTA en los pacientes (Tabla 7.62).

Tabla 7.62. Comparación del ADP test (unidades) en función de la presencia de HTA en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 4,9$, $p= 0,026$) entre el ADP test y la presencia de HTA.

HTA		ADP > 53 unidades	ADP < 53 unidades	Total
No	N	45	72	117
	%	61,60%	45,90%	50,90%
Sí	N	28	85	113
	%	38,40%	54,10%	49,10%
Total	N	73	157	230

7.3.2.c. Insuficiencia renal (IR)

En la tabla 7.63 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la presencia de IR. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.63. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función de la presencia de IR en los pacientes. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin IR			Con IR			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Hemoglobina (g/dL)	12,7	172	1,8	11,7	51	1,8	< 0,001
Hematocrito (%)	37,9	172	5,2	35,1	51	5,6	0,001
INR	1,2	166	0,5	1,1	51	0,2	0,025
Índice de Quick (%)	87,5	167	22,1	85,7	51	14,3	0,010
ASPI test (unidades)	58,0	179	34,3	42,5	51	35,4	0,001
ADP test (unidades)	44,1	179	23,4	36,1	51	18,1	0,041

N, número de pacientes; *SD*, desviación típica; *p*, significación estadística.

Paralelamente, se analiza la relación entre la presencia de IR y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,5$, $p= 0,004$, test exacto de Fisher) entre el nivel de anemia y la presencia de IR en los pacientes (Tabla 7.64).

Tabla 7.64. Comparación del nivel de anemia y la presencia de IR en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,5$, $p= 0,004$) entre el nivel de anemia y la presencia de IR.

IR	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
No	76	71	22	3	172
	88,40%	72,40%	61,10%	100,00%	77,10%
Sí	10	27	14	0	51
	11,60%	27,60%	38,90%	0,00%	22,90%
Total	86	98	36	3	223

N, número de pacientes.

Del mismo modo, el análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 11,7$, $p= 0,009$) entre el tipo de alteración del número de leucocitos y la presencia de IR en los pacientes (Tabla 7.65).

Tabla 7.65. Comparación del tipo de alteración del número de leucocitos y la presencia de IR en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,5$, $p= 0,004$) entre el tipo de alteración del número de leucocitos y la presencia de IR. N, número de pacientes.

IR	Número de leucocitos				Total
	Valores normales	Leucocitosis severa	leucocitosis	Leucopenia	
No	123	3	32	9	167
	83,10%	75,00%	60,40%	69,20%	76,60%
Sí	25	1	21	4	51
	16,90%	25,00%	39,60%	30,80%	23,40%
Total	148	4	53	13	218

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación ligeramente significativa ($X^2= 4,2$, $p= 0,041$) entre el TRAP test y la presencia de IR en los pacientes (Tabla 7.66).

Tabla 7.66. Comparación del TRAP test (unidades) en función de la presencia de IR en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 4,2$, $p= 0,041$) entre el TRAP test y la presencia de IR los pacientes. N, número de pacientes.

IR		TRAP > 94 unidades	TRAP < 94 unidades	Total
No	N	58	121	179
	%	86,60%	74,20%	77,80%
Sí	N	9	42	51
	%	13,40%	25,80%	22,20%
Total	N	67	163	230

7.3.2.d. Neoplasia (NEO)

Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff para evaluar diferencias en la distribución de las variables hematométricas en función de la presencia de neoplasia. Solo se encontró una asociación significativa entre la presencia de Neo y la alteración clínica de los valores de plaquetas.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 7,6$, $p= 0,022$) entre la alteración clínica del número de plaquetas y la presencia de Neo en los pacientes (Tabla 7.67).

Tabla 7.67. Comparación de las alteraciones clínicas en el número de plaquetas en base a la presencia de Neo en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 7,6$, $p= 0,022$) entre el número de plaquetas y la presencia de Neo los pacientes.

NEO	Número de plaquetas			Total
	Valores normales	Trombopenia leve	Trombopenia moderada	
No	186	4	7	197
	89,00%	57,10%	100,00%	88,30%
Sí	23	3	0	26
	11,00%	42,90%	0,00%	11,70%
Total	209	7	7	223

N, número de pacientes.

7.3.2.e. Alteraciones cardiovasculares (ACV)

En la tabla 7.68 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la presencia de ACV. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.68. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función de la presencia de ACV en los pacientes. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin ACV			Con ACV			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Hemoglobina (g/dL)	38,3	92	5,0	36,6	131	5,6	0,016
Nº plaquetas	268,4	92	117,0	243,0	131	119,0	0,018
INR	1,1	89	0,3	1,3	128	0,6	< 0,001
Índice de Quick (%)	92,3	89	18,7	83,4	129	21,0	< 0,001
Ratio protrombina	1,1	60	0,2	1,3	67	0,6	< 0,001
TRAP test (unidades)	90,7	92	26,4	78,0	138	31,3	0,002
ASPI test (unidades)	71,7	92	30,5	43,1	138	33,3	< 0,001
ADP test (unidades)	51,7	92	24,1	36,1	138	19,2	< 0,001

N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística.

Paralelamente, se analiza la relación entre la presencia de ACV y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 23,9$, $p< 0,001$, test exacto de Fisher) entre el nivel de anemia y la presencia de ACV en los pacientes (Tabla 7.69).

Tabla 7.69. Comparación del nivel de hemoglobina y la presencia de ACV en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 23,9$, $p< 0,001$) entre el nivel de anemia y la presencia de ACV.

ACV	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
No	52	30	8	2	92
	60,50%	30,60%	22,20%	66,70%	41,30%
Sí	34	68	28	1	131
	39,50%	69,40%	77,80%	33,30%	58,70%
Total	86	98	36	3	223

N, número de pacientes.

Del mismo modo, el análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 21,5$, $p< 0,001$) entre el tipo de alteración del INR y la presencia de ACV en los pacientes (Tabla 7.70).

Tabla 7.70. Comparación de las alteraciones del INR y la presencia de ACV en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 21,5$, $p< 0,001$) entre el tipo de alteración del INR y la presencia de ACV.

ACV		INR normal	INR < 0,80	INR > 1,20	Total
No	N	72	1	16	89
	%	52,90%	20,00%	21,10%	41,00%
Sí	N	64	4	60	128
	%	47,10%	80,00%	78,90%	59,00%
Total	N	136	5	76	217

N, número de pacientes.

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 9,6$, $p= 0,002$) entre el RP y la presencia de ACV en los pacientes (Tabla 7.71).

Tabla 7.71. Comparación del RP en función de la presencia de ACV en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 9,6$, $p= 0,002$) entre el RP y la presencia de ACV en los pacientes. N, número de pacientes.

ACV		RP < 1,2	RP > 1,2	Total
No	N	54	6	60
	%	54,50%	21,40%	47,20%
Sí	N	45	22	67
	%	45,50%	78,60%	52,80%
Total	N	99	28	127

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 13,1$, $p< 0,001$) entre el ASPI y la presencia de ACV en los pacientes (Tabla 7.72).

Tabla 7.72. Comparación del ASPI en función de la presencia de ACV en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,1$, $p< 0,001$) entre el ASPI y la presencia de ACV en los pacientes.

ACV		ASPI > 75	ASPI < 75	Total
No	N	39	53	92
	%	58,20%	32,50%	40,00%
Sí	N	28	110	138
	%	41,80%	67,50%	60,00%
Total	N	67	163	230

N, número de pacientes.

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 8,0$, $p= 0,005$) entre el ADP y la presencia de ACV en los pacientes (Tabla 7.73).

Tabla 7.73. Comparación del ADP en función de la presencia de ACV en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 8,0$, $p= 0,005$) entre el ADP y la presencia de ACV en los pacientes. N, número de pacientes.

ACV		ADP > 53 unidades	ADP < 53 unidades	Total
No	N	39	53	92
	%	53,40%	33,80%	40,00%
Sí	N	34	104	138
	%	46,60%	66,20%	60,00%
Total	N	73	157	230

7.3.3. Complicaciones hemorrágicas

En la tabla 7.74 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la presencia de complicaciones hemorrágicas. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.74. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función de la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin complicaciones hemorrágicas			Con complicaciones hemorrágicas			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Nº plaquetas	265,5	201	95,6	225,6	22	246,3	< 0,001
VPM	8,4	199	1,0	9,4	22	1,5	0,004
INR	1,2	195	0,5	1,3	22	0,4	0,009
Índice de Quick	88,1	196	19,8	78,0	22	24,7	0,013
ASPI test (unidades)	56,3	208	34,0	38,6	22	41,2	0,006

N, número de pacientes; *SD*, desviación típica; *p*, significación estadística.

Paralelamente, se analiza la relación entre las complicaciones hemorrágicas y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2 = 50,6$, $p < 0,001$) entre las alteraciones en el número de plaquetas y el antecedente de complicaciones hemorrágicas en los pacientes (Tabla 7.75)

Tabla 7.75. Comparación de las alteraciones en el número de plaquetas en función de los antecedentes de complicaciones hemorrágicas en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una asociación significativa ($X^2= 50,6$, $p < 0,001$) entre las alteraciones en el número de plaquetas y los antecedentes de complicaciones hemorrágicas en los pacientes.

Complicaciones hemorrágicas	Número de plaquetas			Total
	Valores normales	Trombopenia leve	Trombopenia moderada	
No	196	2	3	201
	93,80%	28,60%	42,90%	90,10%
Sí	13	5	4	22
	6,20%	71,40%	57,10%	9,90%
Total	209	7	7	223

N, número de pacientes.

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 7,1$, $p= 0,008$) entre las alteraciones del VPM y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes (Tabla 7.76).

Tabla 7.76. Comparación del VPM en función de la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 7,1$, $p= 0,008$) entre el VPM y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes. *N*, número de pacientes.

Complicaciones hemorrágicas		VPM > 9 fl	VPM < 9 fl	Total
No	N	47	152	199
	%	81,00%	93,30%	90,00%
Sí	N	11	11	22
	%	19,00%	6,70%	100,00%
Total	N	58	163	221

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 4,9$, $p= 0,027$) entre las alteraciones del IQ (%) y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes (Tabla 7.77).

Tabla 7.77. Comparación del IQ en función de la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 4,9$, $p= 0,027$) entre el IQ y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes.

Complicaciones hemorrágicas		IQ > 70%	IQ < 70%	Total
No	N	169	27	196
	%	91,80%	79,40%	89,90%
Sí	N	15	7	22
	%	8,20%	20,60%	10,10%
Total	N	184	34	218

N, número de pacientes.

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 13,1$ $p= 0,001$) entre las alteraciones del INR y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes (Tabla 7.78).

Tabla 7.78. Comparación del INR en función de la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,1$, $p= 0,001$) entre el INR y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes.

Complicaciones hemorrágicas		INR normal	INR < 0,80	INR > 1,20	Total
No	N	130	4	61	195
	%	95,60%	80,00%	80,30%	89,90%
Sí	N	6	1	15	22
	%	4,40%	20,00%	19,70%	10,10%
Total	N	136	5	76	217

N, número de pacientes.

Del mismo modo, el análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 21,5$, $p < 0,001$) entre el tipo de alteración del RC y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes (Tabla 7.79).

Tabla 7.79. Comparación del tipo de alteración del RC y la presencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 21,5$, $p< 0,001$) entre el tipo de alteración del RC y la presencia de complicaciones hemorrágicas. N, número de pacientes.

Complicaciones hemorrágicas		Valores RC normales	RC < 0,80	RC > 1,20	Total
No	N	115	10	13	138
	%	94,30%	83,30%	76,50%	91,40%
Sí	N	7	2	4	13
	%	5,70%	16,70%	23,50%	8,60%
Total	N	122	12	17	151

7.3.4. Complicaciones tromboembólicas

Se analiza la presencia de diferencias en la distribución de las variables hematimétricas en función de la presencia de complicaciones tromboembólicas. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . No se han identificado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables. Probablemente es debido al pequeño número de pacientes con estas complicaciones (N= 7).

7.3.5. Parámetros terapéuticos

7.3.5.a. Ácido acetil-salicílico (AAS)

En la tabla 7.80 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la utilización terapéutica de AAS. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . Las

variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.80. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función de la utilización de AAS en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin AAS			Con AAS			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Nº plaquetas	262,49	142	109,829	237,6	81	131,802	0,031
TRAP test (unidades)	87,19	146	27,266	75,98	84	33,297	< 0,00
ASPI test unidades)	72,58	146	27,759	23,24	84	21,923	< 0,001
ADP test (unidades)	48,42	146	21,931	31,74	84	19,654	< 0,001

Paralelamente, se analiza la relación entre la utilización de AAS y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 17,3$, $p= 0,001$) entre el nivel de anemia y la utilización de AAS en los pacientes (Tabla 7.81).

Tabla 7.81. Comparación del nivel de hematocrito y la utilización de AAS en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 17,3$, $p= 0,001$) entre el nivel de anemia y la utilización de AAS. N, número de pacientes.

Utilización de AAS	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
No	68	51	20	3	68
	79,10%	52,00%	55,60%	100,00%	79,10%
Sí	18	47	16	0	18
	20,90%	48,00%	44,40%	0,00%	20,90%
Total	86	98	36	3	86

El análisis de chi-cuadrado muestra una asociación ligeramente significativa ($X^2= 6,3$, $p= 0,042$) entre el nivel de hematocrito y la utilización de AAS en los pacientes (Tabla 7.82).

Tabla 7.82. Comparación del nivel de hematocrito y la utilización de AAS en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 6,3$, $p= 0,042$) entre el nivel de hematocrito y la utilización de AAS. N, número de pacientes.

Utilización de AAS		Hct normal	Hct bajo severo	Hct bajo leve	Total
No	N	46	4	92	142
	%	54,80%	100,00%	68,10%	63,70%
Sí	N	38	0	43	81
	%	45,20%	0,00%	31,90%	36,30%
Total	N	84	4	135	223

El análisis de chi-cuadrado muestra una asociación significativa ($X^2= 7,8$, $p= 0,020$) entre la alteración en el número de plaquetas y la utilización de AAS en los pacientes (Tabla 7.82).

Tabla 7.82. Comparación de las alteraciones en el número de plaquetas y la utilización de AAS en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 7,8$, $p= 0,020$) entre alteración del número de plaquetas y la utilización de AAS. N, número de pacientes.

Utilización de AAS	Número de plaquetas			Total
	Valores normales	Trombopenia leve	Trombopenia moderada	
No	137	4	1	142
	65,60%	57,10%	14,30%	63,70%
Sí	72	3	6	81
	34,40%	42,90%	85,70%	36,30%
Total	209	7	7	223

El análisis de chi-cuadrado muestra una asociación significativa ($X^2=6,5$, $p= 0,039$) entre el nivel de ratio de cefalina (RC) y la utilización de AAS en los pacientes (Tabla 7.83).

Tabla 7.83. Comparación del nivel de RC y la utilización de AAS en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 6,5$, $p= 0,039$) entre el RC y la utilización de AAS. N, número de pacientes.

Utilización de AAS		Valores RC normales	RC < 0,80	RC > 1,20	Total
No	N	85	4	11	100
	%	69,70%	33,30%	64,70%	66,20%
Sí	N	37	8	6	51
	%	30,30%	66,70%	35,30%	33,80%
Total	N	122	12	17	151

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 34,4$, $p< 0,001$) entre el nivel de ASPI y la utilización de AAS en los pacientes (Tabla 7.84).

Tabla 7.84. Comparación del nivel de ASPI en función de la utilización de AAS en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 34,4$, $p< 0,001$) entre el nivel de ASPI y la utilización de AAS en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de AAS		ASPI > 75	ASPI < 75	Total
No	N	62	84	146
	%	92,50%	51,50%	63,50%
Sí	N	5	79	84
	%	7,50%	48,50%	36,50%
Total	N	67	163	230

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 11,8$, $p= 0,001$) entre el nivel de ADP y la utilización de AAS en los pacientes (Tabla 7.85).

Tabla 7.85. Comparación del nivel de ADP en función de la utilización de AAS en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 11,8$, $p= 0,001$) entre el nivel de ADP y la utilización de AAS en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de AAS		ADP > 53 unidades	ADP < 53 unidades	Total
No	N	58	88	146
	%	79,50%	56,10%	63,50%
Sí	N	15	69	84
	%	20,50%	43,90%	36,50%
Total	N	73	157	230

7.3.5.b. Clopidogrel

En la tabla 7.86 se muestran los resultados las variables hematómicas en función de la utilización terapéutica de Clopidogrel. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff. Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.86. Comparación de los valores medios de las variables hematómicas recogidas en la presente memoria, en función de la utilización de Clopidogrel en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematómica	Sin Clopidogrel			Con Clopidogrel			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
TRAP test (unidades)	86,56	179	29,248	70,94	51	29,86	< 0,001
ASPI (unidades)	61,09	179	34,132	31,63	51	28,15	< 0,001
ADP test unidades)	48,92	179	20,819	19,2	51	9,404	< 0,001

Paralelamente, se analiza la relación entre la utilización de Clopidogrel y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 14,1$, $p= 0,003$) entre el nivel de anemia y la utilización de Clopidogrel en los pacientes (Tabla 7.87).

Tabla 7.87. Comparación del nivel de anemia y la utilización de clopidogrel en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 14,1$, $p= 0,003$) entre el nivel de anemia y la utilización de Clopidogrel. N, número de pacientes.

Utilización de Clopidogrel	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
No	78	67	26	2	173
	90,70%	68,40%	72,20%	66,70%	77,60%
Sí	8	31	10	1	50
	9,30%	31,60%	27,80%	33,30%	22,40%
Total	86	98	36	3	223

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 5,5$, $p= 0,012$, test exacto de Fisher) entre el nivel de RP y la utilización de Clopidogrel en los pacientes (Tabla 7.88).

Tabla 7.88. Comparación del nivel de RC en función de la utilización de clopidogrel en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 5,5$, $p< 0,012$), test exacto de Fisher entre el RP y la utilización de Clopidogrel en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de Clopidogrel		Valores RP normales	RP > 1,20	Total
No	N	76	27	103
	%	76,80%	96,40%	81,10%
Sí	N	23	1	24
	%	23,20%	3,60%	18,90%
Total	N	99	28	127

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 5,2$, $p= 0,023$) entre el nivel de TRAP test y la utilización de clopidogrel en los pacientes (Tabla 7.89).

Tabla 7.89. Comparación del TRAP test en función de la utilización de clopidogrel en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 5,2,4$, $p= 0,023$) entre el TRAP y la utilización de clopidogrel en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de Clopidogrel		TRAP normal	TRAP < 94 unidades	Total
No	N	81	98	179
	%	85,30%	72,60%	77,80%
Sí	N	14	37	51
	%	14,70%	27,40%	22,20%
Total	N	95	135	230

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 9,6$, $p= 0,022$) entre los niveles de ASPI y la utilización de clopidogrel en los pacientes (Tabla 7.90).

Tabla 7.90. Comparación del nivel de ASPI en función de la utilización de clopidogrel en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 9,6$, $p= 0,022$) entre el ASPI y la utilización de clopidogrel en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de Clopidogrel		ASPI > 75	ASPI < 75	Total
No	N	61	118	179
	%	91,00%	72,40%	77,80%
Sí	N	6	45	51
	%	9,00%	27,60%	22,20%
Total	N	67	163	230

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 26,8$, $p< 0,001$) entre el nivel de ADP y la utilización de clopidogrel en los pacientes (Tabla 7.91).

Tabla 7.91. Comparación del nivel de ADP en función de la utilización de clopidogrel en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 26,8$, $p< 0,001$) entre el ADP y la utilización de clopidogrel en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de Clopidogrel		ADP > 53 unidades	ADP < 53 unidades	Total
No	N	72	107	179
	%	98,60%	68,20%	77,80%
Sí	N	1	50	51
	%	1,40%	31,80%	22,20%
Total	N	73	157	230

7.3.5.c. Tratamiento antiagregante oral (AAO)

En la tabla 7.92 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la utilización terapéutica de AAO. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff . Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.92. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función de la utilización de AAO en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin tratamiento AAO			Con tratamiento AAO			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Nº plaquetas	264,66	126	108,418	238,9	97	129,777	0,012
RP	1,2	81	0,563	1,12	46	0,187	0,033
TRAP test (unidades)	88,1	130	27,204	76,59	100	32,345	0,010
ASPI test unidades)	73,18	130	28,403	30,36	100	27,297	< 0,001
ADP test (unidades)	51,77	130	20,699	30,06	100	18,732	< 0,001

Paralelamente, se analiza la relación entre la utilización de AAO y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2 = 27,6$, $p < 0,001$) entre el nivel de anemia y la utilización de AAO en los pacientes (Tabla 7.93).

Tabla 7.93. Comparación del nivel de anemia y la utilización de AAS en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2 = 27,6$, $p < 0,001$) entre el nivel de anemia y la utilización de AAO. N, número de pacientes.

Utilización de AAO	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
No	67	44	13	2	126
	77,90%	44,90%	36,10%	66,70%	56,50%
Sí	19	54	23	1	97
	22,10%	55,10%	63,90%	33,30%	43,50%
Total	86	98	36	3	223

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 28,2$, $p< 0,001$, test exacto de Fisher) entre el test ASPI y la utilización de AAO en los pacientes (Tabla 7.94).

Tabla 7.94. Comparación del nivel de ASPI en función de la utilización de AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 28,2$, $p< 0,001$) entre el ASPI y la utilización de AAO en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de AAO		ASPI > 75	ASPI < 75	Total
No	N	56	74	130
	%	83,60%	45,40%	56,50%
Sí	N	11	89	100
	%	16,40%	54,60%	43,50%
Total	N	67	163	230

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 22,9$, $p< 0,001$) entre el nivel de ADP y la utilización de AAO en los pacientes (Tabla 7.95).

Tabla 7.95. Comparación del nivel de ADP en función de la utilización de AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 22,9$, $p< 0,001$) entre el ADP y la utilización de AAO en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de AAO		ADP > 53 unidades	ADP < 53 unidades	Total
No	N	58	72	130
	%	79,50%	45,90%	56,50%
Sí	N	15	85	100
	%	20,50%	54,20%	43,50%
Total	N	73	157	230

7.3.5.d. Tipo de tratamiento antiagregante oral

En la tabla 7.96 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función del tipo de tratamiento de AAO. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff.

En relación al TRAP test, se evidencian diferencias significativas entre la biterapia y el no-tratamiento ($p= 0,001$); pero no entre mono y biterapia o no tratamiento. En relación al ASPI test y el ADP test, se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre todas las alternativas terapéuticas. Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.96 Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función del tipo de tratamiento AAO en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Prueba hematimétrica	Tratamiento AAO	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
TRAP test (unidades)	No	130	88,1	27,2	83,4	92,8
	Monoterapia	65	81,8	32,4	73,8	89,8
	Biterapia	35	66,9	30,4	56,5	77,3
ASPI test (unidades)	No	130	73,2	28,4	68,3	78,1
	Monoterapia	65	38,6	30,4	31,0	46,1
	Biterapia	35	15,1	7,6	12,5	17,7
ADP test (unidades)	No	130	51,8	20,7	48,2	55,4
	Monoterapia	65	36,4	19,4	31,6	41,2
	Biterapia	35	18,3	9,6	15,0	21,6

Paralelamente, se analiza la relación entre el tipo de tratamiento AAO y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 37,9$, $p< 0,001$) entre el nivel de anemia y el tipo de tratamiento AAO en los pacientes (Tabla 7.97).

Tabla 7.97. Comparación del nivel de anemia y el tipo de tratamiento AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 37,9$, $p< 0,001$) entre el nivel de anemia y el tipo de tratamiento AAO. N, número de pacientes.

Tipo de tratamiento AAO	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
Sin tratamiento AAO	67	44	13	2	126
	53,20%	34,90%	10,30%	1,60%	100,00%
Monoterapia	12	30	20	1	63
	19,00%	47,60%	31,70%	1,60%	100,00%
Biterapia	7	24	3	0	34
	20,60%	70,60%	8,80%	0,00%	100,00%
Total	86	98	36	3	223

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 28,2$, $p< 0,001$, test exacto de Fisher) entre el nivel del test ASPI y la utilización de AAO en los pacientes (Tabla 7.98).

Tabla 7.98. Comparación del nivel de ASPI en función de la utilización de AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 28,2$, $p< 0,001$) entre el ASPI y la utilización de AAO en los pacientes. N, número de pacientes.

Tipo de tratamiento AAO		ASPI > 75	ASPI < 75	Total
Sin tratamiento AAO	N	56	74	130
	%	43,10%	56,90%	100,00%
Monoterapia	N	11	54	65
	%	16,90%	83,10%	100,00%
Biterapia	N	0	35	35
	%	0,00%	100,00%	100,00%
Total	N	67	163	230

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 26,5$, $p< 0,001$) entre el nivel de ADP y el tipo de tratamiento AAO en los pacientes (Tabla 7.99).

Tabla 7.99. Comparación del nivel de ADP en función del tipo de tratamiento AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 26,5$, $p< 0,001$) entre el ADP y el tipo de tratamiento AAO en los pacientes. N, número de pacientes.

Tipo de tratamiento AAO		ADP > 53	ASPI < 53	Total
Sin tratamiento AAO	N	58	72	130
	%	44,60%	55,40%	100,00%
Monoterapia	N	14	51	65
	%	21,50%	78,50%	100,00%
Biterapia	N	1	34	35
	%	2,90%	97,10%	100,00%
Total	N	73	157	230

7.3.5.e. Tipo de medicamento antiagregante oral

En la tabla 7.100 se muestran los resultados las variables hematométricas en función del tipo de medicamento AAO. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff.

En relación al TRAP test, se evidencias significativas entre la biterapia AAS+clopidogrel y el no-tratamiento ($p= 0,003$); pero no entre el resto de alternativas. En relación al ASPI test, se evidencias significativas entre la biterapia AAS+clopidogrel y el no-tratamiento ($p< 0,001$), también entre la monoterapia con AAS y el no-tratamiento ($p< 0,001$) y entre el tratamiento con AAS y clopidogrel ($p< 0,001$); pero no entre el resto de alternativas. En el caso del ADP test, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con clopidogrel y el tratamiento combinado clopidogrel+AAS, pero si en todo el resto de alternativas de comparación. Las variables no incluidas en la tabla no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7.100. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función del tipo de medicamento AAO en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Prueba hematimétrica	Tratamiento AAO	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
TRAP test (unidades)	Sin tratamiento	130	88,1	27,2	83,4	92,8
	AAS	49	82,5	34,1	72,7	92,3
	Clopidogrel	16	79,8	27,5	65,2	94,5
	AAS + Clopidogrel	35	66,9	30,4	56,5	77,3
ASPI test (unidades)	Sin tratamiento	130	73,2	28,4	68,3	78,1
	AAS	49	29,0	26,6	21,4	36,7
	Clopidogrel	16	67,8	2,0	56,0	79,5
	AAS + Clopidogrel	35	15,1	7,6	12,5	17,7
ADP test (unidades)	Sin tratamiento	130	51,8	20,7	48,2	55,4
	AAS	49	41,4	19,4	35,8	46,9
	Clopidogrel	16	21,3	8,9	16,5	26,0
	AAS + Clopidogrel	35	18,3	9,6	15,0	21,6
Hemoglobina (g/dl)	Sin tratamiento	126	12,6	1,6798	12,5	12,9
	AAS	47	12,4	2,0	11,9	13,0
	Clopidogrel	16	11,1	2,2	10,0	12,3
	AAS + Clopidogrel	34	12,6	1,7	12,0	13,2
Hematocrito (%)	Sin tratamiento	126	37,8	5,0	37,0	38,7
	AAS	47	37,1	5,7	35,4	38,7
	Clopidogrel	16	33,3	6,8	29,6	36,9
	AAS + Clopidogrel	34	37,6	5,4	35,7	39,5

Paralelamente, se analiza la relación entre el tipo de medicamento AAO y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 44,2$, $p< 0,001$) entre el nivel de anemia y el tipo de medicamento AAO en los pacientes (Tabla 7.101).

Tabla 102. Comparación del nivel de anemia y el tipo de medicamento AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 44,2$, $p< 0,001$) entre el nivel de anemia y el tipo de medicamento AAO. N, número de pacientes.

Tipo de medicamento AAO	Tipo de anemia				Total
	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa	
Sin tratamiento AAO	67	44	13	2	126
	53,20%	34,90%	10,30%	1,60%	100,00%
AAS	11	23	13	0	47
	23,40%	48,90%	27,70%	0,00%	100,00%
Clopidogrel	1	7	7	1	16
	6,30%	43,80%	43,80%	6,30%	100,00%
AAS + Clopidogrel	7	24	3	0	34
	20,60%	70,60%	8,80%	0,00%	100,00%
Total	86	98	36	3	223

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 16,9$, $p= 0,010$) entre la alteración del hematocrito y el tipo de medicamento AAO en los pacientes (Tabla 7.102).

Tabla 7.102. Comparación del nivel de hematocrito y el tipo de medicamento AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 16,9$, $p0 0,010$) entre el nivel de anemia y el tipo de medicamento AAO. N, número de pacientes.

Tipo de medicamento AAO	Alteración del hematocrito			Total
	Hct normal	Hct bajo severo	Hct bajo leve	
Sin tratamiento AAO	41	2	83	126
	32,50%	1,60%	65,90%	100,00%
AAS	20	0	27	47
	42,60%	0,00%	57,40%	100,00%
Clopidogrel	5	2	9	16
	31,30%	12,50%	56,30%	100,00%
AAS + Clopidogrel	18	0	16	34
	52,90%	0,00%	47,10%	100,00%
Total	84	4	135	223

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 9,4$, $p= 0,024$) entre la alteración del RP y el tipo de medicamento AAO en los pacientes (Tabla 7.102).

Tabla 7.102. Comparación del nivel de RP y el tipo de medicamento AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 9,4$, $p0 0,024$) entre el nivel de RP y el tipo de medicamento AAO. N, número de pacientes.

Tipo de medicamento AAO	Alteración del RP		Total
	Valores normales de RP	RP > 1,20	
Sin tratamiento AAO	63	18	81
	77,80%	22,20%	100,00%
AAS	13	9	22
	59,10%	40,90%	100,00%
Clopidogrel	8	1	9
	88,90%	11,10%	100,00%
AAS + Clopidogrel	15	0	15
	100,00%	0,00%	100,00%
Total	99	28	127

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 35,7$, $p < 0,001$, test exacto de Fisher) entre los niveles del test ASPI y el tipo de medicamento AAO en los pacientes (Tabla 7.103).

Tabla 7.103. Comparación del nivel de ASPI y el tipo de medicamento AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 35,7$, $p < 0,001$) entre el nivel de ASPI y el tipo de medicamento AAO. N, número de pacientes.

Tipo de medicamento AAO	Alteración del test ASPI		Total
	ASPI > 75 unidades	ASPI < 75 unidades	
Sin tratamiento AAO	56	74	130
	43,10%	56,90%	100,00%
AAS	5	44	49
	10,20%	89,90%	100,00%
Clopidogrel	6	10	16
	37,50%	62,50%	100,00%
AAS + Clopidogrel	0	35	35
	0,00%	100,00%	100,00%
Total	67	163	230

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 31,1$, $p < 0,001$) entre los niveles del test ADP y el tipo de medicamento AAO en los pacientes (Tabla 7.104).

Tabla 7.104. Comparación del ADP en función del tipo de tratamiento AAO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 31,1$, $p< 0,001$) entre el nivel de ADP y el tipo de tratamiento AAO en los pacientes. N, número de pacientes.

Tipo de medicamento AAO	Alteración del test ADP		Total
	ADP > 53 unidades	ADP < 53 unidades	
Sin tratamiento AAO	58	72	130
	44,60%	55,40%	100,00%
AAS	14	35	49
	28,60%	71,40%	100,00%
Clopidogrel	0	16	16
	0,00%	100,00%	100,00%
AAS + Clopidogrel	1	34	35
	2,90%	97,10%	100,00%
Total	73	157	230

7.3.5.f. Tratamiento anticoagulante oral (ACO)

En la tabla 7.105 se muestran los resultados de las variables hematimétricas en función de la utilización de medicamentos ACO. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff.

Tabla 7.105. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función del tratamiento ACO en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin ACO			Con ACO			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Nº plaquetas	251,7	188	114,2	263,0	35	141,2	0,012
RP	1,1	106	0,2	1,6	21	1,0	0,033
TRAP test (unidades)	82,7	191	29,1	85,0	39	34,7	0,010
ASPI test unidades)	52,1	191	34,4	66,4	39	36,4	< 0,001
ADP test (unidades)	41,2	191	22,0	48,0	39	24,6	< 0,001

Paralelamente, se analiza la relación entre la utilización de ACO y la alteración clínica de los valores hematimétricos.

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2 = 40,7$, $p < 0,001$, test exacto de Fisher) entre el índice de Quick (%) y la utilización de ACO en los pacientes (Tabla 7.106).

Tabla 7.106. Comparación del nivel de índice de Quick (IQ, %) y la utilización de medicamentos ACO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 40,7$, $p< 0,001$) entre el nivel de IQ (%) y la utilización de medicamentos ACO. N, número de pacientes.

Tratamiento ACO	Índice de Quick		
	IQ > 70%	IQ < 70%	Total
No	167	16	183
	91,30%	8,70%	100,00%
Sí	17	18	35
	48,60%	51,40%	100,00%
Total	184	34	218

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 32,7$ $p< 0,001$) entre las alteraciones del INR y la utilización de ACO en los pacientes (Tabla 7.107).

Tabla 7.107. Comparación del INR en función de la utilización de ACO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 32,7$, $p< 0,001$) entre el INR y la utilización de ACO en los pacientes. N, número de pacientes.

Tratamiento ACO	INR normal	Alteración INR		Total
		INR < 0,80	INR > 1,20	
No	130	4	61	195
	95,60%	80,00%	80,30%	89,90%
Sí	6	1	15	22
	4,40%	20,00%	19,70%	10,10%
Total	136	5	76	217

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 13,5$, $p< 0,001$) entre el nivel de RP y la utilización de ACO en los pacientes (Tabla 7.108).

Tabla 7.108. Comparación del nivel de RP en función de la utilización de ACO en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 13,5$, $p < 0,001$) entre el RP y la utilización de ACO en los pacientes. N, número de pacientes.

Tratamiento ACO	Alteración RP		
	Valores normales RP	RP > 1,20	Total
No	89	17	106
	84,00%	16,00%	100,00%
Sí	10	11	21
	47,60%	52,40%	100,00%
Total	99	28	127

7.3.5.g. Tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM)

En la tabla 7.109 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la utilización de HBPM. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff.

Tabla 7.109. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función del tratamiento con HBPM en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin HBPM			Con HBPM			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Hemoglobina (g/dl)	12,644	174	1,7958	22,916	49	1,8011	0,006
Hematocrito (%)	37,756	174	5,3589	35,665	49	5,4673	0,017
ADP test (unidades)	40,38	181	22,36	49,53	49	22,091	0,009

Paralelamente, se analiza la relación entre la utilización de HBPM y la alteración clínica de los valores hematimétricos. No se evidencia asociación estadísticamente significativa entre la utilización de HBPM y la alteración clínica de las variables hematimétricas.

7.3.5.h. Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

En la tabla 7.110 se muestran los resultados las variables hematimétricas en función de la utilización de AINE. Se utilizaron técnicas de análisis estadístico paramétricas o no-paramétricas en función del ajuste a la distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnoff.

Tabla 7.110. Comparación de los valores medios de las variables hematimétricas recogidas en la presente memoria, en función del tratamiento con AINE en los pacientes. N, número de pacientes; SD, desviación típica; p, significación estadística. Se han utilizado la U de Mann-Whitney o el análisis de la T de Student para datos independientes, en función del ajuste de los datos a la distribución normal en el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Variable hematimétrica	Sin AINE			Con AINE			p
	Media	N	SD	Media	N	SD	
Leucocitos 8N X 10 ⁹ /l)	8,6	137	5,0	9,8	81	3,8	0,003
VPM (fl)	8,4	139	1,1	8,6	82	0,9	0,027
RC	1,0	107	0,2	0,9	44	0,1	< 0,001
TRAP test (unidades)	87,6	144	28,5	75,6	86	31,2	0,004
ASPI test (unidades)	61,1	144	33,4	43,6	86	35,3	< 0,001
ADP test (unidades)	45,1	144	22,8	37,7	86	21,7	0,006

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 14,6$, $p= 0,002$) entre el nivel de leucocitos y la utilización de AINE en los pacientes (Tabla 7.111).

Tabla 7.111. Comparación del nivel de leucocitos y la utilización de AINE en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 14,6$, $p= 0,002$) entre el nivel de leucocitos y la utilización de AINE. N, número de pacientes.

Utilización de AINE	Nivel de leucocitos				Total
	Valores normales	Leucocitosis severa	Leucocitosis	leucopenia	
No	103	2	22	10	137
	75,20%	1,50%	16,10%	7,30%	100,00%
Sí	45	2	31	3	81
	55,60%	2,50%	38,30%	3,70%	100,00%
Total	148	4	53	13	218

El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 8,9$ $p= 0,011$) entre las alteraciones del RC y la utilización de AINE en los pacientes (Tabla 7.112).

Tabla 7.112. Comparación de las alteraciones de RC en función de la utilización de AINE en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 8,9$, $p= 0,011$) entre el nivel de RC y la utilización de AINE en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de AINE	Nivel de RC			Total
	Valores RC normales	RC < 80	RC > 1,20	
No	90	4	13	107
	84,10%	3,70%	12,10%	100,00%
Sí	32	8	4	44
	72,70%	18,20%	9,10%	100,00%
Total	122	12	17	151

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 11,0$, $p= 0,001$) entre los niveles del test ASPI y la utilización de AINE en los pacientes (Tabla 7.113).

Tabla 7.113. Comparación de los niveles de ASPI test en función de la utilización de AINE en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 11,0$, $p= 0,001$) entre las alteraciones de ASPI test y la utilización de AINE en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de AINE	Alteración de ASPI test		Total
	ASPI > 75 unidades	ASPI < 75 unidades	
No	53	91	144
	36,80%	63,20%	100,00%
Sí	14	72	86
	16,30%	83,70%	100,00%
Total	67	163	230

El análisis de chi-cuadrado también muestra una correlación significativa ($X^2= 7,4$, $p= 0,006$) entre la alteración del ADP test y la utilización de AINE en los pacientes (Tabla 7.114).

Tabla 7.114. Comparación de los niveles ADP test en función de la utilización de AINE en los pacientes. El análisis de chi-cuadrado muestra una correlación significativa ($X^2= 7,4$, $p= 0,006$) entre las alteraciones de ADP test y la utilización de AINE en los pacientes. N, número de pacientes.

Utilización de AINE	Alteración de ADP test		Total
	ADP > 53 unidades	ADP < 53 unidades	
No	55	89	144
	38,20%	61,80%	100,00%
Sí	18	68	86
	20,90%	79,10%	100,00%
Total	73	157	230

7.4. Evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado en pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y/o tratamiento antiagregante oral

En el presente estudio se han identificado 22 pacientes (9,5%) sometidos a intervenciones odontoestomatológicas, con complicaciones hemorrágicas perioperatorias. En 17 casos (7,3%), se trató de una hemorragia leve; en 4 casos (1,7%), de una hemorragia moderada; y, en un caso (0,4%), de una hemorragia grave. La aparición de una complicación hemorrágica no presenta asociación con la complejidad del procedimiento odontoestomatológico ($X^2 = 0,5$, $p = 0,485$).

En la tabla 7.115 se recogen los resultados del análisis de regresión logística que evalúa el riesgo de presentación de una complicación hemorrágica perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía oral. La técnica “hacia delante” (forward), utilizada en el programa estadístico SPSS, ha seleccionado como significativas la edad del paciente superior a 80 años, la utilización de antiagregantes orales (AAO), la utilización de anticoagulantes orales (ACO) y la trombopenia como recuento de plaquetas inferior a $130 \times 10^9/l$. El modelo de regresión logística incluye también a la constante. El resto de variables biométricas, clínicas y terapéuticas, no ha resultado estadísticamente significativo en este modelo global.

Tabla 7.115. Resultados del análisis de regresión logística que evalúa el riesgo de presentación de una complicación hemorrágica perioperatoria en pacientes intervenido de cirugía odontoestomatológica. La técnica “hacia delante” (forward), utilizada en el programa estadístico SPSS, ha seleccionado como significativas la edad del paciente superior a 80 años, la utilización de antiagregantes orales (AAO), la utilización de anticoagulantes orales (ACO) y la trombopenia. El modelo de regresión logística incluye también a la constante. B, coeficiente de la variable en la regresión logística; ES, error estándar de B; gl: grados de libertad; p, significación; OR, odds ratio; LI_IC95%, límite inferior del intervalo de confianza al 95%; LS_IC95%, límite superior del intervalo de confianza al 95%;

Variables en la ecuación	B	ES	Wald	Gl	P	OR= Exp(B)	OR	
							LI_IC95%	LS_IC95%
Trombopenia	3,339	0,71	22,087	1	0,001	28,2	7,0	113,5
Mayor de 80 años	1,625	0,658	6,091	1	0,014	5,1	1,4	18,5
Tratamiento AAO	1,816	0,672	7,315	1	0,007	6,2	1,7	22,9
Tratamiento ACO	1,181	0,573	4,247	1	0,039	3,3	1,1	10,0
Constante	-4,548	0,656	48,066	1	0,001			

En la tabla 7.116 se recogen los resultados de la evaluación estadística de este modelo de regresión logística. Se ha utilizado en la evaluación el estadístico de Hosmer-Lemeshow; este estadístico indicaría un pobre ajuste si el valor de significación (p) es menor que 0,05. En el modelo que se presenta, el valor es claramente superior.

Tabla 7.116. Resultados de la evaluación estadística del modelo de regresión logística, evaluada mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow; este estadístico indicaría un pobre ajuste si el valor de significación es menor que 0,05. En el modelo que se presenta, el valor es claramente superior. Gl, grados de libertad; p, significación

Chi cuadrado	Gl	P
4,798	4	0,309

El modelo permite clasificar casi el 91,5% de los pacientes en función de la presencia de complicaciones hemorrágicas (tabla 7.117).

Tabla 7.117. Tabla de clasificación de resultados, en la que se comparan los resultados obtenidos en el modelo de regresión logística con los resultados experimentales.

Resultados observados	Resultados pronosticados		Porcentaje correcto
	Sin hemorragia	Con hemorragia	
Sin hemorragia	194	7	96,5
Con hemorragia	12	10	45,5
Porcentaje global			91,5

La ecuación 2 presenta el modelo final de la regresión logística binaria para el riesgo de sangrado periquirúrgico en pacientes sometidos a cirugía odontoestomatológica.

Ec. 2 $P_{(\text{complicación hemorrágica})}$

$$= \frac{1}{1 + e^{-(4,548 + 3,939 \cdot \text{TPN} + 1,625 \cdot \text{M80} + 1,816 \cdot \text{AAO} + 1,181 \cdot \text{ACO})}}$$

Donde TPN representa la presencia (TPN=1) o ausencia (TPN=0) de trombocitopenia; M80, representa la edad mayor (M80=1) o menor de 80 años (M80=0); AAO, representa la utilización (AAO=1) o no de antiagregantes plaquetarios (AAO=0) de trombocitopenia; ACO, representa la utilización (ACO=1) o no de anticoagulantes orales (ACO=0).

En la tabla 118 se recoge el cálculo de la probabilidad de complicación hemorrágica periquirúrgica, en función de la presencia de los factores de riesgo incluidos en el modelo presentado en la ecuación 2.

Tabla 7.118. cálculo de la probabilidad de complicación hemorrágica periquirúrgica, en función de la presencia de los factores de riesgo incluidos en el modelo.

Trombopenia	Mayor de 80 años	Tratamiento AAO	Tratamiento ACO	P (Hemorragia)
No	No	No	No	0,01
No	No	No	Si	0,03
No	Si	No	No	0,05
No	No	Si	No	0,06
No	Si	No	Si	0,15
No	No	Si	Si	0,17
Si	No	No	No	0,23
No	Si	Si	No	0,25
Si	No	No	Si	0,49
No	Si	Si	Si	0,52
Si	Si	No	No	0,60
Si	No	Si	No	0,65
Si	Si	No	Si	0,83
Si	No	Si	Si	0,86
Si	Si	Si	No	0,90
Si	Si	Si	Si	0,97

VIII. DISCUSIÓN

El objetivo fundamental de este estudio ha sido establecer un modelo de evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado en pacientes odontoestomatológico de edad avanzada y en tratamiento AAO. La hipótesis de inicio manejada era la existencia de una correlación entre los resultados de determinadas pruebas hematológicas y el riesgo de sangrado odontológico. Para abordarlos se diseñó un algoritmo de estudio en el que se analizaron diferentes parámetros biológicos y se utilizó como metodología de análisis del funcionamiento plaquetar el Multiplate® System Analyzer. Los resultados no solamente evidencian la eficiencia de la metodología utilizada ratificando la hipótesis planteada, sino que también nos aportan la información necesaria para dar respuesta a los objetivos secundarios planteados.

A continuación se analizan los resultados obtenidos junto a los diferentes parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos que han definido a los pacientes incluidos en nuestra muestra, tratando de evaluar su alineamiento con la evidencia científica existente y su comparabilidad con los resultados de otros autores reflejados en la bibliografía revisada.

8.1. Parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos del paciente odontoestomatológico estudiado

Edad y sexo

El perfil biométrico de los pacientes de la población estudiada ha mostrado una mediana de edad de 67 años con una edad mínima de 18 y una máxima de 93 años. La distribución por sexos fue bastante homogénea con una prevalencia ligeramente superior de representación femenina que

supuso un 50,9%, proporción que concuerda con la distribución de sexos presente en la Comunidad Valenciana según la encuesta de salud publicada por la Conselleria de Sanitat en 2012. Sin embargo, en cuanto a la edad, debido a las características de nuestro estudio y al ámbito hospitalario en el que se realizó, los pacientes presentaron una media de edad superior a la de la población adulta general (Plan de Salud 2010, Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana).

Antecedentes clínicos

En cuanto a los antecedentes personales, claramente relacionados con la comorbilidad propia de la edad avanzada de los pacientes, cabe destacar que la más alta prevalencia ha sido la de las alteraciones cardiovasculares, que estuvieron presentes en el 59,9% de los pacientes incluidos en el estudio, seguidas por la hipertensión arterial, con una representación del 49,1%. La insuficiencia renal estuvo presente en el 22,4% de los pacientes, seguida de un 11,2% de neoplasias y un 10,8% de diabetes mellitus. Ninguno de estos antecedentes personales mostró diferencias significativas en cuanto al sexo, aunque en el caso de las neoplasias se pudo observar una prevalencia considerablemente superior en el sexo masculino que supuso el 14,9% frente al 7,6% de mujeres. Por otro lado, la edad mostró correlación con la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y antecedentes cardiovasculares, resultados que concuerdan con los datos publicados por la Conselleria de Sanitat, que reflejan un aumento progresivo en la incidencia de estas patologías a partir de los 65 años de edad. En el caso de la diabetes mellitus las diferencias obtenidas no fueron estadísticamente significativas, pero se pudo observar una edad notablemente superior en los pacientes diabéticos ($70 \pm 14,2$ años) en comparación con los no diabéticos ($62,7 \pm 18,9$).

Parámetros terapéuticos

En relación a los parámetros terapéuticos, el 56,5% de los pacientes de la muestra estudiada no se encontraban bajo tratamiento antiagregante oral, mientras que el 21,1% estaba en terapia antiagregante con AAS, el 6,9% con clopidogrel y el 15,5% seguía terapia combinada de AAS y clopidogrel, suponiendo el porcentaje total de los pacientes en tratamiento AAO el 43,5%. La proporción de mujeres fue menor en todos los grupos bajo tratamiento con AAO, especialmente en los casos de clopidogrel y terapia combinada AAS y clopidogrel. También se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes, que fue inferior en aquellos sin tratamiento AAO comparados con monoterapia AAS y monoterapia clopidogrel, así como diferencias entre tratamiento único con AAS y combinado con clopidogrel, presentando éste último edades inferiores.

Para el estudio del perfil del paciente con tratamiento antiagregante oral se analizaron las prevalencias de las comorbilidades: en función del tipo de tratamiento AAO distinguiendo pacientes sin tratamiento AAO, pacientes con AAS, pacientes con clopidogrel y pacientes con terapia combinada de AAS y clopidogrel; en función de tratamiento con monoterapia, terapia combinada o sin tratamiento AAO; y en función de la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la medicación del paciente. En ninguno de los casos la distribución de comorbilidades fue homogénea.

El análisis más específico, que consideraba los 4 grupos de tratamiento, mostró que en el caso de la Diabetes Mellitus, aunque la prueba de chi-cuadrado no alcance significación estadística ($p=0,118$), el grupo de pacientes en tratamiento combinado presenta un porcentaje de pacientes diabéticos (22,2%) mayor que el resto de los grupos. Se

observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de pacientes con hipertensión arterial, correspondiendo al grupo de pacientes en monoterapia con Clopidogrel el mayor porcentaje de pacientes hipertensos (75,0%). También en el caso de antecedentes neoplásicos se halló una mayor prevalencia en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel (31,3%). Resultados justificados por el estatus de riesgo protrombótico o trombofílico que acompaña a la edad, hipertensión, diabetes y a la neoplasia.

Tanto la insuficiencia renal ($p=0,008$) como los antecedentes cardiovasculares ($p<0,001$) mostraron porcentajes estadísticamente inferiores en los grupos de pacientes sin tratamiento AAO, en comparación con los presentados en los distintos grupos de tratamiento, claramente explicado por su situación clínica más saludable.

Por otra parte, al realizar el análisis en función de monoterapia o terapia combinada, se observaron diferencias estadísticamente significativas para cada uno de los antecedentes clínicos. En el caso de la diabetes mellitus el grupo de pacientes en terapia combinada fue el que presentó una mayor prevalencia (22,2%). El grupo sin tratamiento AAO presentó los menores porcentajes de pacientes hipertensos (40,5%), seguidos de insuficiencia renal (14,5%), y un 35,1% con antecedentes cardiovasculares que se alejó claramente de los porcentajes mostrados por los otros grupos ($p<0,001$). En cuanto a los antecedentes neoplásicos, su frecuencia fue significativamente mayor en el grupo de monoterapia.

De forma más genérica, al considerar la presencia o ausencia de tratamiento AAO en la medicación del paciente, la diabetes mellitus no mostró significación estadística, pero el grupo de pacientes en tratamiento AAO presentó prácticamente el doble de pacientes diabéticos (14,9%) que

el grupo sin tratamiento (7,6%). Tanto la hipertensión arterial, como la insuficiencia renal y los antecedentes neoplásicos mostraron significación estadística siendo más frecuentes en los grupos con tratamiento AAO. Los antecedentes cardiovasculares mostraron una frecuencia casi 3 veces superior en el grupo de tratamiento con AAO suponiendo un 92,1% con un significación estadística de $p < 0,001$. En nuestros pacientes, por tanto, a excepción de la diabetes, que aunque presenta una mayor prevalencia en los pacientes con AAO solo llega a ser significativa en el grupo de terapia combinada comparada con monoterapia o pacientes sin AAO, todos los antecedentes clínicos se han mostrado claramente relacionados con los pacientes en tratamiento AAO. Como era de esperar, los antecedentes cardiovasculares han sido los que han mostrado una asociación más fuerte. Estos resultados concuerdan con la prevalencia de las patologías tromboembólicas asociadas a estos antecedentes y la indicación de la terapia AAO y ACO.

Otro parámetro terapéutico analizado fue la prevalencia de pacientes en tratamiento anticoagulante oral (ACO), que supuso un 16,8% de la muestra estudiada y no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexo o edad. Esta elevada prevalencia está justificada por la edad avanzada de los pacientes de la muestra estudiada.

Con relación a las comorbilidades, la prueba de chi-cuadrado solo mostró diferencias significativas con las alteraciones cardiovasculares, encontrándose dicho antecedente en el 79.5% de pacientes con tratamiento ACO, mientras que en los pacientes sin ACO se reduce al 56.0%. Cabe señalar que, entre los pacientes en tratamiento ACO incluidos en el estudio, solo uno (2,6%) estaba diagnosticado de Diabetes Mellitus, no

encontrándose diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes diabéticos.

Tan solo 7 pacientes simultanearon el tratamiento AAO con ACO. Es decir, el 6,9% de los pacientes con AAO también llevaron ACO, mientras que hasta el 24,4% de los que no llevaban AAO llevaron ACO. Todos estos pacientes presentaron antecedentes cardiovasculares y se hallaban en tratamiento con AAS, dos llevaban también tratamiento con heparina, de los cuales uno a su vez combinaba la terapia AAO con clopidogrel. Siendo la patología cardiovascular la primera indicación de uso preventivo de los ACO para evitar el riesgo trombótico, se justifican los datos referidos anteriormente.

La frecuencia de pacientes en tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la muestra estudiada es de 21,1%, siendo la edad de los pacientes con tratamiento de HBPM ($68,3\pm 17,8$) significativamente mayor al grupo sin tratamiento HBPM ($62,6\pm 18,3$). Sin embargo no se encontraron diferencias entre sexos ni comorbilidades. En cuanto a la combinación con otros tratamientos, la presencia de tratamiento AAO fue significativamente más frecuente ($p < 0,001$) en los pacientes sin tratamiento con HBPM (49,7%) en comparación con los pacientes con tratamiento HBPM (20,4%). Ambos resultados son explicables por la utilización de la HBPM como terapia puente en los pacientes en tratamiento ACO y excepcionalmente en pacientes en tratamiento AAO.

Por otro lado, la frecuencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) diferentes al AAS fue de 37,1%, mostrando una edad significativamente superior en el caso de los pacientes en tratamiento con AINE ($70,7\pm 16,5$) en comparación con los que no llevan ese tratamiento ($59,8\pm 18,3$). En este caso no se observaron diferencias estadísticamente

significativas en cuanto al sexo y presencia de diabetes mellitus y neoplasias, pero sí en cuanto a la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y los antecedentes cardiovasculares.

En cuanto al número de fármacos tomados por paciente, la estudiada fue de mediana fue de 4, con un mínimo de 0 y un máximo de 11. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo o los antecedentes neoplásicos pero sí en el resto de comorbilidades consideradas. El análisis de regresión logística realizado para estudiar la relación entre número de fármacos y la edad resultó significativa, mostrando una tendencia positiva entre ambas variables, a mayor edad mayor ingesta de fármacos. Por otra parte, estos resultados son comparables con los presentados en la encuesta de salud de la Conselleria de Sanitat.

8.2. Procedimientos odontológicos

Las unidades de estomatología y cirugía maxilofacial atienden a un importante número de pacientes de edad avanzada y/o con condiciones médicas comprometidas que habitualmente se encuentran polimedicados crónicamente, incluyendo frecuentemente terapia antitrombótica. Estos pacientes suelen solicitar ser atendidos en estas unidades, por sentirse más seguros en un ambiente hospitalario, o son referidos por profesionales de clínicas privadas, ya que el tratamiento dental óptimo de los pacientes con terapia antitrombótica y pluripatología aún no está claramente definido, especialmente en el caso de tratamiento con antiagregantes. Este estudio se ha realizado en este ámbito hospitalario, por lo que el tipo de procedimientos incluidos y analizados han sido los comúnmente realizados en ellas.

En este caso, la mayoría de estos procedimientos odontológicos fueron extracciones simples de hasta 3 dientes o dos molares, mientras que el 9,5% de los procedimientos realizados se consideraron complejos, consistiendo en la realización de extracciones múltiples de más de 3 dientes o más de 2 molares, cirugías de dientes incluidos, apicectomías y biopsias.

La gran mayoría de las investigaciones relacionadas con el manejo de este tipo de pacientes han incluido únicamente extracciones simples evitando procedimientos más complejos. Sin embargo, también se encuentran autores como Olmos-Carrasco y cols (2015) que incluyeron en su estudio un 6,6% de procedimientos considerados complejos (extracciones que requirieron ostectomía, odontosección, o elevación de colgajo mucoperióstico), igualmente realizado en el ámbito hospitalario español y que analizaba las complicaciones hemorrágicas en pacientes con doble antiagregación. Otros como Girotra y cols (2014) por el contrario evalúan únicamente las complicaciones derivadas de procedimientos considerados complejos como extracciones múltiples, quirúrgicas, elevaciones de colgajo, mucoperióstico, alveoloplastias y biopsias. Asimismo, Hanken y cols (2015) incluyen únicamente osteotomías dentales en su evaluación del riesgo de sangrado postoperatorio en pacientes con tratamiento con AAS.

En cuanto a la edad de los pacientes sometidos a este tipo de procedimientos complejos, aunque no presentó significación estadística, en nuestro estudio fue ligeramente superior ($69,6 \pm 14,9$) a la de los pacientes sometidos a procedimientos simples ($62,9 \pm 18,8$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, las diferentes comorbilidades consideradas ni el tipo de tratamiento farmacológico. Esta

media de edad es similar a la presentada en investigaciones similares sobre el manejo odontológico del paciente con tratamiento antitrombótico.

8.3. Complicaciones tromboembólicas

En el estudio se presentaron 7 complicaciones tromboembólicas que supusieron una prevalencia del 3%, no estando relacionadas con el procedimiento odontológico y su manejo. Sin embargo, no se pudo establecer diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, comorbilidades o tipo de tratamiento.

8.4. Complicaciones hemorrágicas

El 9,5% de los pacientes sufrió complicaciones hemorrágicas (n= 22). No se encontraron diferencias en cuanto al sexo, pero la edad resultó significativamente mayor ($77,6\pm 11,9$) respecto al resto de los pacientes ($62,0\pm 18,5$). Las complicaciones hemorrágicas estuvieron relacionadas con los antecedentes de insuficiencia renal y cardiovasculares, mostrando asimismo una fuerte asociación con el uso de AAO.

El resto de comorbilidades analizadas y tipo de tratamientos (ACO, HBPM, AINE) no mostraron diferencias significativas.

Ambas complicaciones trombóticas y hemorrágicas han presentado una prevalencia similar a la encontrada en la literatura, estando relacionada con la edad, pluripatología y polimedicación de los pacientes afectados.

8.5. Prevalencia de alteraciones hematológicas

En la muestra estudiada se detectaron un 43,95% de anemias leves, un 16,14% moderadas y solamente 3 pacientes (1,35%) presentaron anemia severa relacionada con patologías neoplásicas. En el 58,2% de los pacientes se observaron alteraciones leves del hematocrito, mientras que únicamente en 4 pacientes (1,7%) el hematocrito bajo fue severo. En cuanto a las alteraciones en el número de leucocitos, no se observó ningún caso de leucopenia severa, el 5,95% de los pacientes presentó leucopenia no severa, un 24,31% leucocitosis y un 1,83% leucocitosis severa. En el número de plaquetas, se observó un 3,14% de trombopenias leves y otro 3,14% de trombopenias moderadas, no detectándose ningún caso de trombopenia severa. La alteración más frecuente entre los parámetros analíticos fue la relacionada con el volumen plaquetar medio, en cuyo análisis se observó un 73,76% de pacientes con valores inferiores a 9fL. El 15,60% de los pacientes presentó valores disminuidos del índice de Quick. En 5 pacientes (2,3%) el INR se encontró por debajo de 0,80, mientras que en 76 pacientes (35,02%) se encontró por encima de 1,20. Ningún paciente presentó valores por debajo de la normalidad en el análisis del RP, mientras que en 28 pacientes (22,05%) éstos se encontraron por encima de 1,20. En cuanto a RC, el 7,95% de los pacientes mostraron valores por debajo de 0,80, mientras que el 11,26% estuvieron por encima de 1,20.

Estas alteraciones hematológicas reflejan la prevalencia de alteraciones secundarias de la sangre propia del ámbito hospitalario.

Las alteraciones más llamativas las encontramos en las pruebas de funcionalismo plaquetar, en las cuales más de la mitad de los pacientes presentan valores inferiores a la normalidad. Entre estas pruebas, la que ha

presentado una mayor prevalencia de alteraciones ha sido ASPI con un 70,89% de los pacientes con los valores alterados, seguida de ADP con un 68,26% y TRAP con un 58,70%.

Una vez presentado el perfil de los pacientes incluidos en este estudio se analiza la influencia de estos parámetros descritos en las alteraciones hematológicas.

8.6. Influencia de los parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos en las alteraciones hematológicas

Parámetros biométricos:

En el estudio preliminar realizado (Cañigral y Silvestre, 2008) pudimos observar que la edad avanzada por si misma afectaba al menos una prueba de funcionalismo plaquetar y, por tanto, podía repercutir en el riesgo de sangrado. Esta hipótesis ha sido fundamental en el diseño del presente estudio, en el cual se incluyeron 4 cohortes considerando de forma separada los pacientes mayores o menores a 80 años. Como se ha comentado anteriormente, esta edad de corte se seleccionó por ser la utilizada en pubmed para distinguir el grupo de ancianos “biológicamente frágiles”. El análisis de la edad en el presente trabajo mostró correlación significativa con los pruebas analíticas hemoglobina, hematocrito, VPM, INR, índice de Quick, RP, y las pruebas de funcionalismo plaquetar. Asimismo se encontraron diferencias significativas entre los pacientes mayores y menores a 80 años en las pruebas anteriores y en el número de leucocitos y plaquetas. Del mismo modo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad en cuanto a la

presencia de anemia y alteraciones de hematocrito, INR, índice de Quick y ratio protrombina. En cuanto al sexo, las alteraciones hematológicas consideradas tuvieron una mayor incidencia en el sexo masculino a excepción de la anemia que fue más frecuentemente encontrada en mujeres, dato que concuerda con la prevalencia encontrada en los datos de la Comunidad Valenciana (Plan de Salud 2010, Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana)

Parámetros clínicos:

La tabla 8.1. muestra un resumen de la significación de la distribución de variables hematimétricas y de sus las alteraciones clínicas relacionadas con los diferentes antecedentes médicos. En este estudio se detectan las alteraciones hematológicas secundarias propias de las diferentes patologías analizadas.

En relación a las complicaciones, las tromboembólicas no pudieron ser relacionadas con ninguna variable hematimétrica considerada, ni con sus alteraciones. Las complicaciones hemorrágicas se correlacionaron, como cabía esperar, con alteraciones de las plaquetas y de los parámetros de coagulación con una elevada significación de las trombopenias. La única prueba de funcionalismo plaquetar que mostró correlación con las complicaciones hemorrágicas fue ASPI.

Tabla 8.1. Tabla resumen de los diferentes antecedentes clínicos y su relación con la distribución de variables hematimétricas y sus alteraciones clínicas.

Distribución variables	Hb	Htc	Leu	Plq	VPM	IQ	INR	RP	RC	TRAP	ASPI	ADP
Alteraciones clínicas	Anemia	Htc bajo	Alt nº leu	Alt nº plq	Alt VPM	Alt IQ	Alt INR	Alt RP	Alt RC	Alt TRAP	Alt ASPI	Alt ADP
A N T E C E D E N T E S	HTA	<0,001	<0,001			0,038	0,025				0,013	<0,001
		0,004				0,034				0,040		0,026
M É D I C O S	IR	<0,001	0,001			0,010	0,025				0,001	0,041
		0,004		0,009						0,041		
D I C O S	NEO											
				0,022								
D I C O S	ACV	0,016		0,018		<0,001	<0,001	<0,001		0,002	<0,001	<0,001
		<0,001					<0,001	0,002			<0,001	0,005
D I C O S	Compl. Hemor.			<0,001	0,004	0,013	0,009				0,006	
				<0,001	0,008	0,027	0,001		<0,001			

Parámetros terapéuticos:

La evaluación del efecto de la terapia antiagregante sobre los parámetros hematológicos es uno de los fundamentos de este estudio ya que nos ayudará a conocer el riesgo de sangrado perioperatorio de nuestros pacientes y el poder de discriminación de las pruebas utilizadas.

En nuestro estudio hemos aplicado la metodología Multiplate® analyzer, un instrumento que permite la determinación del funcionalismo plaquetar en pequeños volúmenes de sangre total de una forma altamente estandarizada. Cada test celular incorpora una tecnología patentada de doble sensor (agregometría de electrodo múltiple: AEM) aumentando la fiabilidad de los resultados y aportando un mayor control de calidad.

Esta metodología ha sido referida como sensible para el monitoreo de los inhibidores de funcionalismo plaquetar AAS (Jambor y cols 2009; Siller-Matula y cols. 2009), clopidogrel (Bernlochner y cols. 2013) y prasugrel (Ranucci y cols. 2011); permite determinar la disfunción plaquetar previamente a procedimientos invasivos en pacientes hemorrágicos (Siller-Matula y cols, 2009; Bernlochner y cols. 2013); posibilita la detección de alteraciones funcionales plaquetares tanto hereditarias como adquiridas (Awidi y cols. 2009; Morel-Kopp y cols. 2012; Galea y cols. 2012); y es comparable a la agregometría óptica en la sensibilidad para la enfermedad de von Willebrand (Valarche y cols. 2011).

Existen pocas publicaciones en el campo odontológico que incluyan pruebas de funcionalismo plaquetar en la evaluación del riesgo de sangrado del paciente antitrombótico. De los trabajos publicados, Arrieta-Blanco y cols (2006) y Sánchez- Palomino (2015) evalúan la efectividad del PFA-100 mientras que Brennan y cols (2008) y Lu y cols (2014) utilizan en sus estudios la agregometría por transmisión de luz (ATL). Hasta ahora, en nuestra revisión, solo hemos encontrado un trabajo publicado en el ámbito odontológico que incorpore el Multiplate® analyzer (Lee y cols. 2014).

Uno de los pioneros en el uso de PFA-100 en nuestro ámbito fueron Arrieta-Blanco y cols (2006), en su estudio compararon la especificidad entre el método tradicional Ivy con el sistema PFA-100 para la determinación del tiempo de hemorragia. La muestra consistió en 33 pacientes con una media y rango de edad similar a la nuestra, con tratamiento antiagregante oral con AAS en diferentes dosis, clopidogrel y ticlopidina, a los cuales se le realizaron procedimientos de cirugía oral no especificados, distribuyendo de forma aleatoria a los pacientes en dos grupos: el control que interrumpía el tratamiento AAO 7 días antes de la

cirugía y el experimental que mantenía su terapia habitual. Excluyeron no obstante aquellos pacientes con terapia ACO, INR superiores a 1,15 y anemias con hemoglobinas inferiores a 100g/l. A todos los pacientes se les evaluó el tiempo de hemorragia mediante el método Ivy y el dispositivo PFA-100, el INR mediante una analítica realizada el mismo día y un Coagucheck una hora antes de la cirugía.

El tiempo de hemorragia determinado por el método Ivy se mostró aumentado en el grupo experimental pero se mantuvo dentro de la normalidad sin presentar diferencias estadísticamente significativas con el grupo control, sin embargo la técnica PFA-100 resultó más específica y menos cruenta. Los resultados obtenidos por estos autores, muestran diferencias significativas entre grupo control y experimental únicamente en la prueba col/epi, mientras que col/ADP muestra valores dentro de la normalidad y sin diferencias entre ambos grupos. La correlación más importante la obtienen entre los tiempos obtenidos con col/epi y col/ADP: cuando el tiempo obtenido en Col/epi es bajo o se mantiene dentro de los límites normales, el cartucho col/ADP seguirá la misma tónica; sin embargo, cuando el tiempo Col/epi está elevado, Col/ADP se mantendrá en los parámetros normales aunque más cerca del tope máximo. Esta correlación se hace más patente cuando solo se incluyen pacientes con AAS. Si en lugar del AAS se evalúa el clopidogrel o la ticlopidina, se observa una tendencia a seguir el mismo patrón pero sin significación estadística.

Concluyen, por tanto, que el PFA-100 y más concretamente la prueba col/epi, es un sistema muy específico para medir el tiempo de hemorragia, corroborando el patrón típico del paciente antiagregado con AAS de col/epi alargado y colágeno/ADP dentro de los límites de la

normalidad. Señalando también que la media del tiempo de col/epi en los pacientes del grupo control era cercano al parámetro máximo, lo que podría explicarse con el hecho de que el antiagregante fue retirado 7 días antes y la vida media de las plaquetas es de 9-10 días.

Más recientemente, otro estudio realizado sobre la evaluación del sangrado en pacientes con tratamiento AAO utilizando la metodología PFA-100 ha sido el de Sánchez-Palomino y cols (2015). En una muestra de 32 pacientes en terapia antiagregante combinada de clopidogrel y AAS, con una edad media ligeramente superior a la de nuestro estudio ($71,03 \pm 9,14$ años), analizaron las fracciones col/epi y col/ADP, la superficie quirúrgica de los dientes a extraer, las medidas postquirúrgicas necesarias y los efectos adversos. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con tratamiento con otros medicamentos susceptibles de alterar la hemostasia, los pacientes con enfermedades terminales o con alto riesgo de mortalidad y los pacientes que necesitaron extracciones con ostectomías. Como resultados no presentaron ningún caso de complicación hemorrágica tras la cirugía oral, mostrando ambas pruebas realizadas del PFA-100 valores aumentados pero dentro de la normalidad. En contraposición con nuestro estudio, la edad no afectó a los resultados de las pruebas de funcionalismo plaquetar.

Mediante una revisión bibliográfica hemos tratado de analizar la experiencia en la utilización del PFA-100 en el ámbito odontológico, encontrando como limitaciones que los resultados de esta prueba pueden resultar afectados por ciertas circunstancias como: 1. Presencia de microtrombos o partículas extrañas en la muestra, en cuyo caso la prueba se detendrá e indicará la obstrucción del flujo; 2. Medicaciones que alteren la función plaquetaria, motivo por el que previamente debe investigarse

que fármacos toma el paciente; 3. Hematocritos (Hc) inferiores al 35% y recuentos menores de $150 \times 10^9 /l$ (no se han evaluado muestras con Hc mayores de 50% o recuentos de plaquetas de menos de $500 \times 10^9 /l$, ni se ha evaluado el sistema para otros antiagregantes diferentes del AAS; 4. La hemólisis puede interferir en los resultados de la prueba por dos razones: la reducción del Hc y la liberación del ADP; 5. Algunos fármacos, como la penicilina, los AINEs, los agentes trombolíticos, algunos anestésicos, los expansores del plasma y los vasodilatadores pueden prolongar el TO. Por todo ello, los resultados de este método siempre deberán ser interpretados de acuerdo con la historia y la sintomatología hemorrágica de cada paciente. (López Fernández y cols. 2014)

En relación al Chronolog® aggregometer (Chrono-Log Corp, Havertown, PA, USA) utilizado por Brennan y cols en 2008 para la evaluación del sangrado postoperatorio en pacientes con tratamiento con AAS. Esta técnica de agregometría por transmisión de luz en sangre total realiza dos tests diferentes en función de la concentración de colágeno: $0,2 \mu l/mL$ o $5 \mu l/mL$ con $0,5mM$ de ácido araquidónico. Este estudio se llevo a cabo sobre una muestra de 36 pacientes sanos que fueron divididos en dos grupos: al grupo control se le dio un placebo, mientras que al grupo experimental se le administró $325mg/día$ de AAS desde 2 días antes del procedimiento odontológico (que incluyó únicamente las extracciones) hasta dos días después. La media de edad de estos pacientes fue considerablemente inferior a la de nuestro trabajo así como al resto de los trabajos publicados sobre el tema, debido fundamentalmente a la inclusión de pacientes sin tratamiento ACO, HBPM, AINE, que no presentaran alteraciones de la hemostasia ni congénitas ni adquiridas, sin insuficiencia renal ni alcohólicos. Aparte del Chronolog® se determinó también el tiempo de hemorragia cutáneo, que no pudo ser relacionado con los

resultados hemorrágicos. Sin embargo, si que pudo ser determinada una débil correlación negativa entre la agregación con la prueba de colágeno de 5 μ l/mL y el tiempo de hemorragia oral.

La agregación por transmisión de luz ha sido también utilizada para intentar determinar unos rangos de agregación plaquetar óptimos que aseguren la coagulación intraalveolar normal tras la extracción de dientes maxilares con periodontitis severa y a su vez evaluar el tiempo razonable de supresión de AAS previo a la extracción dental. Este trabajo de Lu y cols (2014) se halla publicado en una revista china en su propio idioma, por lo que únicamente el abstract ha podido ser estudiado, faltando por tanto datos que podrían resultar interesantes para la comparación y análisis de su metodología. Como refieren en el resumen, la muestra estudiada consistió en 90 pacientes, que fueron divididos en tres grupos en función del diente a extraer (grupo anterior, premolar y molar), a su vez cada grupo se escindió en 3 categorías en función del manejo de AAS (10 pacientes de cada grupo no modificaron su tratamiento AAO, 10 pacientes lo interrumpieron 3 días antes de la extracción y otros 10 pacientes cesaron la terapia AAS 5 días antes). El inductor empleado en la ATL fue el ácido araquidónico, cuya determinación previa a extracciones de dientes maxilares con periodontitis severa resultó ser recomendable, presentando unos rangos bajo los cuales la coagulación postoperatoria alveolar en pacientes con mantenimiento de la terapia AAS se podría considerar normal. Fuera de estos rangos, recomiendan valorar la interrupción de tratamiento AAO por el mayor riesgo de sangrado. Otra de sus conclusiones es el tiempo que consideran razonable para la interrupción del tratamiento con AAS que recomiendan de 3 días para la extracción de dientes del sector anterior y de 5 días para la exodoncia de premolares o molares, remarcando a su vez la necesidad de reforzar las medidas hemostáticas locales en estos pacientes.

Sin embargo, según Cattaneo (2003), la técnica empleada en el estudio de Lu y cols no es la más adecuada para la evaluación de la sensibilidad plaquetar por el AAS o las tienopiridinas debido a: la larga duración del proceso y la necesidad de un laboratorio especializado para su realización; la cantidad de variables analíticas y preanalíticas que pueden afectar sus resultados, e incluso cuando todas ellas están controladas la exactitud y reproducibilidad de la técnica son pobres; su falta de estandarización que dificulta la comparación de los resultados entre laboratorios, por lo que el establecimiento de valores universales de corte para identificar las diferentes respuestas al tratamiento resulta improductivo; la respuesta de agregación parcial y modulación variable dependiendo del tipo y concentración del agonista utilizado y del tipo de anticoagulante empleado para la recogida de sangre, que incluso cuando se utilizan los dos agonistas plaquetares más específicos (ácido araquidónico para el monitoreo del AAS y ADP para las tienopiridinas), puede sobreestimar la incidencia de resistencia a estos agentes antiagregantes.

A diferencia de las pruebas de funcionalismo plaquetar empleadas en los trabajos comentados anteriormente, Multiplate® analyzer ha sido utilizado satisfactoriamente en el análisis de los efectos tanto del AAS como del clopidogrel (von Pape y cols. 2007; Würtz y cols. 2013). Además, no solo es capaz de identificar los pacientes no respondedores a la terapia AAO, sino que también ha sido demostrada su capacidad para distinguir aquellos pacientes con una excesiva inhibición de la función plaquetaria y que por tanto presentan riesgo de hemorragia (Sibbing y cols. 2010; Solomon y cols. 2010; Tantry y cols. 2013). Ranucci y cols (2011), de hecho relacionaron esta sobre-respuesta al tratamiento AAO con el riesgo postoperatorio de sangrado en cirugías cardíacas.

En el campo de la medicina, existe amplia evidencia de la capacidad de Multiplate® para identificar el riesgo peri y post-operatorio de sangrado aumentado, por lo que esta metodología ha sido propuesta como una herramienta rápida y eficaz para su control (Paniccia R y cols. 2014).

Esta técnica además supera los inconvenientes de las metodologías anteriores, permitiendo la rápida evaluación de la función plaquetaria sin la necesidad de un laboratorio especializado, requiriendo un conocimiento y entrenamiento técnico mínimo para su correcta realización, presentando un proceso automático fácilmente controlable donde solo es necesaria la correcta interpretación y valoración acertada de los resultados (Rahe-Meyer y cols. 2009; Malek y cols. 2013; Görlinger K y cols. 2013).

Lee J y cols (2014) evaluaron el tiempo necesario para la normalización de la agregación plaquetaria tras la interrupción del tratamiento con AAS en pacientes con enfermedad cardiovascular de bajo riesgo que podían interrumpir su tratamiento AAO, siguiendo las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiólogos, para someterse a extracciones dentales. Incluyeron en su estudio 212 pacientes sanos, sin tratamiento con AAO, y 248 pacientes en tratamiento con AAS de 100mg y medicación para la hipertensión arterial. Excluyeron todos aquellos pacientes que presentaban antecedentes de diátesis hemorrágica, alteraciones de la hemostasia congénitas o adquiridas, historia previa de infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable con stent, ACV, tratamiento ACO, tratamiento AAO diferente al AAS 100mg, tratamiento con AINE, pacientes con hematocritos inferiores a 30% o número de plaquetas por debajo de 80/nL y todos aquellos procedimientos diferentes a la extracción simple. Se dividieron los pacientes del grupo

experimental en 6 subgrupos en función de los días de interrupción del AAS (0-5 días) previo a la realización de la extracción dental. El grupo control presentó un 0,5% de complicaciones hemorrágicas, mientras que el grupo experimental sumó un total de 6,8% , siendo todas ellas controladas satisfactoriamente mediante técnicas hemostáticas locales. Sus resultados no mostraron diferencias significativas entre la aparición de episodios hemorrágicos y los diferentes grupos de estudio. El test ASPI mostró su efectividad en la evaluación de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por AAS, detectándose un 10% de pacientes resistentes a este antiagregante. Dato que concuerda con el 10,2% de casos resistentes al AAS encontrado en nuestro estudio.

Los resultados obtenidos por Lee y cols sugieren que una interrupción no mayor a 4 días del tratamiento con AAS es suficiente para la realización de extracciones dentales, ya que los datos obtenidos con Multiplate® muestran una normalización gradual de la actividad plaquetar a partir de las 72 horas de la interrupción. Datos que han sido corroborados por otros estudios, realizados con diferentes metodologías, y que sitúan al Multiplate® como la técnica de funcionalismo plaquetar más sensible para la evaluación del efecto antiagregante del AAS (Grove y cols. 2010; Cahill y cols. 2005).

La tabla 8.2. muestra los estudios realizados en el ámbito odontológico que incluyen en su metodología la realización de pruebas de funcionalismo plaquetar para la evaluación del comportamiento hemorrágico de los pacientes en tratamiento AAO. Se presentan sus resultados más relevantes, así como las características del estudio que permiten la comparabilidad entre ellos.

Tabla 8.2. Se presentan las características y resultados más relevantes de los diferentes estudios publicados en relación con la realización de pruebas de funcionalismo plaquetar en pacientes sometidos a procedimientos odontostomatológicos.

Publicaciones	Metodología	Objetivos	Muestra	Tratamiento AAO	Criterios de exclusión	Proced. dentales	Compl. hem	Conclusiones
Arrieta- Blanco y cols (2006)	PFA-100 TH (técnica Ivy)	Comparar la especificidad del método tradicional Ivy con PFA-100 para determinar TH	33 pacientes (em: 67,12 años) Grupo control: stop AAO 7 días antes Grupo exp: mantenimiento AAO	AAS a distintas dosis Clopidogrel Dipiridamol	ACO INR >1,5 Anemia (Hb >100g/L)	No especificados	No especificadas	PFA-100 más específico y menos cruento que Ivy
Sánchez-palomino y cols. (2015)	PFA-100	Evaluar la eficacia de un protocolo de extracción dental en pacientes con terapia AAS+Clop	32 pacientes (em: 71,03±9,14)	AAS + Clop	Fármacos que alteren hemostasia E. Terminales	Extracciones dentales sin ostectomía	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> Extracciones simples pueden ser realizadas de forma segura sin interrumpir AAO. Valores PFA-100 aumentados pero dentro de la normalidad
Brennan y cols. (2008)	Chronolog® (ATL) TH	Determinar si el uso de AAS está asociado a un aumento del sangrado peri y postoperatorio en extracciones dentales	36 pacientes sanos (em: 40,3±10,4 años) Grupo control: placebo Grupo exp: AAS 325mg (desde 2 días antes hasta 2 días después)	AAS 325mg	ACO HBPM AINE IR Alcoholismo Alt. Hemostasia	Extracciones simples	No especificadas	<ul style="list-style-type: none"> TH no relacionado con complicaciones hemorrágicas Diferencias entre pruebas de funcionalismo plaq. entre grupos. No es necesaria la interrupción de AAS para extracciones simples
Lu y cols (2004)	ATL TH	Explorar los rangos de agregación plaq óptimos en ptes con AAS que puedan asegurar coagulación normal en extracciones de dtes con periodontitis severa Determinar el tiempo más razonable de interrupción de AAS	90 pacientes 3 grupos: no interrupción; interrupción 3d; interrupción 5d	AAS 100mg	Dato no disponible	Extracciones dentales sin especificar	25,5%	<ul style="list-style-type: none"> Diferencias significativas en funcionalismo plaq entre grupos pero no con el TH No diferencias significativas en el sangrado y duración entre grupos Rangos determinados bajo los cuales se podría mantener AAS de forma segura Si necesaria interrupción: 3 días para dientes anteriores y 5 para sector posterior
Lee y cols. (2014)	Multiplate®	Evaluar el tiempo necesario para la normalización de la agregación plaq tras la interrupción de AAS en pacientes con bajo riesgo cardiovascular sometidos a extracciones dentales	212 pacientes sin AAO 248 pacientes con HTA y AAS 100mg; 6 subgrupos en función de los días de interrupción de AAS (0-5d)	AAS 100mg	Diatesis hemorrágica ACO > 30% hct > 80/nL plaq Alt hemostasia IAM Angina estable con stent o inestable Accidentes isquémicos cerebrales Otros AAO o AINE	Extracciones simples	0,5% grupo control 6,8% experimentales	<ul style="list-style-type: none"> Interrupción no mayor a 4 días de AAS suficiente para realizar extracciones simples con seguridad Normalización gradual de la actividad plaquetar a partir de las 72 horas

AAS: Ácido acetilsalicílico; AAO: Tratamiento antiagregante oral; ACO: Tratamiento anticoagulante oral; AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; Alt: Alteraciones; Clop: Clopidogrel; Compl: Complicaciones; d: Días; Hb: Hemoglobina; E: Enfermedad; Exp: Experimental; em: Edad media; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; HTA: Hipertensión arterial; IR: Insuficiencia renal; Proced: Procedimientos; TH: Tiempo de hemorragia;

En nuestro estudio tanto el tratamiento con AAS como con clopidogrel mostraron una relación significativa con las pruebas de funcionalismo plaquetar. La reactividad encontrada del ASPI en relación al tratamiento antiagregante con AAS fue de un 89,9%, mientras que la reactividad del ADP en pacientes tratados con clopidogrel fue del 100%. En este tipo de pacientes con clopidogrel se encontró asimismo una reactividad significativa a la prueba TRAP de un 72,55%. Los resultados

encontrados en los pacientes con tratamiento combinado fue del 100% en el ASPI y 97,10% en el ADP.

Asimismo se encontraron correlaciones significativas de los pacientes tratados con AAS y el ADP con menores niveles de alteración, resultados probablemente justificados por la ingesta de fármacos como AINE y la presencia de ciertas comorbilidades como la diabetes mellitus. Estudios como el de Petricevic y cols (2015) han relacionado también estos valores aumentados del test ADP en pacientes con monoterapia AAS con pacientes resistentes o poco respondedores al AAS.

Este estudio ha revelado casos de no reactividad al AAS (10,2%) en el test ASPI y al clopidogrel en el 2,9% de los casos de terapia combinada con AAS en el test ADP, hecho que concuerda con la bibliografía relacionada con la variabilidad en la efectividad de estos fármacos antiagregantes.

En cuanto a la resistencia del AAS, según Patrono y cols (2004), entre el 10 y el 20% de los pacientes con ACV tratados con AAS refiere algún evento arterial trombótico recurrente a largo plazo. En un estudio sobre 700 pacientes tratados con AAS, Frelinger y cols (2015) justifican un 2% de estas resistencias al AAS por la infradosificación o incumplimiento por parte del paciente, mientras que en el resto de los pacientes sugieren que podría estar relacionada con una vía, dependiente de ADP pero independiente de la COX-1 y COX-2, de la activación plaquetar residual inducida por ácido araquidónico. En cuanto a la resistencia del clopidogrel, Buch y cols (2007) refieren en su estudio que ésta varía entre el 4 y el 30% según la definición de resistencia o pobre respuesta de cada autor, la población de estudio y el método empleado para su detección. Diferentes estudios de farmacodinámica han mostrado una sustancial variabilidad en

el efecto del clopidogrel en los pacientes tratados, siendo considerada la elevada resistencia de reactividad plaquetaria del tratamiento como un importante factor de riesgo para la aparición de eventos isquémicos (Serebruani y cols, 2005; Hochholzer y cols, 2005). Por el contrario, el riesgo de sangrado podría verse igualmente aumentado en casos de respuesta exagerada al clopidogrel (Sibbing y cols, 2010). Nuestro estudio no ha mostrado casos de resistencia al clopidogrel en monoterapia, sin embargo, un 2,9% de los pacientes en tratamiento combinado de AAS y clopidogrel han mostrado una respuesta disminuida en el test ADP. Existen pocos datos sobre la respuesta plaquetaria simultánea a la terapia dual de AAS y clopidogrel, sin embargo, estudios como Lepantalo y cols (2004) observaron un 10% de pacientes resistentes tanto al AAS como al clopidogrel, sugiriendo la existencia de un subgrupo de pacientes poco respondedores a ambos fármacos. Del mismo modo, Lev y cols (2006) observaron que la mitad de los pacientes resistentes al AAS de su muestra resultaron a su vez resistentes a los efectos del clopidogrel, refiriendo también una menor respuesta en la inhibición de la agregación plaquetaria producida por clopidogrel en los pacientes resistentes al AAS en comparación con los pacientes respondedores.

Además, factores frecuentemente encontrados en la población de este estudio, como la edad superior a 65 años, diabetes mellitus, insuficiencia renal, antecedentes cardiovasculares así como interacciones medicamentosas y sexo femenino, han sido correlacionados con una menor respuesta al efecto del clopidogrel y/o AAS en diferentes investigaciones (Chen y cols, 2004; Ridker y cols, 2005; Michelson y cols. 2008; Trenk y Hochholzer, 2013; Ibrahim y cols. 2013).

En una evaluación más global, incluyendo terapia combinada, AAS y clopidogrel, observamos también que el parámetro de funcionalismo plaquetar TRAP solo muestra diferencias significativas entre la terapia combinada y los pacientes no tratados con AAO. Los valores ASPI sin embargo muestran diferencias significativas entre la terapia combinada y el no tratamiento AAO, entre monoterapia con AAS y no tratamiento AAO y entre AAS y clopidogrel. En cuanto al ADP, presenta diferencias significativas entre todas las posibilidades terapéuticas excepto entre clopidogrel y terapia combinada. El tipo de medicamento se encuentra involucrado en alteraciones del hematocrito, del ratio protrombina y especialmente en la presencia de anemia y alteraciones de los valores ASPI y ADP.

Si consideramos el tratamiento combinado y la monoterapia, las pruebas ASPI y ADP muestran diferencias en todas sus alternativas terapéuticas, sin embargo TRAP solo resulta significativo en la comparación de la terapia combinada con los pacientes no tratados.

Asimismo, el AAS mostró correlación significativa con anemia y alteraciones en el número de plaquetas y ratio cefalina. Por otro lado, el clopidogrel también las mostró con el nivel de anemia y RP. Estos resultados se explican por las edades avanzadas, comorbilidades y polimedicación asociadas a los pacientes de nuestro estudio, hecho corroborado en los datos presentados en el apartado de resultados “parámetros biométricos, clínicos y terapéuticos”.

8.7. Evaluación del riesgo perioperatorio de sangrado en pacientes odontoestomatológicos de edad avanzada y/o tratamiento antiagregante oral.

No existe una definición estandarizada universalmente aceptada del sangrado en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos dentales. En numerosos estudios no se describe el método empleado para medir la severidad de las hemorragias, mientras que otros utilizan diversas metodologías incluyendo medidas cualitativas y cuantitativas observadas por el profesional, encuestas telefónicas de seguimiento y las peticiones de nueva consulta del paciente con sangrado a la unidad que lo ha atendido tanto en visitas programadas como de urgencia. También los tiempos de seguimiento de los pacientes tanto física como telefónicamente varían considerablemente.

Lockhart en 2003 utilizó un método general basado en los tiempos de sangrado a partir de 12 horas a partir del procedimiento y en la utilización de materiales hemostáticos y hemoderivados necesarios para su resolución. Por otro lado Lillis y cols (2011) consideraron tres tipos de sangrado: inmediato, prolongado inmediato y tardío. Shah y cols posteriormente (2012) incorporan el sangrado muy tardío definido como el que ocurre de modo continuo y ligero hasta las 48 horas. Estudios como el de Girotra y cols (2014) también diferenciaron el sangrado en función del tiempo siendo más específicos en cuanto a las medidas hemostáticas requeridas para el cese de la hemorragia. Existen diversos trabajos publicados (Madan y cols, 2005; Park y cols, 2012) que cuantifican el sangrado intraoperatorio mediante la recogida de sangre.

En este estudio decidimos utilizar un método cuya evaluación fue ya realizada en un ensayo previo (Cañigral, y cols, 2010) y ha sido también

utilizada posteriormente como metodología de evaluación hemorrágica por otros autores como Olmos-Carrasco y cols (2015). Esta metodología evalúa el sangrado en función a su duración y a las técnicas hemostáticas necesarias para su resolución, distinguiéndose tres niveles: leve (cede antes de 10 minutos con taponamiento con gasa estéril), moderado (cede con taponamiento con gasa + tratamiento hemostático local antes de 60 minutos) y grave (sangrado de más de 60 minutos que precisa de otro tipo de abordaje médico o quirúrgico).

Independientemente del método empleado, en la mayoría de los estudios se observa una mayor presencia de sangrado en pacientes con terapia antiagregante en comparación con los grupos controles, siendo esta diferencia mucho más notable en el sangrado postoperatorio que en el intraoperatorio. En cuanto a la diversidad de resultados en el sangrado intraoperatorio, los estudios de Madan y cols (2005) y Park y cols (2012), presentan sangrados excesivos mayores a 30mL en el 1,9% (3/151) de los pacientes antiagregados, frente a un 1% (1/100) de aparición en los grupos controles, mientras que Ardekian y cols (2000) obtuvieron mayores sangrados intraoperatorios en pacientes controles que habían interrumpido la terapia antiagregante con 7 días de antelación, 20% (4/20), en comparación con el 10% (2/19) de hemorragias observadas en el grupo con mantenimiento de la terapia antiagregante. En relación al tipo de antiagregante oral, el estudio de Partridge y cols (2008) tampoco encontró diferencias significativas en cuanto a la pérdida de sangre intraoperatoria entre pacientes con AAS, clopidogrel o AINEs.

Por otro lado, en los estudios donde se evalúa el sangrado postoperatorio, las diferencias entre pacientes con terapia antitrombótica se hacen más patentes. Girotra y cols (2014) observaron un 4% de sangrados

postoperatorios inmediatos en el grupo con tratamiento AAO frente a al 3,4% detectado en el grupo control, mostrando una relación débil pero estadísticamente significativa con la terapia antiagregante.

En nuestro estudio se han identificado un 9,5% de complicaciones hemorrágicas perioperatorias, etiquetándose como leves el 7,3% de los casos, moderadas 1,7% y un caso excepcional (0,4%) relacionado con comorbilidad grave, de hemorragia severa que requirió transfusión de componentes sanguíneos, que mostraron relación significativa con el tratamiento AAO.

Es necesario tener en cuenta a la hora de comparar la prevalencia de complicaciones hemorrágicas obtenidas, los criterios de inclusión de pacientes de los diferentes estudios sobre pacientes antiagregados, ya que al haberse realizado en un ámbito hospitalario, los pacientes aquí considerados presentan una elevada prevalencia de otras patologías, diferentes a las directamente relacionadas con la antiagregación, y/o polimedicaciones. Por este motivo, el número de complicaciones hemorrágicas pueden diferir significativamente. En el caso de Girotra y cols, por ejemplo, excluyen aquellos pacientes con terapia anticoagulante, desórdenes endocrinos, e hipertensión y diabetes mellitus descontroladas. Otros autores, como Brennan y cols (2008), Morimoto y cols (2011), Lillis y cols (2011) y Park y cols (2012) excluyen además patologías hepáticas y renales por su aumentado riesgo de sangrado.

Utilizando los mismos criterios de inclusión e idéntico método de evaluación de sangrado, el estudio de Olmos-Carrasco, mostró una prevalencia de complicaciones hemorrágicas moderadas de 8,3%, refiriendo un único caso de sangrado posterior a los 60 minutos, que cedió con medidas hemostáticas locales y fue relacionado con tejido de

granulación circundante a un molar inferior verticalmente fracturado, en el que fue necesaria la realización de un curetaje extenso.

La aparición de las complicaciones hemorrágicas en este estudio no presento asociación con la complejidad del procedimiento, en concordancia con otros autores como Girotra y cols (2014) que tampoco observaron diferencias significativas entre los distintos tipos de procedimientos, que fueron similares a los nuestros, y la presencia de complicaciones hemorrágicas, tanto inmediatas como en el periodo postoperatorio de 24 horas. Asimismo Olmos-Carrasco (2015) no encontraron asociación con el número de dientes extraídos, aunque determinaron como factor de riesgo de sangrado la presencia de inflamación y las extracciones de 3 raíces. Cardona-Tortajada y cols (2009) sin embargo, sí que encontraron correlación entre el sangrado y el número de dientes extraídos, pero no entre los diferentes tipos de extracciones que ellos consideraron como simples, laboriosas y quirúrgicas, observando en su estudio un 16,7% de hemorragias postoperatorias ocurridas en las 24 horas posteriores al procedimiento, de los cuales únicamente un paciente tuvo que acudir de nuevo al centro para su control con medidas hemostáticas locales.

En relación al riesgo de sangrado, las técnicas estadísticas utilizadas muestran como significativas la edad del paciente superior a 80 años, la utilización de antiagregantes orales (AAO), la utilización ACO, la trombopenia, los parámetros de coagulación y la prueba de funcionalismo plaquetar ASPI, no resultando estadísticamente significativo el resto de variables biométricas, clínicas y terapéuticas. Otros autores como Eikelboom y Hirsh (2006), sin embargo consideran factores de riesgo hemorrágico el sexo femenino, la diabetes mellitus y alteraciones renales entre otros.

Por otro lado, Collet y Montalescot (2006) y Soares y cols (2015) coinciden con los resultados obtenidos en el presente estudio en cuanto a la correlación de la edad y las complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, estos datos contrastan con los presentados por Olmos-Carrasco y cols (2015) que no hallaron ninguna influencia de ésta sobre el riesgo de sangrado postoperatorio, aunque cabe destacar que su edad de corte es de 65 años considerablemente inferior a los 80 años, edad de corte contemplada en este trabajo.

Como se ha comentado, el estudio estadístico muestra que la trombopenia se encuentra muy relacionada con los episodios de complicaciones hemorrágicas observados en este trabajo. El estudio de Fillmore y cols (2013) revela el alto porcentaje de pacientes con trombopenia que requieren medidas hemostáticas locales (38%) o transfusiones sanguíneas (47%), aunque refieren que estas medidas no tuvieron efecto sobre el 7,5% de sangrado postoperatorio que observaron en su estudio, al contrario que ocurría con los niveles más bajos de recuento de plaquetas. En otro estudio, Givol y cols (2012) categorizan los pacientes en función de una puntuación del riesgo de sangrado en la cual consideran potenciales factores de riesgo hemorrágico: los episodios hemorrágicos previos, el grado de trombocitopenia, la presencia de coagulopatías y el tipo de procedimiento dental. Utilizan la puntuación obtenida como guía sobre las medidas necesarias para el control perioperatorio del sangrado de estos pacientes sometidos a procedimientos odontoestomatológicos.

Por último, la aplicación del análisis de regresión logística en la evaluación de la presentación de complicaciones hemorrágicas perioperatorias en el ámbito odontoestomatológico hospitalario en

pacientes de edad avanzada, nos refleja el impacto en el riesgo hemorrágico de la presencia aislada o combinada de los diferentes factores de riesgo anteriormente descritos. Sus resultados sitúan a los factores asociados edad, tratamiento AAO, tratamiento ACO y trombopenia como primera probabilidad de sangrado, siendo el factor edad superior a 80 años, la trombopenia y el tratamiento AAO la segunda opción de riesgo hemorrágico. En tercer lugar se sitúa la combinación de trombopenia, tratamiento AAO y tratamiento ACO. A esta le sigue la trombopenia, la edad superior a 80 años y el ACO. Con mucho menor potencial estadístico se sitúa la combinación AAO y edad superior a 80 años.

De este análisis se concluye que la trombopenia es el factor de riesgo de mayor impacto hemorrágico cuando se asocia a pacientes de edad avanzada con tratamiento antiagregante en el ámbito perioperatorio odontoestomatológico, y que esta asociación de AAO y trombopenia unida a otros factores participa en el escalonamiento de los primeros niveles de riesgo hemorrágico en la muestra estudiada.

8.8. Limitaciones del estudio

Como limitaciones de nuestro estudio referimos:

- ✓ A tratarse de un estudio observacional no ha podido existir una exposición controlada a cada uno de los tipos de fármacos antiagregantes evaluado.
- ✓ A pesar de la potencia estadística de nuestra población, una muestra mayor nos habría proporcionado más información sobre los múltiples aspectos evaluados, especialmente sobre las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento odontológico, que no obstante se alinea con los resultados mostrados en otros estudios.
- ✓ Los procedimientos realizados en nuestro estudio así como las características de la población estudiada corresponden al ámbito hospitalario, por lo que difícilmente se podrían extrapolar a otro tipo de ámbitos extrahospitalarios y de pacientes.
- ✓ En este estudio han sido evaluados los tratamientos antiagregantes más comúnmente utilizados en la práctica clínica habitual.
- ✓ En este estudio no se han tenido en cuenta las diferentes posologías de los tratamientos AAO, aunque determinados autores reflejan un escaso impacto de la dosificación de los AAO sobre su potencial efecto hemorrágico.
- ✓ Las diferencias en el diseño del estudio, las poblaciones de pacientes y los diferentes métodos de evaluación de hemorragias dificultan la adecuada comparabilidad con otros estudios.

- ✓ La continuidad del estudio, ampliando el número de la muestra podrá aportarnos información valiosa que ratifique con mayor peso estadístico las conclusiones obtenidos.

IX. CONCLUSIONES

- Las pruebas de funcionalismo plaquetar ASPI y ADP de la metodología Multiplate se han mostrado como los mejores parámetros de control de la efectividad del tratamiento con AAS y clopidogrel.
- En nuestro estudio la prevalencia de pacientes en tratamiento AAO ha sido 44,5%, suponiendo el tratamiento con AAS el 21,1% , clopidogrel el 6,9% y el tratamiento combinado AAS y clopidogrel el 15,5% de los pacientes.
- La frecuencia de pacientes en tratamiento con ACO ha sido de un 16,8% claramente justificada por la edad y el ámbito hospitalario de la población estudiada.
- La anemia ha sido la alteración hematológica más prevalente y relevante encontrada en nuestro estudio, siendo el VPM el parámetro más frecuentemente alterado pero sin significación clínica.
- El perfil sociodemográfico y clínico medio de los pacientes de nuestro estudio refiere: mujer de 67 años, con antecedentes cardiovasculares y HTA, polimedicada con 4 fármacos, presencia de moderada anemia, antiagregada con AAS y sometida a procedimiento de cirugía oral menor, sin complicaciones hemorrágicas asociadas.
- La edad superior a 80 años presenta correlación significativa con múltiples alteraciones analíticas y clínicas, constituyendo por si sola un factor predictor de riesgo hemorrágico.

- Las complicaciones hemorrágicas se correlacionaron con alteraciones de las plaquetas, de los parámetros de coagulación y de la prueba de funcionalismo plaquetar ASPI.
- Las complicaciones tromboembólicas no presentaron correlación con las alteraciones hematológicas, biométricas y terapéuticas.
- La edad superior a 80 años, el tratamiento AAO y ACO y la presencia de trombopenia se relacionan significativamente con el riesgo hemorrágico.
- La trombopenia es el factor de riesgo de más alto impacto hemorrágico asociado al tratamiento AAO.
- La metodología Multiplate presenta potencial discriminatorio tanto de la reactividad como de la resistencia al tratamiento AAO en el ámbito odontológico hospitalario.
- Los resultados de nuestro estudio muestran la efectividad de la tecnología Multiplate en pacientes de edad avanzada y en tratamiento AAO, sugiriendo que su incorporación puede mejorar la seguridad y la calidad de la atención odontológica a este tipo de pacientes.
- La variabilidad individual de la reactividad plaquetaria ante los tratamientos antiagregantes plaquetares encontrada en nuestro estudio aconseja planteamientos individualizados en el manejo perioperatorio de estos pacientes.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agarwal M, Mittal S, Vijay S, Yadav P, Panwar VR, Gupta N. Management of the dental patient on anticoagulant medication: a review. *NY State Dent J*. 2014;80:29-32.

Aldridge E, Cunningham Jr LL. Current thoughts on treatment of patients receiving anticoagulant therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:2879-87.

Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke: results from The Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1994;25(10):1935-44.

Ansell JE. Universal, class-specific and drug-specific reversal agents for the new oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2015. Oct 8 (Epub ahead of print)

Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgery procedures?. *J Am Dent Assoc*. 2000;131:331-5.

Arrieta Blanco JJ, Bartolomé Villar B, Juzgado A, Mourelle Martínez R. Valoración del sistema PFA-100 para la determinación del tiempo de hemorragia en cirugía oral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:514-9.

Awidi A, Maqablah A, Dweik M, Bsoul N, Abu-Khader A. Comparison of platelet aggregation using light transmission and multiple electrode aggregometry in Glanzmann thrombasthenia. *Platelets*. 2009;20(5):297-301.

Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):972-5.

Bajkin BV, selakovic SD, Mirkovic SM, Sarcev IN, Tadic AJ, Milekic BR. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(12):1097-101.

Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonist clopidogrel and ticagrelor in Platelet inhibition and patients outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2933-44.

Bernlochner I, Mayer K, Morath T, Orban M, Schulz S, Schömig A, et al. Antiplatelet efficacy of prasugrel in patients with high on-clopidogrel treatment platelet reactivity and a history of coronary stenting. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):517-24.

Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2667-74.

Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, et al. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. *J Dent Res.* 2008;87:740-4.

Buch AN, Singh S, Roy P, Javaid A, Smith KA, George CE, et al. Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;99(11):1518-22.

Cahill RA, McGreal GT, Crowe BH, Ryan DA, Manning BJ, Cahill MR, et al. Duration of increased bleeding tendency after cessation of aspirin therapy. *J Am Coll Surg.* 2005;200:564-73.

Cai YH, Lu CS. A clinical study of gelatamp colloidal silver gelatin sponge on preventing the complication of teeth extraction. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2008;26(5):519-21.

Cañigral A. Análisis de la eficacia de pruebas de coagulación en la prevención de la hemorragia en los procedimientos odontoestomatológicos de pacientes especiales. Proyecto de investigación presentado para el Diploma de Estudios Avanzados. Dirigido por el Dr. Javier Silvestre. Departamento de Pacientes Especiales. Universidad de Valencia

Cañigral A, Silvestre FJ; Cañigral G, Alós M, García-Herraiz A, Plaza A. Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(6):e863-8.

Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behaviour in blood. *J Pharmacol Methods.* 1980;3(2):135-58.

Cardona-Tortajada F, Saínz-Gómez E, Figuerido-Garmendia J, Lirón de Robles-Adsuar A, Morte-Casabó A, Giner-Muñoz F, Artázcoz-Osés J,

Vidán-Lizari J. Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(11):e588-92.

Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash- A prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:504-7.

Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel. Efficacy, safety and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1980-7.

Cattaneo M, Cerletti C, Nugent D, et al. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: a Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1183-9.

Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesthesia*. 2007;99(3):316-28.

Chen WH, Lee PY, NG W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after nonurgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1122-26.

Collet IP, Montalescot G. Premature withdrawal and alternative therapies to dual oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl*. 2006;8:G46-G52.

Conselleria de Sanitat. Plan de salud de la Comunidad Valenciana 2010. Editado por la Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, 2012.

Conti CR. Aspirin and elective surgical procedures (editor's note). *Clin Cardiol.* 1992;15(10): 709-10.

Cruz Jentoft A, Lobos Bejarano JM, Manzano Espinosa L, Martín Martínez A, Minguito Lobo MA, Pérez de Isla L, Vicente García V. Pautas de actuación y seguimiento: Anticoagulación oral. Capítulo 1: Conceptos, indicaciones y precauciones de los anticoagulantes orales. Editado por IMC y FFOMC. 2014

Cubero-Gómez JM, Navarro Puerto MA, Acosta Martínez J, De Mier Barragán MI, Pérez Santigosa PL, Sánchez Burguillos F et al. Assessment methods for aspirin-mediated platelet antiaggregation in type 2 diabetic patients: a degree of correlation between 2 point-of-care methods. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(1):16-20.

Czembirek C, Poesch WP, Eder-Czembirek C, Fischer MB, Perisanidis C, Jesch P, et al. Causes and timing of delayed bleeding after oral surgery. *Clin Oral Investig.* 2014;18(6):1655-61.

Daniel NG, Goulet M, Bergeron R, Paquin R, Landry PE. Antiplatelet drugs: is there a surgical risk?. *J Canadian Dent Assoc.* 2002;68(11):683-87.

Darawade DA, Kumar S, Desai K, Hasan B, Mansata AV. Influence of aspirin on post-extraction bleeding- A clinical study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(suppl 1): S63-S67.

Das A, Liu D. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Exp Hematol Oncol.* 2015;15(4):25. doi: 10.1186/s40164-015-0020-3. eCollection 2015.

Deedwania PC, Huang GW. Role of emerging antithrombotics therapy in the prevention of cardioembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:265-75.

Della Valle A, Sanmartino G, Marenzi G, Tia M, Espedito di Lauro A, Ferrari F, et al. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet- rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1275-8.

División JA, Galgo A, Polo J, Durá R. Prevención primaria con aspirina. *Semergen.* 2012;38(6):366-76.

Eikelboom JW, Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J Suppl.* 2006;8:G38-45.

Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JL. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2suppl.):e89S-119S.

Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, Baird AE, Dinnocenzo R, Meurman JH. Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;1:18(3):e461-72.

Ferrari E, Benhamou P, Cerboni P, Marcel B. Coronary síndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):456-59.

Fillmore WJ, Leavitt BD, Arce K. Dental extraction in the thrombocytopenic patient is safe and complications are easily managed. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(10):1647-52.

Fintel DJ. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;25:343-9.

Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz Z, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders : 10 years experience in three italian Hemophilia Centers. *Haemophilia.*2005;11:504-9.

Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual araquidonic acid-induced platelet activation via adenosin diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 independent pathway. A 700 patient study of aspirin resistance. *Circulation.* 2006;113:2888-96.

Freyenhofer MK, Bruno V, Brozovic I, Jarai R, Vogel B, Farhan S, Hübl W, Willheim M, Wojta J, Huber K. Variability of on-treatment platelet reactivity in patients on clopidogrel. *Platelets.* 2014;25(5):328-36.

Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J. Suppl* 2008;10(Suppl A):A28-A34.

Galea V, Khaterchi A, Robert F, Gerotziafas G, Hatmi M, Elalamy I. Heparin-induced multiple electrode aggregometry is a promising and usefull functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: confirmation in a prospective study. *Platelets*. 2013;24(6):441-7.

Girotra C, Padhye M, Mandlik G, Dabir A, Gite M, Dhonnar R, et al. Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on antiplatelet therapy: a prospective study. *In J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43-99:106.

Givol N, Goldstein G, Peleg O, Shenkman B, Zimran A, Elstein D, et al. Thrombocytopenia and bleeding in dental procedures of patients with Gaucher disease. *Haemophilia*. 2012;18(1):117-21.

Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(Suppl 4):S20-34.

Grove EL, Hvas AM, Johnsen HL, Hedegaard SS, Pedersen SB, Mortensen J, et al. A comparison of platelet function tests and thromboxane metabolites to evaluate aspirin response in healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2010;103:1245-53.

Gurbel P, Becker R, Michelson A, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *JAAC* 2007;50:1822-34.

Hall R, Mazel CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg.* 2011;112:292-318.

Hanken H, Tieck F, Kluwe L, Smeets R, Heiland M, Precht C, et al. Lack of evidence for increased postoperative bleeding risk for dental osteotomy with continued aspirin therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:17-19.

Harrison P. Assessment of platelet function in the laboratory. *Hamostaseologie.* 2009;29:25-31.

Harrison P, Lordkipanidzé M. Testing platelet function. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):411-41.

Hirsh J. Resumen de las guías del American College of Chest Physicians en Terapia Antitrombótica. *Medical trends S.L.* 2012.

Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2005;111:2560-4.

Hong CH, Napeñas JJ, Brennan MT, Furney SL, Lockhart PB: Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:975-9.

Ibrahim O, Oteh M, Syukur A, Che Hassan HH, Fadilah W, Rahman MM. Evaluation of aspirin and clopidogrel resistance in patients with acute

coronary síndrome by using adenosine diphosphate test and aspirin test. *Pak J Med Sci.* 2013;29(1):97-102.

Ishiwaka I, Okamoto T, Morita S, Shiramizu F, Fuma Y, Ichinose S, et al. Blue-violet light emitting diode (LED) irradiation immediately controls socket bleeding following tooth extraction: clinical and electron microscopic observations. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(5):333-8.

Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B et al. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg.* 2009;109(1):25-31.

Jimenez Y, Poveda R, Gavaldá C, Margaix M, Sarrión G. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13:E176-9.

John J, Koshy SK. Current oral antiplatelets: focus update on prasugrel. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:343-9.

Kosyfaki P, Att W, Strub JR. The dental patient on oral anticoagulant medication: a literatura review. *J Oral Rehabil.* 2011;38:615-33.

Kovich O, Otley C. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):233-37.

Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(10):2063-6.

Lazar LD, Lincoff AM. Prasugrel for acute coronary síndromes: faster, more potent, but higher bleeding risk. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:707-14.

Lee J, Kim JK, Kim JH, Dunuu T, Park S, Park SJ, et al. Recovery time of platelet function after aspirin withdrawal. *Curr Ther Res Clin.* 2014;76:26-31.

Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkila J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004;25:476-83.

Lev EI, patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):27-33.

Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet.* 2012;379:648-61.

Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Katsiki N, Giannoglou GD, Ziakas AG. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol.* 2011;108(7):964-67.

Little JW. New oral anticoagulants: will they replace warfarin?. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113:575-80.

Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93:544-51.

Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with acquired coagulopathy. Part 1: coagulopathies from systemic disease. *Br dent J.* 2003. 195:439-45.

Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with acquired coagulopathy. Part 2: coagulopathies from drugs. *Br dent J.* 2003. 195:495-501.

López Fernández MF, Galego García A, Torrado T. Laboratorio básico de plaquetas. *J Platelets.* 2014;2(2):9-16.

Lozano ML. Pregrado de Hematología. Capítulo 25. Fisiología de la Hemostasia. Moraleda Jimenez JM. Editado por Luzán 5, S.A. 2011; pag: 517-36.

Lu MM, Zhuang XH, Gao YM. Correlation between platelet aggregation rates of aspirin users and intrasocket clotting after extraction of a maxillaey tooth with periodontitis. *Sanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2014;23(3):328-32.

Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 56 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(9):1262-65.

Malek LA, Klopotoski M, Spiewak M, Wozniak K, Was J, Misko J, et al. Platelet reactivity and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;10:553-58.

Martínez-López F, Oñate-sánchez R, Arrieta-Blanco JJ, Oñate-Cabrerizo D, Cabrerizo-Merino MC. Clinical diseases with thrombotic risk and their pharmacological treatment: How they change the therapeutic attitude in dental treatments. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(6):e888-95.

Mauricio A, Sánchez MJ, Marco P. Valoración de los antiagregantes plaquetarios en el laboratorio de hemostasia y su repercusión en la práctica clínica. *J Platelets.* 2014;2(2):17-25.

Medeiros OJ, Miranda MS, Ribeiro DPB, et al. *Cirurgia dos dentes inclusos.* Santos. Sao Paulo, Brazil, 1st edition, 2003.

Michelson AD. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:s33-8.

Morel-Kopp MC, Tan CW, Brighton TA, McRae S, Baker R, Tran H, et al. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT: results of a large Australian study. *Thromb Haemost.* 2012;107(3):575-83.

Moraleda Jimenez JM. *Pregrado de Hematología..* Capítulo 30. Enfermedad tromboembólica. Lecumberri R. Luzán 5, S.A. 2011; 597-618.

Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk factors affecting post-operative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:1550-6.

Napeñas JJ, Oost FC, DeGroot A, et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115:813-8.

Okamoto T, Ishikawa I, kumasaka A, Morita S, Katagiri S, Okano T y cols. Blue-violet light-emitting diode irradiation in combination with hemostatic gelatin sponge (Spongel) application ameliorates immediated sockets bleeding in patients taking warfarin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(2):170-7.

Olmos-Carrasco O, Pastor-Ramos V, Espinilla-Blanco R, Ortiz-Zárate- A, García-Ávila I, Rodríguez-Alonso E, et al. Hemorrhagic complications of dental extractions in 181 patients undergoing double antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:203-10.

Owens CD, Belkin M. Thrombosis and coagulation: operative management of the anticoagulated patients. *Surg Clin North Am.* 2005;85:1179-89.

Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparatice review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;18:133-48.

Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66-93-7.

Páramo JA, Aranguren A, Pérez.Salazar M, Cuesta B. Antiagregantes plaquetarios. *Medicine*. 2001;8:2823-31.

Park MW, Her SH, Kwon JB, et al. Safety of dental extractions in coronary drug-eluting stenting patients without stopping multiple antiplatelet agents. *Clin Cardiol*. 2012;35:225-30.

Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest*. 2004;126:234S-64S.

Pereira CM, Gasparetto PF, Carneiro DS, Corrêa ME, Souza CA. Tooth extraction in patients on oral anticoagulants: prospective study conducted in 108 brazilian patients. *ISRN Dent*. 2011;2011:203619. doi: 10.5402/2011/203619. Epub 2011

Petricevic M, Kopjar T, Gasparovic H, Milicic D, Svetina L, Zdilar B et al. Impact of aspirin resistance on outcomes among patients following coronary artery bypass grafting: exploratory analysis from randomized controlled trial (NCT01159639). *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(4):522-31.

Piot B, Sigaud –Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaërt M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93:247-50.

Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007;49_253-8.

Quilici J, loosveld M, Camoin L, Moro PJ, Saut N, Gaborit B, Pankert M, Cohen W, Lambert M, Beguin S, MOrange PE, Bonnet JL, Alessi MC, Cuisset T. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am J Cardiol.* 2013;111(7):985-90.

Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:168-75.

Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballota A, De Benedetti D, Conti. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):123-9.

Ridker PM, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-1304.

Ripolles-de Ramón J, Muñoz-Corcuera M, Bravo-Llatas C, Bascones-Martínez A. Tranexamic acid gel in patients treated with oral anticoagulants. *Med Clin (Barc).* 2014;143(11):484-8.

Rodríguez Bueno. Atlas de Hemostasia. Capítulo 3: Factores de la coagulación. Ediciones GRU. 1ª edición, Julio 2005.

Rodríguez-Cabrera MA, Barona-Dorado C, Leco-Berrocal I, Gómez-Moreno G, Martínez-González JM. Extraction without eliminating anticoagulant treatment: a literatura review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16:e800-4.

Romney G, Glick M. An update concept of coagulation with clinical implications. J Am Dent Assoc. 2009; 140:567-74.

Ross S, Paré G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. Pharmacogenomics. 2013;14(13):1565-72.

Ruiz Argüelles, Ruiz Delgado. Fundamentos de Hematología. Parte 4. Capítulo 18: Fisiopatología de la hemostasia. Editorial Médica Panamericana. 5º edición. Septiembre 2014.

Scarano A, Sinjari B, Murmura G, Mijiritsky E, Laculli F, Mortellaro C, et al. Hemostasis control in dental extractions in patients receiving oral anticoagulant therapy: an approach with calcium sulfate. J Craniofac Surg. 2014;15(3):843-6.

Scully C, Baum B. Evidence of oral disease's impact. Oral Dis. 2012;18:725-7.

Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AL, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:246-51.

Shah A, Shah ST, Shah I, Zia-Ur-Rehman. Postextraction bleeding associated with long term maintenance dose of aspirin 75-150mg. *Pakistan Oral and dental Journal*. 2012;32(2):199-202.

Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121:512-8.

Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost*. 2010;8:250-56.

Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2013;34:489-98.

Siller-Matula JM, Gouya G, Wolzt M, Jilma B. Cross validation of the Multiple Electrode Aggregometry. A prospective trial in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):397-403.

Siller-Matula JM, Krumhuber J, Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol*. 2010;159:502-17.

Soares EC, Costa FW, Bezerra TP, Nogueira CB, de Barros Silva PG, Batista SH, et al. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. *Oral Maxillofac Surg.* 2015;19(2):209-16.

Solomon C, Hartmann J, Osthaus A, Schöchl H, Raymondos K, Koppert W, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery in relation to preoperative point-of-care assessment of platelet adhesion and aggregation. *Platelets.* 2010;21:221-28.

Spangler D, Rothenburger S, Nguyen K, Jampani H, Weiss S, Bhende S. In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms. *Surg Infect (Larchmt).* 2003;4:255-62.

Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. REGIMEN Investigators. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: The REGIMEN registry. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(6):1246-52.

Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120:2954-62.

Svensson R, Hallmer F, Englesson CS, Svensson PJ, Becktor JP. Treatment with local hemostatic agents and primary closure after tooth extraction in warfarin treated patients. *Swed Dent J.* 2013;37(2):71-7.

Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2261-73.

Trenk D, Hochholzer W. Genetics of platelet inhibitor treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;77(4):642-53.

Valarche V, Desconclois C, Boutekedjiret T, Dreyfus M, Proulle V. Multiplate whole blood impedance aggregometry: a new tool for von Willebran disease. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1645-7.

Verma G, Tiwari AK, Chopra S. Aspirin and exodontias: a comparative study of bleeding complications with aspirin therapy. *Int J Dent Sci Res.* 2013;1(2):50-53.

Von Pape KW, Dzijan-Horn M, Bohner J, Spannagl M, Weisser H, Calatzis A. Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate. *Hamostaseologie.* 2007;27(3):155-60.

Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(1):77-81.

Wahl MJ. Dental surgery and antiplatelet agents: Bleed or die. *Am J Med.* 2014;127:260-67.

Ward B, Smith M. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: Literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1454-60.

Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1843-53.

Würtz M, Hvas AM, Christensen KH, Rubak P, Kristensen SD, Grove EL. Rapid evaluation of platelet function using the Multiplate® Analyzer. *Platelets.* 2014;25(8):628-33.

Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordiolo G, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14:27-30.

