

**INCIDENCIA DE SANGRADO DURANTE Y DESPUÉS DE LA TERAPIA
PERIODONTAL EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE SÍNDROME
CORONARIO AGUDO RECIENTE EN REHABILITACIÓN CARDIOVASCULAR
MEDICADOS CON ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA DUAL**

**DANIELA FONSECA BOLÍVAR
PAOLA GUARDIA QUIRÓS**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
PROGRAMA DE PERIODONCIA Y MEDICINA ORAL
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
BOGOTÁ D.C. FEBRERO 2020**

HOJA DE IDENTIFICACIÓN

Universidad El Bosque

Facultad Odontología

Programa Odontología

Título: Incidencia de sangrado durante y después de la terapia periodontal en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo reciente en rehabilitación cardiovascular medicados con antiagregación plaquetaria dual.

Grupo de Investigación: UIBO- Unidad de Investigación Básica Oral

Línea de investigación: Medicina periodontal

Institución(es) participante(s): Fundación Clínica Shaio. Bogotá D.C

Tipo de investigación: Posgrado /Grupo

Estudiantes/ residentes: Daniela Fonseca Bolívar
Paola Guardia Quirós

Director: Dra. Sandra Moscoso

Codirector: Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil

Asesores Estadístico Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

HERNANDO MATIZ CAMACHO	Presidente del Claustro
JUAN CARLOS LPEZ TRUJILLO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL G.	Rector(a)
RITA CECILIA PLATA DE SILVA	Vicerrector(a) Académico
FRANCISCO FALLA	Vicerrector Administrativo
MIGUEL OTERO CADENA	Vicerrectoría de Investigaciones.
LUIS ARTURO RODRÍGUEZ	Secretario General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
MARIA ROSA BUENAHORA	Decana Facultad de Odontología
MARTHA LILILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA ESCOBAR	Directora Área Bioclínica
MARIA CLARA GONZÁLEZ	Director Área comunitaria
FRANCISCO PEREIRA	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología
MIGUEL FERNANDO VARGAS DEL CAMPO	Director postgrado de periodoncia y medicina oral
MARIA ALEJANDRA SABOGAL BASIL	Coordinadora postgrado de periodoncia y medicina oral

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	
Abstract	
1. Introducción	1
2. Marco teórico	4
2.1 Enfermedad cardiovascular	4
2.1.1 Incidencia y prevalencia	5
2.1.2 Etiología	5
2.1.3 Características de la enfermedad	6
2.1.4 Factores de riesgo	6
2.1.5 Tratamiento	7
2.2 Enfermedad Periodontal	8
2.2.1 Características de la enfermedad	8
2.2.2 Patogenia y factores de riesgo	9
2.2.3 Diagnóstico y clasificación	10
2.3 Enfermedad Periodontal y Enfermedad Cardiovascular	12
2.4 Mecanismos de coagulación	18
2.5 Antiagregación plaquetaria	19
2.5.1 Agregación plaquetaria	22
2.6 Antiagregantes plaquetarios	22
2.6.1 Mecanismo de acción	22
2.6.2 Vía de la ciclooxigenasa	23
2.6.3 Antagonistas del receptor ADP	23
2.6.4 Glicoproteínas IIb- IIIa	24
2.6.5 Antagonistas del receptor de trombina	24
2.6.6 Inhibidores de la fosfodiesterasa	24
2.6.7 Clasificación antiagregantes plaquetarios	25
2.7 Control de hemorragia	29
2.8 Ácido tranexámico	32

2.9 Cloruro de aluminio	38
2.10 Protocolo de atención	38
2.10.1 Recomendaciones clínicas	39
2.10.2 Profilaxis antibiótica	40
2.10.3 Abordaje del paciente con antiagregación plaquetaria	40
2.10.4 Anestesia en pacientes con compromiso cardiovascular	41
3. Planteamiento del problema	43
4. Justificación	44
5. Situación actual	45
6. Objetivos	48
6.1 Objetivo general	48
6.2 Objetivos específicos	48
7. Metodología del proyecto	49
7.1 Tipo de estudio	49
7.2 Población y muestra	49
7.2.1 Técnica de muestreo	49
7.2.2 Tipo de asignación	49
7.2.3 Ocultación de la asignación	49
7.2.4 Cegamiento	50
7.3 Métodos y técnicas para la recolección de la información	50
7.3.1 Diseño del estudio	50
7.3.2 Pacientes	51
7.3.3 Criterios de exclusión	51
7.3.4 Criterios de inclusión	52
7.3.5 Historia clínica y examen periodontal.....	52
7.3.6 Terapia periodontal	54
7.3.7 Características e incidencia del sangrado	55
7.3.8 Análisis estadístico	56
8. Resultados	57
8.1 Características de pacientes incluidos en el estudio	57
8.2 Tratamiento periodontal recibido por cuadrante	59

8.3	Terapia de anti agregación dual según tipo de tratamiento	60
8.4	Descripción del tiempo de formación de coágulo según terapia periodontal	60
8.5	Descripción del tiempo de formación de coágulo según terapia de anti agregación dual.....	62
8.6	Descripción del tiempo de formación de coágulo según número de dientes tratados.....	63
8.7	Descripción del tiempo de formación de coágulo según número de superficies sangrantes.....	64
8.8	Descripción de la cantidad de sangrado según terapia anti agregante dual	65
8.9	Descripción de la cantidad de sangrado según el número de dientes tratados	67
9.	Discusión	68
10.	Conclusiones	71
11.	Referencias bibliográficas	72
12.	Anexos	75
12.1	Formato de registro de periodontograma maxilar superior.....	75
12.2	Formato de registro de periodontograma maxilar inferior	76
12.3	Formato de guía práctica de fase higiénica periodontal	77
12.4	Formato de registro de incidencia de sangrado	79
12.5	Formato de registro de incidencia de sangrado al cepillado.....	81
12.6	Formato de consentimiento informado estudios institucionales	83

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de tratamiento por paciente

Tabla 2. Tipo de medicación según tipo de tratamiento

Tabla 3. Tiempo de formación de coágulo según tratamiento

Tabla 4. Tiempo de formación de coágulo según medicamento

Tabla 5. Tiempo de formación de coágulo según dientes tratados

Tabla 6. Tiempo de formación de coágulo según número de superficies con sangrado

Tabla 7. Cantidad de sangrado según medicamento

Tabla 8. Cantidad de sangrado según número de dientes tratados

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Distribución de pacientes de acuerdo a terapia antiagregante dual
- Figura 2.** Tratamiento por cuadrantes
- Figura 3.** Índices periodontales
- Figura 4.** Formación coágulo según tratamiento
- Figura 5.** Formación de coágulo de acuerdo al medicamento
- Figura 6.** Formación de coágulo según número de dientes tratados
- Figura 7.** Formación coágulo según número de superficies sangrantes
- Figura 8.** Sangrado moderado de acuerdo a medicamento
- Figura 9.** Cantidad de sangrado según número de dientes tratados

RESUMEN

INCIDENCIA DE SANGRADO DURANTE Y DESPUÉS DE LA TERAPIA PERIODONTAL EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO RECIENTE EN REHABILITACIÓN CARDIOVASCULAR MEDICADOS CON ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA DUAL

Antecedentes: Pacientes con síndrome coronario agudo que ingresan a rehabilitación cardíaca diagnosticados con enfermedad periodontal requieren de una terapia para evitar su progresión. Debido a la medicación antiplaquetaria estos pacientes van a presentar un alto riesgo de sangrado y actualmente no existen protocolos para el control de esta.

Objetivo: Evaluar la incidencia de sangrado temprano y tardío y el tiempo de formación del coágulo durante y después de la terapia periodontal supragingival versus raspaje y alisado radicular a campo cerrado en pacientes con síndrome coronario agudo reciente medicados con antiagregación dual.

Materiales y métodos: 4 pacientes del programa de rehabilitación cardiovascular de la Fundación clínica Shaio con historia de síndrome coronario agudo en el último mes medicados bajo terapia de antiagregación dual: Clopidogrel+ASA o Prasugrel+ ASA fueron evaluados. Once cuadrantes recibieron tratamiento periodontal con RAR-H o US, según aleatorización. La terapia periodontal se realizó en dos citas. Treinta minutos previos a la terapia periodontal los pacientes fueron premedicados con profilaxis antibiótica. La incidencia de sangrado fue evaluada de manera inmediata y tardía. El sangrado se asocio con sangrado gingival, número de dientes tratados por cuadrante, tipo de tratamiento periodontal, y terapia de antiagregación dual a través de la prueba Chi cuadrado de Pearson. Un nivel de significancia de 5% fue aplicado para todos los análisis.

Resultados: Tres hombres y una mujer entre los 43 y 65 años fueron incluidos, todos los pacientes fueron diagnosticados con periodontitis estadio III grado B. Once cuadrantes fueron evaluados, 63.3% (n=4) recibieron US y el 36.7% fueron tratados con RAR-H. Tres pacientes estaban bajo la terapia con clopidogrel +ASA (81.8%) de los cuales se incluyeron nueve cuadrantes. Un paciente fue medicado con Prasugrel +ASA (18.2%) del cual se incluyeron dos cuadrantes. Se demostró que la cantidad de sangrado fue mayor en pacientes medicados con Prasugrel +ASA ($p=0.001$). Hubo una tendencia con respecto al tiempo de formación de coágulo el cual parece ser dependiente de la terapia de antiagregación dual.

Conclusiones: Los pacientes no presentaron incidencia al sangrado sin embargo la cantidad fue mayor en los medicados con prasugrel + ASA el cual fue controlado fácilmente con compresión.

Palabras claves: Enfermedad cardiovascular, enfermedad periodontal, síndrome coronario agudo.

ABSTRACT

BLEEDING INCIDENCE DURING AND AFTER PERIODONTAL THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN CARDIOVASCULAR REHABILITATION MEDICATED WITH DUAL ANTIPLATELET THERAPY

Background: Patients with acute coronary syndrome who attend to the cardiovascular rehabilitation program and that are diagnosed with periodontitis require periodontal therapy to prevent its progression. Due to dual antiplatelet therapy, these patients have a higher risk of bleeding and there are not available currently protocols to control it.

Objective: assess the early and delayed bleeding incidence and duration of clot formation time during and after supragingival periodontal therapy with cavitron versus hand instrumentation in patients with acute coronary syndrome who are under dual antiplatelet therapy

Methods: Three male and one female patient between 43 and 65 years with a history of acute coronary syndrome in the last month prior to periodontal evaluation with dual antiplatelet therapy and diagnosed with periodontal disease were included. Subsequently, the periodontal therapy was done in two ways depending on randomization: cavitron or hand instrumentation. Periodontal therapy was performed in two appointments. 30 minutes prior to periodontal therapy patients took antibiotic prophylaxis. The incidence of bleeding was evaluated as early and delayed bleeding. The statistical Pearson's Chi-squared Test to correlate the variables was used.

Results: a total of 11 quadrants were evaluated, 63.3% received periodontal treatment with cavitron and 36.7% received hand instrumentation. Three patients were medicated with Clopidogrel+ ASA (81.8%) and one patient with Prasugrel+ASA (18.2%). All of the patients were diagnosed with Periodontitis Stage III. Grade B. It was found bleeding incidence in every quadrant. However, it was demonstrated that the bleeding quantity was higher in patients medicated with Prasugrel+ ASA ($p=0.001$). Also, it was found that bleeding incidence could vary from one quadrant to another in the same individual. There was a tendency regarding the time of clot formation which it seems to be dependent from the type of periodontal treatment and the dual antiplatelet therapy. Plaque index percentage was 79% for all the surfaces evaluated, bleeding percentage was 74% while for inflammation variable it was 25%.

Conclusions: Patients medicated with Prasugrel+ ASA have a higher incidence of bleeding during the periodontal therapy. However, the hemorrhage evidenced was easily controlled with hemostatic methods such as a compression.

Key Words: Acute coronary syndrome, heart disease, periodontal disease.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo comprende la angina inestable e infarto agudo del miocardio, el cual se clasifica según sus cambios electrocardiográficos en infarto del miocardio con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST. [Libby *et al.*, 2017]. El síndrome coronario agudo se desencadena por fisuras o rupturas de placas ateromatosas de la pared arterial coronaria estimulando una respuesta trombótica y obstrucción variable del flujo en la arteria coronaria la cual causa lesión miocárdica isquémica. [Libby *et al.*, 2017].

La incidencia de las enfermedades que engloban el síndrome coronario agudo cada día es mayor, así mismo lo es la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal genera una respuesta inflamatoria crónica que ocasiona un incremento en los niveles circulantes de citoquinas, proteínas de fase aguda, y factores procoagulantes que conducen a un aumento en el riesgo para enfermedades cardiovasculares, por lo tanto, conlleva un agravamiento de la condición sistémica en pacientes con síndrome coronario agudo y es por esto necesario recalcar la importancia del tratamiento periodontal en pacientes con esta condición sistémica para evitar nuevos eventos coronarios agudos y contribuir a la reducción de marcadores de riesgo cardiovascular a largo plazo [Libby *et al.*, 2017].

La evidencia epidemiológica sugiere la existencia de una relación entre la enfermedad periodontal y el síndrome coronario agudo debido a la respuesta sistémica que se origina mediada por antígenos de bacterias que activan anticuerpos, células endoteliales, y monocitos generando un aumento en los niveles de citoquinas, proteínas de fase aguda y factores proinflamatorios y procoagulantes que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los pacientes muestran un deterioro de su condición cardíaca durante la rehabilitación cardiovascular por lo que es importante el tratamiento periodontal, sin embargo este tipo de tratamiento no se encuentra incluido en el manejo post evento de los pacientes con síndrome coronario agudo donde se indica que los pacientes deben asistir a un programa de rehabilitación cardiovascular, en donde realizan ejercicio monitorizado y se les realiza un plan de control de factores de riesgo para mejorar su estilo de vida, como la suspensión del hábito de fumar, controlar hábitos alimentación, además de estar en tratamiento con antiagregantes

duales por lo menos durante un año y que durante ese tiempo no se pueden realizar ningún tipo de procedimiento quirúrgico. Los pacientes en rehabilitación cardiovascular muestran una reducción de la mortalidad del 45%. El tratamiento periodontal contribuye a la reducción de la infección, disminuye el riesgo de desestabilización de la placa ateromatosa y de los niveles de marcadores proinflamatorios a largo plazo. Se han establecido controversias con respecto a que el tratamiento de la enfermedad periodontal genera un trauma local el cual podría incrementar el sangrado en los tejidos blandos de los pacientes con antiagregación dual, sin embargo, el protocolo de atención en este tipo de paciente aún no está establecido. Un estudio reportó que no hay diferencia significativa del sangrado posoperatorio posterior a una cirugía oral invasiva en pacientes con terapia única o terapia dual [Alkhaly *et al.*, 2017].

La mayoría de los pacientes antiagregados pueden tratarse sin necesidad de interrumpir su dosis de medicamentos teniendo en cuenta el uso de medidas hemostáticas locales para el control del sangrado, así como la reducción de la inflamación mediante una adecuada higiene oral, mediante el uso de agentes antimicrobianos [Alkhaly *et al.*, 2017].

Con respecto al manejo de antibióticos, la premedicación antibiótica con amoxicilina ha mostrado una reducción entre el 50-70% de la bacteremia después de los procedimientos dentales [Anderson *et al.*, 2017]. Sin embargo, no se conoce si puede reducir los marcadores proinflamatorios generados por la terapia periodontal como para justificar su utilización en pacientes con síndrome coronario agudo. La utilización de antibióticos como adjunto a la terapia periodontal muestra un efecto positivo adicional a la terapia mecánica. Sin embargo, estos efectos no son significativos al año posterior del tratamiento. La terapia de amoxicilina en conjunto con metronidazol protege de la pérdida de inserción en pacientes con periodontitis que no reciban terapia mecánica en un periodo de 6 meses. El uso de terapia antibiótica como coadyuvante a la terapia mecánica tiene un efecto de la reducción de la proteína C reactiva reduciendo el riesgo cardiovascular en pacientes con periodontitis [Libby *et al.*, 2017].

Este estudio evaluó la incidencia de sangrado y el tiempo de formación del coágulo en pacientes con síndrome coronario agudo reciente medicados con una terapia de antiagregación dual, que se encuentran en el programa de rehabilitación cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio, los pacientes se diagnosticaron con enfermedad periodontal y por lo tanto fueron tratados con dos protocolos de atención basados en aleatorización para el control de la hemorragia inmediata, a mediano plazo o tardía con el fin de evaluar efectividad y eficacia de los tratamientos propuestos y poder definir un protocolo de atención.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Enfermedad cardiovascular

Es un grupo de desordenes del corazón y vasos sanguíneos que incluyen enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad congénita cardíaca, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Las numerosas condiciones anteriormente descritas se relacionan con un proceso denominado aterosclerosis, condición que se desarrolla cuando una placa se forma en las paredes de las arterias, ocasionando que estas sean más estrechas y por lo tanto que el flujo sanguíneo se dificulte [Libby *et al.*, 2017].

El término síndrome coronario agudo fue introducido por Fuster en 1985 para diferenciar los eventos fisiopatológicos específicos que distinguen la angina inestable y el infarto de miocardio de la enfermedad coronaria estable. Actualmente es un término operacional especialmente útil en la evaluación de los pacientes con dolor torácico con el que se designa a cualquier conjunto de síntomas clínicos, compatibles con isquemia miocárdica aguda [Libby *et al.*, 2017].

El síndrome coronario agudo se desencadena por fisuras o ruptura de placas de ateroma de la pared arterial coronaria lo cual estimula una respuesta trombótica que lleva a la obstrucción variable del flujo en la arteria coronaria que desencadena lesión miocárdica isquémica que puede ser definida como una angina inestable o infarto agudo del miocardio. El infarto agudo del miocardio se clasifica según sus cambios electrocardiográficos en infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) e infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) [Anderson *et al.*, 2017].

Angina inestable se le denomina al dolor agudo repentino en el pecho que usualmente ocurre en reposo. Por otra parte, infarto agudo del miocardio es un evento de necrosis miocárdica causada por un síndrome isquémico inestable. En la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación, la obstrucción es típicamente incompleta, mientras que en el infarto de miocardio con elevación la

obstrucción es completa y su diagnóstico siempre debe correlacionarse con el análisis de troponina [Libby *et al.*, 2017].

2.1.2 Incidencia y prevalencia

Según la asociación americana del corazón (AHA, por su sigla en inglés) 71.3 millones de americanos sufrieron alguna forma de enfermedad cardiovascular en el 2003. Para finales del 2007, 700.000 americanos sufrieron un nuevo evento coronario y cerca de 500.000 tuvieron uno reciente. Se ha estimado que en Estados Unidos pueden ocurrir 175.000 infartos agudos del miocardio silentes cada año [Braunwald *et al.*, 2012].

El riesgo de desarrollar enfermedad coronaria a lo largo de la vida después de los 40 años es 49% para hombres y 32% para mujeres. El promedio de edad del primer infarto agudo del miocardio es de 65.8 años para los hombres y 70.4 años para las mujeres. La incidencia de enfermedad cardiovascular en mujeres después de la menopausia es de 2 a 3 veces [Hernández *et al.*, 2019].

En Colombia, de acuerdo con las estadísticas publicadas por el Ministerio de la Protección Social en el informe sobre la situación de salud en Colombia, la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años o más [Hernández *et al.*, 2019].

2.1.2 Etiología

Existen cuatro diversos mecanismos que causan síndrome coronario agudo a. Ruptura o fisura de la placa, usualmente se asocia con inflamación mostrando niveles incrementados de proteína c reactiva en donde se genera la sobreproducción de metaloproteinasas de la matriz que generan la descomposición del colágeno generando susceptibilidad de ruptura de la capa fibrótica. b. Ruptura de la placa no asociada a la inflamación, involucrando a otros mecanismos en la patogénesis como lo es el estrés psicológico que activa el sistema nervioso central y conlleva a la liberación de catecolaminas asociadas con el incremento de la presión sanguínea, vasoconstricción coronaria, hipercoagulabilidad, constricción microvascular coronaria, y se genera amplificación de la

inflamación debido a que los beta adrenérgicos estimulan los monocitos proinflamatorios. c. Erosión de la placa en donde los neutrófilos son atraídos por las quimiocinas producidas por las células endoteliales activadas, se congregan en la íntima desnuda y liberan tramas extracelulares llamadas NETs, las cuales generan oxidantes como el ácido hipocloroso y estimulan la coagulación local, las plaquetas interactúan con la membrana liberando su contenido granular incluyendo las quimiocinas que reclutan leucocitos formando el nido de un trombo blanco. d. Vasoespasmo, un fenómeno en las arterias epicárdicas que afectan también la microcirculación [Libby *et al.*, 2017].

2.1.3 Características de la enfermedad

La experiencia clínica demuestra que la presentación clínica del síndrome coronario agudo es variable con síntomas triviales que empiezan desde un discomfort en el pecho en algunos casos hasta un colapso hemodinámico o arrítmico extremo. Las características que se presentan son un reflejo de una isquémica miocárdica severa combinada con activación de sistema nervioso autónomo. Entre los signos y síntomas que se pueden detectar se encuentran a. Dolor en el pecho relacionado a la isquemia, b. Cuarto ruido cardíaco, debido a un llenado forzado no completo del ventrículo izquierdo, c. Fiebre de bajo grado, relacionada con la inflamación, d. Incremento en los niveles de troponina, debido a la fuga de proteína de los miocitos cardíacos liberados, e. Taquicardia, relacionada a la activación simpática, f. Náusea y vómito debido a la activación vagal [Jenid *et al.*, 2017].

2.1.4 Factores de riesgo

Según la OMS entre los factores de riesgo se encuentran el sedentarismo, tabaco, uso de alcohol, diabetes, dieta desbalanceada, dislipidemia, hipertensión. Los efectos de factores de riesgo de comportamiento pueden presentarse en individuos con una presión arterial elevada, glucosa elevada, lípidos en sangre elevados, sobrepeso y obesidad por lo que se recomienda dejar de fumar, una dieta baja en sal, consumir frutas y vegetales.

La actividad física puede mejorar y mantener la salud cardiovascular. Dentro de sus beneficios están mejorar la condición física, disminuir los niveles de glicemia y bajar de peso. El aumento de la accesibilidad de comida rápida, alta en calorías y la disminución de trabajos que permitan una actividad física han contribuido a la epidemia de la obesidad y subsecuente el aumento en la hipertensión y diabetes tipo II [Braunwald *et al.*, 2012].

Los adultos diagnosticados como obesos tienen un riesgo muy alto de tener enfermedad cardiovascular (falla cardíaca, fibrilación auricular) en comparación con los adultos de un peso normal. Los adultos con sobrepeso y obesidad deben ser sometidos a programas para cambiar su estilo de vida con una duración de más de 6 meses donde se adhieren a dietas hipocalóricas de 800-1.500 calorías y se recomienda que la actividad física sea de 200-300 minutos a la semana [Timmis *et al.*, 2015].

2.1.5 Tratamiento

Según los signos y síntomas se establece la gravedad y se determina el tratamiento del síndrome coronario agudo. La intervención coronaria percutánea primaria, es la intervención de reperfusión de preferencia, se debe realizar lo antes posible cuando llega al hospital después de 120 minutos de haber recibido tratamiento fibrinolítico. Estas condiciones pueden ser tratadas mediante betabloqueadores, antihipertensivos, bloqueadores de canales de calcio, terapia analgésica, estatinas, inhibidores en la enzima convertidora de angiotensina y anticoagulantes [Libby *et al.*, 2017].

La aspirina debe ir acompañada de una dosis de receptor antagonista de P2Y12 antes de la intervención coronaria primaria. El clopidogrel normalmente ha sido el medicamento de elección, pero ahora se le está dando preferencia a prasugrel y ticagrelor, los cuales son más potentes y rápidamente activos que el clopidogrel. Prasugrel y ticagrelor reducen el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en un 19 y 16% en comparación con clopidogrel. Sin embargo, el prasugrel aumenta el riesgo de amenazar la vida y sangrados fatales en pacientes con historia de accidente cerebrovascular. Estos sangrados fueron menos evidentes en ticagrelor. Cualquiera de estos

receptores se utilizan junto a la aspirina y la terapia antiagregante debe continuar 12 meses después de la intervención percutánea coronaria [Knutti *et al.*, 2019].

Se recomienda la utilización de una terapia de antiagregación dual para prevenir trombosis primaria y secundaria, a un corto plazo. Esta terapia busca evadir el riesgo de trombosis temprana dada principalmente por la falta de endotelialización del stent y en un largo plazo reduce futuros eventos coronarios no relacionados con el inicial [Libby *et al.*, 2017].

Además, se debe realizar la corrección de factores de riesgo como tabaco, hiperlipidemia, disminuir los niveles de LDL por debajo de 100, realizar actividad física moderada según la capacidad funcional de cada individuo [Libby *et al.*, 2017].

2.2 Enfermedad periodontal

Según la nueva clasificación de la enfermedad periodontal propuesta en el 2017, la periodontitis se define como una enfermedad crónica inflamatoria, multifactorial asociada con disbiosis de la biopelícula y caracterizada por una destrucción del tejido de soporte dental que comprende encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular [Papapanou *et al.*, 2018].

2.2.1 Características de la enfermedad

La periodontitis se caracteriza por pérdida del tejido de soporte periodontal, que se manifiesta por la pérdida de inserción clínica, pérdida ósea radiográfica, presencia de bolsas periodontales, hemorragia gingival, inflamación gingival, y movilidad dental incrementada [Papapanou *et al.*, 2018].

2.2.2 Patogenia y factores de riesgo

El origen de las enfermedades periodontales es la acumulación de bacterias que forman parte de la biopelícula en el área cervical de los dientes y se continúa con el desarrollo hacia la raíz del mismo; la destrucción del periodonto sucede de manera paulatina y depende del lugar de la localización de la infección. La presencia de bacterias patógenas en los tejidos de soporte del diente alteran el balance hemostático entre el huésped y la flora oral, aunque la enfermedad periodontal sea de origen infeccioso existen diversos factores que facilitan la progresión de esta como lo son la genética, edad, tabaquismo, los hábitos de higiene, diabetes, obesidad, el tipo de flora oral, nivel, la raza y el sexo [Hajishengallis ., 2015].

La transición de salud periodontal a enfermedad es asociada a una disbiosis en la comunidad microbiana. Se han descrito varias especies bacterianas residentes en el biofilm entre las que se encuentran *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Treponema denticola*, *Streptococcus*, *Prevotella nigrescens*, *Fusobacterium nucleatum* y *Eikenella corrodens* [Hajishengallis ., 2015].

Esta microbiota oral disbiótica es rica en factores de virulencia y se adapta y prospera en ambientes inflamatorios. Las bacterias se encuentran en el surco gingival, tanto en el fluido crevicular como en el epitelio del surco. El ambiente subgingival es rico en mediadores inflamatorios. En la periodontitis, la respuesta inmune del huésped es disregulada, por lo tanto no es efectiva contra el crecimiento bacteriano [Hajishengallis ., 2015].

Esta enfermedad infecciosa se asocia a bacterias anaerobias las cuales inducen una respuesta inmune local con repercusiones sistémicas. Esta infección perpetua una respuesta sistémica mediada por antígenos de bacterias que activan anticuerpos, células endoteliales, monocitos, generando un aumento en los niveles circulantes de citocinas, proteínas de fase aguda, factores pro inflamatorios y pro coagulantes que aumentan el riesgo cardiovascular [Hajishengallis ., 2015].

En periodontitis, la presencia de bacterias en la biopelícula induce a una respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales. Esta infección provoca la producción de citocinas y otros mediadores proinflamatorios como la IL-1, TNF-a, prostaglandina E2, y la activación general del sistema inmune adaptativo [Hajishengallis ., 2015].

Esta infección tiene un patrón de cronicidad ya que esta respuesta inmune sostenida y no controlada, conduce a un estado inflamatorio crónico con un aumento posterior de los reactantes de fase aguda, como PCR, IL-6, y factores de coagulación como el fibrinógeno [Papapanou *et al.*, 2018].

2.2.3 Diagnóstico y clasificación

Se evalúan dos elementos claves en la periodontitis a. Estadios, determinan la severidad, el grado de destrucción periodontal determinada por la magnitud, b. Grados, determina la tasa de progresión, evalúa la velocidad de destrucción, los factores de riesgo, como el tabaquismo o la diabetes, afectan la tasa de progresión de la periodontitis, y, en consecuencia pueden aumentar la conversión de una etapa a la siguiente [Papapanou *et al.*, 2018].

Estadio I: Étapa inicial de pérdida de inserción clínica en respuesta a la persistencia de inflamación gingival y disbiosis de la biopelícula, es de difícil detección temprana y se describe cuando hay pérdida de inserción clínica interproximal de 1 a 2 mm, profundidad al sondaje menor o igual a 4 mm, pérdida ósea radiográfica horizontal, que abarca menos del 15% de tercio coronal.

Estadio II: Periodontitis establecida, hay pérdida de inserción clínica interproximal de 3 a 4 mm, profundidad al sondaje menor o igual a 5 mm, pérdida ósea radiográfica que abarca del 15 al 33% del tercio coronal.

Estadio III: Presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden a la porción media de la raíz y cuyo manejo se complica por la presencia de defectos infraóseos profundos, afectación de

furca, exfoliación periodontal de los dientes y presencia de defectos localizados de la cresta. En este estadio se puede observar pérdida de dientes pero no pérdida de función masticatoria, se observa pérdida de inserción clínica interproximal mayor o igual a 5 mm, profundidad al sondaje mayor o igual a 6 mm, pérdida ósea vertical mayor o igual a 3 mm que se extiende hasta tercio medio o apical radicular, lesión de furca clase II o III, defecto en cresta alveolar moderado, pérdida dental debido a periodontitis menor o igual a 4 dientes.

Estadio IV : Esta etapa se caracteriza por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden a la porción apical de la raíz y/o historia de la pérdida de múltiples dientes. Se observa pérdida de inserción clínica interproximal mayor o igual a 5 mm, defecto de cresta ósea severo, pérdida ósea que se extiende a tercio apical radicular, trauma oclusal secundario, movilidad dental grado II o III, pérdida dental mayor o igual a 5 dientes por periodontitis [Papapanou *et al.*, 2018].

Grado A: Baja Tasa de progresión, no hay evidencia directa de pérdida en 5 años, el porcentaje de pérdida ósea con respecto a la edad es menor a 0.25

Grado B: Progresión Moderada, evidencia directa de pérdida menor a 2 mm en 5 años, el porcentaje de pérdida ósea con respecto a la edad es de 0.25 a 1.0

Grado C: Progresión rápida, evidencia directa mayor o igual a 2 mm en 5 años, porcentaje de pérdida ósea con respecto a la edad es mayor a 1.0 [Papapanou *et al.*, 2018].

Además, se determina su extensión y distribución en el que se cataloga como una periodontitis localizada cuando menos del 30% de los dientes están involucrados, es generalizada cuando más del 30% de los dientes están involucrados y su distribución si es incisivo molar [Papapanou *et al.*, 2018].

2.3 Enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular abarca diferentes enfermedades que afectan el corazón y/o los vasos sanguíneos. La aterosclerosis es una condición en la cual se da una acumulación progresiva de placas ateromatosas de tamaño mediano y grande debido al daño endotelial y la activación del sistema inmune del huésped. Este tipo de lesiones pueden conducir al paciente a un tromboembolismo cerebral, del corazón, entre otros sitios resultando en derrames cerebrales e infartos [Nguyen *et al.*, 2015].

Puede estar asociada a diferentes factores de riesgo como el tabaco, alcohol, hipertensión, colesterol alto y obesidad. Conforme incrementa el número de factores de riesgo la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular también aumenta. Muchos de estos factores de riesgo, en realidad la mayoría, son modificables lo que significa que un cambio en el estilo de vida del paciente va a reducir drásticamente las probabilidades de tener alguna condición cardíaca. Dentro de estos cambios se pueden encontrar dejar de fumar, hacer ejercicio, cambios la dieta, sin embargo, también se pueden encontrar factores de riesgo que no son modificables como la edad, el género, la historia familiar y el origen étnico [Umair *et al.*, 2015].

La aterosclerosis es iniciada por daño en el endotelio vascular. Después de una injuria, se genera un incremento en la agregación plaquetaria y en la migración leucocitaria como resultado de una sobrerregulación en la expresión de moléculas de adhesión (ICA-1, VCAM-1, E-selectina, P-selectina), al igual que quimioattractantes como IL-8, trombina mediante señales endoteliales proinflamatorias. Estas señales, a su vez, inician la proliferación celular del musculo liso y la apoptosis celular en el endotelio. Los leucocitos que han migrado liberan citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNFa, especies reactivas de oxígeno y proteinasas que destruyen la matriz extracelular endotelial [Umair *et al.*, 2015].

Las lipoproteínas de bajo peso (LDL) se acumulan debajo de la capa íntima del endotelio y son fagocitadas por macrófagos; mientras este proceso sucede las células del musculo liso entre la capa íntima y media del vaso secretan metaloproteinasas para promover la miogénesis. El crecimiento

de las células del músculo liso causa fibrosis y formación de placas fibrosas, en las cuales, con el paso del tiempo, el colesterol se va a depositar sobre ellas formando estrías lipídicas que pueden ocluir el vaso. La ruptura de la placa genera liberación de factores trombóticos que inician coagulación cuando están en contacto con las plaquetas y se puede generar un tromboembolismo [Nguyen *et al.*, 2015].

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria de los tejidos periodontales que son los que le van a dar soporte al diente. En pacientes con buena salud periodontal hay un espacio conocido como surco gingival que se mantiene alrededor de la circunferencia del diente por los tejidos gingivales; por otra parte, en casos donde hay enfermedad, los microorganismos presentes en el surco gingival van a actuar en el proceso inflamatorio, causando que este surco gingival se convierta en una bolsa periodontal. Posteriormente suceden una serie de eventos comenzando con una gingivitis, seguido de una migración apical de la porción más coronal del epitelio de unión, pérdida de inserción y pérdida ósea [Umair *et al.*, 2015].

Se ha sugerido que este proceso inflamatorio de los tejidos periodontales puede influenciar directa o indirectamente el proceso de enfermedad sistémicas incluyendo la enfermedad cardiovascular [Umair *et al.*, 2015].

Ambas enfermedades son multifactoriales, inflamatorias, y comparten ciertos factores de riesgo como cigarrillo, obesidad, diabetes tipo 2, por tanto, recomendar al paciente cambiar sus hábitos de vida, mejorar la dieta, realizar ejercicio, dejar de fumar, son pequeñas modificaciones que pueden llegar a mejorar tanto la salud oral como la cardiovascular [Nguyen *et al.*, 2015].

El epitelio subgingival inflamado, ulcerado en la enfermedad periodontal permite la entrada de bacterias orales y componentes bacterianos en el torrente sanguíneo, llevando a incrementar el riesgo y la progresión de la enfermedad cardiovascular.

Las bacterias periodontales afectan todo el proceso a través de una interacción directa, invadiendo las células endoteliales, las células del músculo liso, leucocitos y plaquetas, y a través de una interacción indirecta mediante la estimulación de factores paracrinos que terminan afectando la función celular; además, las bacterias periodontales pueden liberar productos y componentes a la

circulación e inducir respuestas pro aterogénicas en las células endoteliales. Se ha demostrado que las gingipainas de *Porphyromonas gingivalis* irritan las células endoteliales e inducen inflamación [Nguyen *et al.*, 2015].

La fuga de citoquinas proinflamatorias del periodonto ulcerado causa la producción de proteínas de fase aguda como fibrinógeno, proteína amiloide A, producidas por el hígado. Los anticuerpos producidos en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos(PAMPs), incrementan el movimiento de lípidos hacia el interior de las células. Algunos de estos anticuerpos y citoquinas inflamatorias promueven la respuesta de Th1, activando macrófagos y por ende propagando la aterogénesis [Nguyen *et al.*, 2015].

La enfermedad periodontal también puede afectar de manera indirecta el proceso de la enfermedad cardiovascular mediante la influencia sobre los factores de riesgo como los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad(LDL) y los niveles séricos y metabolismo de la glucosa. Hay una hipótesis que dice que los niveles séricos de LDL, VLDL y triglicéridos se van a encontrar elevados en la enfermedad periodontal. Estos grupos de lípidos entran con facilidad a la vascularización endotelial y modifican fácilmente la adherencia de la ya existente lesión arteroesclerótica [Umair *et al.*, 2015].

Existe otra hipótesis que conecta la enfermedad periodontal con la enfermedad cardiovascular, que dice que los productos bacterianos junto con mediadores de la inflamación van a inducir al endotelio vascular a producir ciertos factores inmunológicos en contra de las proteínas de choque térmico, esta respuesta va a ocurrir cuando el sistema inmune percibe las proteínas extrañas y las autógenas de manera similar llevando a una reacción cruzada de autoanticuerpos de células B y T, lo cual sugiere que esta reacción es la conexión entre la enfermedad periodontal y cardiovascular, ya que puede potenciar una inflamación, aumentando la formación de la placa arteroesclerótica. Las proteínas de choque térmico van a ser expresadas en células bacteriana y eucariotas como resultado de diferentes formas de estrés [Umair *et al.*, 2015].

El rol que tienen las bacterias periodontopatógenas se ha propuesto también como una hipótesis que une la enfermedad periodontal con la enfermedad cardiovascular. La cavidad oral de los recién

nacidos no va a contener bacterias. Cuando llega a la edad adulta, esta va a ser rápidamente colonizada por microorganismos. Con relación a la arteroesclerosis, la región de la cavidad oral con la más alta saturación de microbiota es la bolsa periodontal [Umair *et al.*, 2015].

A manera de biofilm la flora microbiana va a tener acceso a la vasculatura del periodonto contribuyendo a las bacterias extra orales a alcanzar lugar como el corazón. Los patógenos bacterianos van a entrar al flujo sanguíneo donde eventualmente llegan al endotelio donde hay dilatación de la vasculatura periodontal e incrementan la viabilidad de la zona, lo cual va a promover la bacteremia [Umair *et al.*, 2015].

Cuando las bacterias patógenas entran al flujo sanguíneo y llegan al endotelio se comienzan a dar una serie de eventos iniciando con la disfunción endotelial, posteriormente una inflamación y finalmente una arteroesclerosis [Umair *et al.*, 2015].

Diversos estudios han mostrado un aumento en el título de anticuerpos de bacterias contra periodontitis en pacientes con enfermedad cardiovascular. Uno de estos estudios es el de Kuramitsu y colaboradores en el 2001, donde muestra que las infecciones causadas por *P.gingivalis* tienen implicaciones en la calcificación de las placas aórticas arteroescleróticas. También se demostró que un entre más exposición se tenga con este periodontopatógeno, más calcificación va a suceder. Existe una hipótesis que sugiere que las bacterias orales contribuyen a la disfunción endotelial por la invasión directa de la vasculatura endotelial, esta disfunción está asociada con elevación de citocinas pro inflamatorias que se ha visto que son estimuladas por la *P.gingivalis* [Umair *et al.*, 2015].

Todavía está por establecerse si la terapia periodontal altera la progresión de enfermedades ateroscleróticas vasculares. Dentro de las estrategias terapéuticas para combatir la enfermedad periodontal está el raspaje y alisado radicular manual especialmente en la parte subgingival del diente y los métodos de higiene oral. Algunos estudios tienen la hipótesis que el tratamiento de la enfermedad periodontal puede reducir los mediadores proinflamatorios [Umair *et al.*, 2015].

La definición del síndrome coronario agudo ha variado a lo largo del tiempo, se cree que este síndrome resulta de un evento isquémico en el miocardio causado por trombosis y oclusiones de vasos relacionados a aterosclerosis coronaria. Actualmente el término se utiliza para describir una variedad de afecciones asociadas a la reducción repentina del flujo sanguíneo, entre las que encontramos infarto agudo del miocardio, y angina inestable. Los síntomas comienzan de manera abrupta como dolor de tipo opresivo en el pecho, que se irradia hasta los hombros, brazos, parte superior del abdomen, espalda, cuello, mandíbula, náuseas, disnea, diaforesis, fatiga inusual [Ratesh *et al.*, 2018].

Generalmente, se da por acumulación de placas ateroscleróticas sobre las paredes de las arterias coronarias y en los vasos sanguíneos, estas pueden sufrir de erosión o ruptura, la ruptura de la placa provoca la exposición de los contenidos de las fibras de las placas ateroscleróticas y subendoteliales a la sangre, lo cual ocasiona la formación de trombos, activación plaquetaria, adhesión a las estructuras subendoteliales, agregación de las plaquetas adicionales generando crecimiento del trombo, a su vez, se activa la cascada de coagulación, lo cual provoca la producción de trombina, que estimula más el reclutamiento y la agregación de las plaquetas, la trombina cataliza la generación de fibrina, que forma el componente proteico principal del trombo, generando una obstrucción parcial sin o con daño miocárdico o una obstrucción completa con daño miocárdico [Ratesh *et al.*, 2018].

Este síndrome representa una de las principales causas de mortalidad, la terapia actual se basa en la antiagregación plaquetaria dual y anticoagulación con el riesgo evidente de sangrado en el adulto mayor. Dentro de la terapia se incluye la combinación de aspirina con clopidogrel, o ticagrelor de 180 mg y Prasugel de 60 mg, las actuales recomendaciones sugieren mantener la doble antiagregación por 12 meses [Llancaqueo *et al.*, 2018].

La presencia de enfermedad periodontal induce una respuesta inflamatoria sistémica, resultando en niveles elevados de marcadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral, interleuquina, y proteína C reactiva, que contribuyen a la inestabilidad de la placa y a eventos ateroscleróticos. Altos niveles de anticuerpos IgA/IgG a patógenos periodontales como *P.gingivalis*,

P.endodontalis, *P.intermedia*, *T.fosythia*, *C.rectus*, *F.nucleatum* generan el desarrollo de la enfermedad coronaria aguda [Lijiestrand *et al.*, 2017].

Se han encontrado dos mecanismos biológicamente plausibles que sugieren la relación entre la periodontitis y la aterosclerosis a. El primero: la ulceración gingival en la bolsa periodontal permite la translocación de la bacteria a la circulación sistémica, causando bacteremia, la cual provee un estímulo aterogénico. Pacientes con periodontitis severa y epitelio gingival ulcerado van a producir citoquinas proinflamatorias locales como TNF, IL-1, IL-6 , el incremento de citoquinas pro inflamatorias a nivel local permite la liberación de las mismas a la circulación periférica, las cuales al entrar en circulación inducen una respuesta de fase aguda en el hígado incluyendo niveles elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide sérico A, los cuales promueven aterogénesis. b. En el segundo mecanismo descrito, *P.gingivalis* causa alteración de la microbiota intestinal llevando a una inflamación sistémica indirecta. Estas bacterias pueden pasar por vía saliva al intestino, *P. gingivalis* se asocia a que causa alteraciones en la microbiota del intestino, llevando a incrementar la permeabilidad del epitelio generando una proporción aumentada de bacteroidetes y una disminución de endobacterias lo que se correlaciona con el desarrollo de endotoxemia e inflamación sistémica [Hajishengallis ., 2015].

Se han encontrado bacterias periodontales en ateromas debido a ciertos mecanismos como el siguiente: *P.gingivalis* tiene la habilidad de sobrevivir intracelularmente en macrófagos y células dendríticas , al macrófago puede entrar gracias al TLR2 y a la célula dendrítica al CD209 , ambos procesos son mediados por la proteínas fímbricas de la *P.gingivalis* Fim A, la cual, interactúa con receptor de macrófagos Mfa1 e interacciona con DC-SIGN en célula dendrítica. En la célula dendrítica no solo ingresa a ella sino que promueve un fenotipo aterogénico en las células indicando la disregulación de metaloproteinasas que son indicadores de riesgo para la ruptura de la placa, además estimula la producción de CXCR4 receptor de quimiocina 4 y disminuye la expresión de CCR7 receptor de quimiocina 7 , el CCR7 media el recorrido hacia los órganos linfoides secundarios y CXCR4 media el recorrido hacia sitios de neovascularización como las placas aterogénicas, en donde el patógeno puede exacerbar la patología inflamatoria.

Un transporte alternativo para *P.gingivalis* en sangre son los eritrocitos, los cuales se unen a C3b que ha opsonizado a *P.gingivalis* a través de su receptor CR1, sin embargo, de esta manera la

bacteria puede ser eliminada por las células de kupffer en el hígado, pero de igual manera se ha demostrado que esta unión con eritrocitos se ha asociado a infecciones en las células endoteliales y la contribución a la inflamación vascular [Hajishengallis ., 2015].

2.4 Mecanismos de coagulación

Al tener un episodio de sangrado, la reacción inicial que se obtendrá como mecanismo homeostático es vaso espasmo. Al haber vaso espasmo, las moléculas que se encuentran en el espacio subendotelial, como colágeno y el factor von Willebrand (vWF), van a facilitar la activación de otras macromoléculas, como las plaquetas. Las plaquetas se unen entre ellas en un fenómeno denominado adherencia plaquetaria; al adherirse se activan, y al activarse liberan sustancias vaso activas que a su vez activaran otras plaquetas. De manera paralela hay activación de otros factores de coagulación, por lo tanto, al final de cuentas se termina formando un coagulo de fibrina [Brunton *et al.*, 2005].

Existe la cascada de coagulación la cual inicia cuando hay exposición del espacio subendotelial, ya que esto permite la activación de factores de coagulación. Se tiene la vía intrínseca la cual se inicia con la activación del factor XII, es decir el paso de XII a XIIa. Los factores activos básicamente son proteasas que van a ir activando otros factores. El XIIa media el paso del factor IX al factor IXa y finalmente se activará el factor X. El factor X es fundamental porque es el punto donde coinciden la vía intrínseca y la extrínseca. Dicho factor X favorece el paso de protrombina a trombina, a su vez la trombina permite degradar el fibrinógeno a fibrina. La fibrina termina siendo la macromolécula que se agrega entre sí, formando un polímero de fibrina. Esto es lo que se denomina el coagulo blanco [Brunton *et al.*, 2005].

También se van a tener sistemas fibrinolíticos donde se van a encontrar 2 tipos a. Sistema anticoagulante: Del complejo de proteína C y proteína S resulta la proteína C activa. Esta proteína inhibe al factor VIIIa e inhiben al factor Va. b. Antitrombina: Inhibe la acción de la trombina, por lo tanto, limita y no permite que haya paso de fibrinógeno a fibrina [Brunton *et al.*, 2005].

Una vez que el coagulo es formado se disuelve a través de plasmina, por lo que depende del paso de plasminógeno a plasmina. Sobre este coagulo blanco, eventualmente, se irán depositando plaquetas y glóbulos rojos; formándose un coagulo rojo. Una vez que el sistema de coagulación

fue activado, este podría seguir activo de manera indefinida. Si esto pasara, se formarían coágulos inmensos a nivel sistémico. Entonces, es razonable que a nivel fisiológico existan mecanismos que lo limiten y también que disuelvan el coagulo [Brunton *et al.*, 2005].

2.5 Antiagregación plaquetaria

La agregación plaquetaria es fundamental para la formación del trombo arterial y los fármacos antiagregantes plaquetarios son esenciales para su prevención [Dornbos *et al.*, 2018].

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un grupo de fármacos, compuestos de diversa procedencia química, que modifican el sistema de coagulación sanguíneo, actuando específicamente en la primera parte del proceso, lo que se conoce como hemostasia primaria [Dornbos *et al.*, 2018].

La hemostasia es un proceso dinámico en el que participa la adhesión y agregación plaquetaria, además de las interacciones de los numerosos factores de la cascada de coagulación. Las vías intrínseca y extrínseca son objetivos de la mayoría de las terapias anticoagulantes, la vía intrínseca involucra la activación de factores como XII, XI, IX sucesivamente hasta llegar a la activación del factor Xa, con el cofactor XIIIa. La vía extrínseca, iniciada en el espacio intravascular, por la activación y asociación del factor VII y el cofactor VIIIa, permite la activación del factor Xa cuando ambas vías convergen. Una vez activada, el factor Xa y el cofactor Va convierten protrombina (factor II) en trombina (factor IIa), el cual luego convierte fibrinógeno en fibrina [Zakeri *et al.*, 2018].

La hemostasia es un proceso complejo que previene la pérdida espontánea de sangre, se ha clasificado en hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis. Durante la hemostasia primaria, las plaquetas, las cuales se originan por fragmentación del citoplasma de los megacariocitos participan en diferentes procesos como adhesión, secreción y agregación plaquetaria, además presentan actividad procoagulante al exponer fosfolípidos aniónicos y sintetizar y expresar el factor tisular, además, éstas participan en la iniciación y progresión de la placa ateromatosa, representan el puente de unión entre inflamación y trombosis [Zakeri *et al.*, 2018].

Ante una ruptura del endotelio, se expone el factor VonWillebrand subendotelial, el cual se une a la glicoproteína gP^{ib-V-IX}, lo que provoca la adhesión de la plaqueta a la pared del vaso y consecuentemente dicha glicoproteína presenta un cambio conformacional, produciendo la activación plaquetaria, la cual consiste en la degranulación, deformación del citoplasma o “spreading” y la activación de la glicoproteína gP^{Ib-IIIa} por parte de fenómenos llevados a cabo por los fosfolípidos aniónicos, los cuales llevan a que se expongan más cargas negativas hacia la cara extracelular. Las glicoproteínas forman puentes interplaquetarios mediante una fusión con el fibrinógeno o incluso con el colágeno llevando a la agregación reversible, y finalmente la fusión de los citoplasmas de las plaquetas produce la agregación irreversible [Zakeri *et al.*, 2018].

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en 4 etapas, el primero, el cual empieza con el frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo, seguido por la activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso, continuado por la unión de más plaquetas a las ya adheridas, que correspondería a la fase de crecimiento del trombo y finalmente la estabilización del trombo. La GPIba actúa en la fase inicial de frenado de las plaquetas sobre la pared vascular, se expresa de forma constitutiva en la superficie de la plaqueta e inicia el proceso de adhesión plaquetaria uniéndose al colágeno y al factor Von Willebrand, el cual es esencial para reducir el flujo rápido de las plaquetas mediante la interacción del dominio A1 del FvW con GPIba, esta interacción permite el rodamiento de las plaquetas en la zona dañada del vaso. Adicionalmente, GPIba, es también el receptor más conocido de la proteína Mac-1, localizada en la superficie de leucocitos activados, mediante la interacción de estas dos proteínas ocurre la unión entre plaqueta y leucocito [Zakeri *et al.*, 2018].

Las proteínas contenidas en la pared vascular, fundamentalmente el colágeno, inducirán la activación de plaquetas y su adhesión firme a la pared, de tal manera que el colágeno y el FvW forman una especie de unidad funcional para la formación inicial del trombo, donde FvW contribuye a la captura inicial de las plaquetas en la superficie del vaso y el colágeno permite que se establezca una unión más estable con las plaquetas coagulo [Brunton *et al.*, 2005].

Después de la deposición de las plaquetas sobre el FvW y el colágeno, se requiere el reclutamiento de nuevas plaquetas desde la circulación, en un proceso conocido como agregación plaquetaria y

esto se da gracias a ADP y Tromboxano A₂, la epinefrina y trombina. El proceso final es la formación de puentes estables entre las plaquetas en donde participan otras moléculas como CD40 [Nguyen *et al.*, 2015].

Las plaquetas poseen receptores específicos que identifican gran cantidad de moléculas, no solamente al colágeno y al vWF. Uno de ellos es el *receptor* α IIb β 3 el cual interacciona con fibrinógeno o fibrina. Al activarse este receptor, se activa la plaqueta. La plaqueta activa libera una serie de mediadores, entre los cuales se encuentra tromboxano; el tromboxano puede actuar de manera autocrina o paracrina. De ambas maneras activa otras plaquetas. [Zakeri *et al.*, 2018].

Otro mediador es el ADP, una vez que este se libera va a actuar sobre el receptor P2Y₁₂ y produce la activación de otras plaquetas. La vía del AMP cíclico, caso contrario, inhibe la activación plaquetaria. Por lo tanto, si se activa y se aumenta el AMP cíclico de cierta manera se disminuye la activación plaquetaria. Si la plaqueta libera histamina y esta actúa sobre otros receptores de plaqueta habrá activación [Dornbos *et al.*, 2018].

2.5.1 Agregación plaquetaria

La misma activación va a propiciar un aumento en la expresión de diferentes glicoproteínas, una de ellas es el receptor mencionado previamente: α IIb β 3. Este receptor permite que haya un enlace cruzado entre moléculas de fibrinógeno, entre una plaqueta y otra, dando inicio a la agregación plaquetaria como tal. Entonces, existen diferentes blancos terapéuticos por los cuales se puede modular la activación y agregación plaquetaria. entonces tenemos diferentes blancos terapéuticos por los cuales se puede modular la activación de la plaqueta [Brunton *et al.*, 2005].

2.6 Antiagregantes plaquetarios

El uso más frecuente de los antiagregantes plaquetarios es la prevención primaria o secundaria de la trombosis arterial, preferentemente el infarto agudo de miocardio, en el que las plaquetas, ante la ruptura o erosión de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias, se agregan formando un trombo que obstruye la circulación sanguínea. Se utilizan en varios procesos clínicos como

cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular arterial periférica y en otras indicaciones como retinopatía diabética, preeclampsia, entre otros [Brunton *et al.*, 2005].

2.6.1 *Mecanismo de acción*

Los antiagregantes se pueden clasificar según su mecanismo de acción, si disminuyen la liberación de tromboxano o de ADP, si se bloquea el receptor PDY12 o bien el α I**IIb** β 3, habrá menos activación de plaquetas, otra manera sería al aumentar la concentración de AMP cíclico [Llau *et al.*, 2011]. Por interferencia en la vía del ácido araquidónico: Inhibidores del COX: aspirina; Inhibición del tromboxano sintasa; Bloqueo de receptores PGH2\TXA2; Mecanismos duales. Por interferencia en la función del complejo GP I**IIb**\IIa: Inhibición por mecanismo ADP dependientes: ticlopidina y clopidrogel; Antagonistas del complejo: abciximab; Modulación de mecanismos relacionados con AMPc y GMPc; Modulación de ciclasas: prostaciclina; Inhibición de fosfodiesterasas: dipiridamol

2.6.2 *Vía de la ciclooxigenasa*

Posterior a la activación plaquetaria, por incremento de los niveles de la fosfolipasa A2, inicia el catabolismo de un fosfolípido de membrana llamado ácido araquidónico, el cual mediante la Cox-1 se transforma en prostaglandina G2/H2 y posteriormente en tromboxano A2, el cual presenta receptores en la membrana plaquetaria y actúa por vía paracrina potenciando el efecto. El ácido acetilsalicílico es capaz de inhibir irreversiblemente Cox plaquetaria [Llau *et al.*, 2011].

2.6.3 *Antagonistas del receptor de ADP (Adenosina Trifosfato)*

El ADP se libera desde los gránulos densos de las plaquetas, actúa de forma autocrina y paracrina sobre diversos receptores, al unirse al receptor PDY12 (el cual se encuentra acoplado a la proteína Gi) disminuye el efecto de la adenilatociclasa, reduciendo los niveles de AMP cíclico con la consecuente activación de gP I**IIb**- IIIa, las tienopiridinas como la ticlopidina, clopidrogel, prasugrel y los antagonistas de ADP no tienopiridinicos reversibles como el elinogrel, ticagrelor producen una inhibición del efecto del ADP, lo que provoca una reducción de la degranulación plaquetaria [Llau *et al.*, 2011].

2.6.4 Glicoproteínas IIB- IIIa

Es un complejo heterodimérico formado por una subunidad IIB y III A, presenta una subunidad alfa que consiste en una cadena pesada y una liviana, la cual presenta una pequeña cola citoplasmática, una región transmembrana y un dominio extracelular el cual se une a la cadena pesada. El principal ligando para la GP IIB- III es el fibrinógeno, aunque también se pueden asociar otras moléculas como fibronectina, vitronectina, factor VonWillebrand [Llau *et al.*, 2011].

La proteína, a partir de un estímulo apropiado, a través de señalización intracelular, sufre un cambio conformacional, mutando de una forma plegada a una extendida, que induce señales intracelulares promoviendo cambios en el citoesqueleto [Llau *et al.*, 2011].

2.6.5 Antagonistas del receptor de trombina

Las respuestas de las plaquetas a la trombina son principalmente mediadas a través de receptores activados por proteasas acoplados a proteína G que median respuestas celulares tanto a la trombina como a proteasas relacionadas. La activación plaquetaria por trombina esta mediada a través de PAR-1 y PAR-4 que forman un heterodímero. Los antagonistas PAR son un grupo de fármacos que actúan compitiendo con la trombina sobre el receptor plaquetario [Llau *et al.*, 2011].

2.6.6 Inhibidores de las fosfodiesterasas

Los inhibidores de fosfodiesterasas son capaces de incrementar el AMP cíclico, disminuyendo las concentraciones de calcio intracelular, como lo hacen el dipyridamol y el cilostazol, los cuales poseen efectos hemodinámicos significativos como vasodilatación sistémica, coronaria e inotropismo, por lo tanto, no se han utilizado en la práctica diaria como antiagregantes exclusivos [Llau *et al.*, 2011].

2.6.7 Clasificación de los principales antiagregantes plaquetarios según su mecanismo de acción

- a. Inhibidores enzimáticos: Inhibidor de ciclooxigenasa, Ácido acetilsalicílico (Aspirina), Triflusal, Inhibidor de fosfodiesteras, Dipyridamol, Cilostazol
- b. Inhibidores de receptores de ADP, Ticlopidina, Clopidogrel, Prasugel
- c. Antagonistas GPIIb- IIIa, Eptifibatide, Tirofiban Abciximab [Llau *et al.*, 2011].

2.6.7.1 Inhibidores enzimáticos: Aspirina

Como primer y principal anti agregante de interés se encuentra la aspirina la cual tiene como función principal bloquear la ciclooxigenasa (COX) de manera irreversible. En la plaqueta, al inhibir la COX se inhibe la vía de la síntesis de tromboxano, ya que no habrá sustrato para la TxA sintetasa. El tromboxano, actuando de manera autocrina o paracrina, posee un efecto favorecedor de la agregación plaquetaria. Por lo tanto, disminuir su concentración otorga un efecto antiagregante [Dornbos *et al.*, 2018].

Sin embargo, a pesar de la dosis que se administre, no hay manera de regular la especificidad del AAS hacia las COX presentes tanto en las plaquetas como en el endotelio. A nivel endotelial, al inhibir de manera irreversible la COX, disminuye la cantidad de prostaglandinas, disminuyendo la concentración de AMPc. El AMPc, al contrario del tromboxano, posee un efecto protector ya que disminuye la agregación plaquetaria. Por lo tanto, debido a la acción de AAS a nivel plaquetario disminuye la concentración tromboxano brindando efecto antiagregante, pero a nivel de endotelio al disminuir el AMPc se pierde efecto antiagregante y más bien se obtiene un efecto a favor de la agregación plaquetaria [Dornbos *et al.*, 2018].

A pesar de esta contradicción fisiológica la aspirina es un antiagregante de uso mundial, cuya funcionalidad ha sido comprobada. Esto se debe a que la plaqueta no posee núcleo, por lo que no puede sintetizar más enzimas. Al ser la inhibición irreversible, al agregar aspirina, este bloqueo de la COX durará lo que dure la plaqueta funcionando, es decir depende de su vida media (oscila entre 7-10 días). Por otro lado, el endotelio si puede seguir produciendo COX, a pesar de la inhibición irreversible, de cierta forma sigue siendo capaz de producir prostaglandinas. El efecto final sería menos tromboxano por parte de la plaqueta y un endotelio que produce parcialmente

prostaglandinas. Al sumar los dos efectos se obtiene una antiagregación plaquetaria neta [Dornbos *et al.*, 2018].

Esta dualidad de efectos entre la plaqueta y el endotelio no son dosis dependientes. Las diferencias de efectos, en cuanto a dosis, se limitan a que dosis bajas de aspirina inhiben la COX 1 y dosis altas la COX2, de igual manera las dosis altas son utilizadas para obtener un efecto antiinflamatorio y poseen mayor cantidad de efectos adversos [Brunton *et al.*, 2005].

Propiamente, lo que hace la aspirina, es acetilar un residuo de serina que posee la COX, esta acetilación no permite que el ácido araquidónico acceda al sitio activo de la COX. Es decir, se inhibe la enzima a partir de un bloque del sitio activo [Llau *et al.*, 2011].

Al bloquear la COX se pueden obtener dos resultados a. En la plaqueta, de manera irreversible por el tiempo que sea funcional la plaqueta, se deja de producir tromboxano. b. En endotelio, es capaz de regenerar más COX, a través de esta vía habrá como resultado más prostaglandina y prostaciclina, con un efecto antiagregante y menos efecto proagregante [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Este medicamento puede poseer ciertos efectos adversos como sangrado uterino y úlcera péptica ya que a través de la inhibición de la COX habrá menos generación de prostaglandinas y se pierde el efecto protector de la mucosa gástrica lo que lleva al sangrado uterino y a la formación de la úlcera péptica [Dornbos *et al.*, 2018].

2.6.7.1.2 Triflusal: Trifluorosalicílico, bloquea irreversiblemente la COX-1 e inhibe solo ligeramente COX-2, de manera que la síntesis de prostaciclina solo se reduce levemente. Inhibe la degradación plaquetaria y endotelial disminuyendo la activación plaquetaria e interacción con células endoteliales. Este medicamento tiene un rol en la prevención primaria de eventos cerebrovasculares en fibrilación atrial y en la prevención secundaria de infartos cerebrales, entre las complicaciones se ha encontrado que tiene efectos fotoalérgicos [Dornbos *et al.*, 2018].

2.6.7.1.3 Dipyridamol: inhibe la enzima fosfodiesterasa que inactiva el cAMP, aumentando así la concentración intracitoplasmática. El incremento intraplaquetario de cAMP reduce la activación de segundos mensajeros citoplasmáticos, también, este medicamento estimula la liberación de prostaciclina e inhibe la formación de tromboxano A₂. La cefalea, es el efecto secundario más común asociado al tratamiento con dipyridamol [Dornbos *et al.*, 2018].

2.6.7.1.4 Cilostazol: es un inhibidor oral selectivo de nucleótidos cíclicos de la fosfodiesterasa 3, con efectos anti plaquetario, vasodilatador y antimitogénico, inhibe la agregación plaquetaria suprimiendo la activación de la GPIIb-IIIa [Brunton *et al.*, 2005].

2.6.7.2 Inhibidores de receptores de ADP

Las tienopiridinas (ticlopidina, clopidrogel, prasugrel), son pro fármacos que una vez metabolizados se transforman en fármacos activos que inhiben receptores de ADP como P2Y [Brunton *et al.*, 2005].

2.6.7.2.1 Ticlopidina el cual bloquea de manera irreversible el receptor P2Y₁₂, sobre el cual actúa el ADP. Al estar bloqueado, habrá menos activación plaquetaria. [Brunton *et al.*, 2005].

La ticlopidina actúa evitando la agregación plaquetaria. Se absorbe bien vía oral y su absorción mejora en presencia de alimentos. Puede presentar una variedad de efectos adversos como: hemorragia, náuseas, diarreas, neutropenia, reacciones dérmicas en forma de urticaria, trombocitopenia, anemia aplásica, y púrpura trombocitopenia trombótica, los cuales han limitado su uso [Dornbos *et al.*, 2018].

2.6.7.2.2 Clopidrogel: Junto con la aspirina, es probablemente de los antiagregantes más utilizados a nivel mundial. Es un derivado de la ticlopidina, pero con mucho menos efectos adversos hematológicos. A pesar de esto, es una prodroga que al administrarse debe convertirse en su metabolito activo a partir del CYP2C19, por lo tanto, es susceptible a interacciones con otros medicamentos [Dornbos *et al.*, 2018].

El aumento de los niveles séricos de esta droga es lento debido a que tiene que convertirse en su metabolito activo, por lo tanto, el efecto en inhibición de agregación plaquetaria se observa a las 2 horas. Por tal motivo, requiere dosis de carga con el fin de obtener un efecto más rápido. Inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, bloqueando de manera selectiva e irreversible este receptor [Brunton *et al.*, 2005].

El riesgo de neutropenia y efectos adversos hematológicos del clopidogrel es menos del 0,1%. El riesgo de sangrado digestivo es menor que el presentado con aspirina debido a que el mecanismo de acción del clopidogrel no se relaciona con prostaglandinas. Por lo tanto, este fármaco es ligeramente más eficaz que la aspirina y con menos efectos a nivel gastrointestinal [Brunton *et al.*, 2005].

Este medicamento a una dosis diaria de 75 mg es una alternativa adecuada en pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica [Dornbos *et al.*, 2018].

2.6.7.2.3 Prasugrel Es un pro fármaco de tipo tienopiridina, activo por vía oral, su estructura química le permite una eficiente conversión a su metabolito activo con dependencia menos rigurosa de las enzimas específicas de la vía del citocromo P-450, presenta una mejor farmacocinética [Brunton *et al.*, 2005].

2.6.7.2.4. Antagonistas GPIIb- IIIa

2.6.7.2.4.1 Tirofiban: Este medicamento corresponde a una molécula pequeña, no peptídica, que también se une reversiblemente al complejo GPIIb- IIIa [Dornbos *et al.*, 2018].

2.6.7.2.4.2 Abciximab: Es un anticuerpo monoclonal con especificidad anti GPIIb-IIIa, su principal complicación es la presentación de eventos hemorrágicos [Dornbos *et al.*, 2018].

2.7 Control de la hemorragia

En odontología el paciente que presenta alteraciones en la hemostasia puede representar un serio riesgo médico a la hora de realizar un tratamiento dental de carácter quirúrgico. Los pacientes pueden tener una tendencia a mayor sangrado por padecer de trastornos hereditarios o adquiridos de los mecanismos que mantiene la hemostasia, o por otro lado, por fármacos que van a alterar el funcionamiento normal de estos mecanismos como por ejemplo los anti agregantes [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Los mecanismos de hemostasia son un conjunto de procesos que provocan la interrupción de la hemorragia de un vaso sanguíneo lesionado mediante factores vasculares, plaquetarios y plasmáticos, contrarrestada por los mecanismos reguladores que limitan la acumulación de plaquetas y fibrina en el área de la lesión [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Para el control adecuado de la hemorragia es necesario que los vasos sanguíneos sean normales, que exista un número suficiente de plaquetas funcionales y que los mecanismos de coagulación funcionen correctamente, además, el coágulo debe destruirse una vez cumplida su función en el sistema fibrinolítico [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Tras una lesión de un vaso sanguíneo suceden una serie de procesos complejos que comienza por la llamada fase vascular, en esta fase lo que se va a producir es una vasoconstricción localizada en la zona lesionada y un aumento en la sangre extravasada que hace que crezca la presión extravascular colapsando los vasos de la zona [Llancaqueo *et al.*, 2017].

La disrupción del endotelio lesionado va a dejar expuestas la membrana basal y el colágeno subendotelial, esto va a hacer que comiencen procesos de adhesión y agregación plaquetaria con la liberación de adenosin trifosfato(ADP), así como la coagulación por liberación de la tromboplastina tisular. Las plaquetas son de vital importancia ya que son las que tienen la función de formar un tapón plaquetario, estas van a ser fragmentos de citoplasma de los megacariocitos con una vida media entre 9 y 12 días. En la periferia de las plaquetas se van a encontrar receptores para el factor Von Willebrand, el fibrinógeno, la fibronectina, para el ADP, trombina, adrenalina y

serotonina. En la porción fosfolipídica de la membrana plasmática contiene factor V y factor VIII de la coagulación, así como factor plaquetario III y factor plaquetario IV [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Para la estabilización del tapón plaquetario es necesaria la fase de la coagulación donde van a intervenir proteínas sanguíneas, lípidos y iones. La trombina se genera en la superficie de las plaquetas y va a provocar que el fibrinógeno fijado en esa superficie se convierta en fibrina. La coagulación tiene 2 vías: la vía intrínseca y la vía extrínseca [Llancaqueo *et al.*, 2017].

La vía extrínseca es la más rápida y se activa posterior a la liberación de tromboplastina tisular por lo tejidos lesionados activando el factor VII. La vía intrínseca, por otro lado, se inicia por la activación del factor XII en la zona lesionada, que a su vez activa al factor XI este activa el IX y el VIII. Tanto el factor VII de la vía extrínseca como el VIII de la vía intrínseca confluyen en la activación del factor X que inicia una vía común. Esto posteriormente, va a llevar a la activación de factores IV y V que junto con los fosfolípidos y las plaquetas producen la conversión de protombina a trombina, induciendo la transformación de fibrinógeno en monómeros de fibrina que formará la estabilización del tapón plaquetario. Por otro lado el factor XIII se combinará con el calcio y facilitará una serie de uniones que van a estabilizar el coágulo [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Existen diferentes pruebas de laboratorio que se pueden utilizar al momento de realizar algún procedimiento odontológico invasivo para detectar los problemas de coagulación. Dentro de estas pruebas están:

Recuento de plaquetas: la cantidad de plaquetas circulantes debe mantener en el intervalo de 140.00 a 400.000, esta prueba valora la fase plaquetaria de la hemostasia y pueden aparecer signos hemorrágicos en recuentos inferiores a los 50.000, un aumento de su destrucción puede originar una trombocitopenia [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Tiempo de tromboplastina parcial(TTP): detecta anomalías en la coagulación sanguínea activadas por la exposición del plasma a una superficie de carga negativa, reflejando la capacidad de la sangre a coagularse en el interior de los vasos sanguíneos en la zona lesionada. Se utiliza para medir la vía intrínseca y común, donde el intervalo normal deberá estar entre 25 y 35 segundos.

Tiempo de protombina(TP): detecta las anomalías en factores V, VII, X, protombina y fibrinógeno. EL TP normal suele estar en el intervalo entre 10 y 15 segundos. Va a valorar la vía extrínseca y común de la coagulación. Es muy útil para investigar alteraciones en la coagulación en diversas enfermedades adquiridas como una deficiencia en la vitamina K y hepatopatías.

Tiempo de Trombina(TT): Se utiliza para detectar de forma específica las alteraciones que afectan la reacción trombina fibrinógeno como heparina. Lo que va a valorar es la capacidad del fibrinógeno de formar un coágulo inicial. El intervalo normal se encuentra entre 9-13 segundos.

La evaluación y control del sangrado en la clínica odontológica representan un reto debido a la emergencia que puede ocasionar sus consecuencias. En cualquiera que sea el caso se deberá realizar una buena anamnesis, buscando los antecedentes familiares que hagan sospechar de un trastorno en la hemostasia antes de iniciar cualquier tratamiento odontológico invasivo [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Es de gran importancia conocer los procesos sistémicos que suceden en los pacientes para saber si están alterados estos mecanismos de hemostasia. Ante un sangrado profuso después de cualquier procedimiento quirúrgico oral lo primero que se debe realizar es un control de la hemorragia tomando medidas a nivel local [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Entre las medidas de carácter local para controlar el sangrado están los métodos físicos que en general se aplican para controlar la hemorragia al momento de la cirugía. Entre estos está la técnica donde se realiza la presión intensa y prolongada, si se trata de un vaso o una zona más amplia se puede proceder a suturar [Llancaqueo *et al.*, 2017].

Se pueden emplear métodos o productos químicos que pueden actuar de astringentes como el cloruro de aluminio el cual va a producir la precipitación de proteínas y por lo tanto una obstrucción mecánica a la hemorragia de los vasos sanguíneos lesionados [Llancaqueo *et al.*, 2017].

El mecanismo de acción del cloruro de calcio consiste en unirse al sitio de fijación de la lisina de manera reversible, y de esta manera disminuir la finidad del plasminógeno para unirse a la fibrina lo que evita su degradación [Llancaqueo *et al.*, 2017].

2.8 Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un medicamento antifibrinolítico el cual su acción principal es bloquear la unión de lisina con los sitios de plasminógeno de la molécula; estos van a ser de gran importancia para la unión con la fibrina. Esta acción va a prevenir la activación del plasminógeno por medio del activador de este el cual también se va a encontrar unido a la fibrina.

Este medicamento puede ser administrado de manera oral o intravenosa y va a ser excretado por la orina, Tiene la capacidad de entrar por los tejidos en varias concentraciones y atravesar la placenta. Actualmente se considera un medicamento con un alto valor para el tratamiento de sangrados por su fibrinólisis tanto local como sistémica [Goldier *et al.*, 2012].

La estructura del ácido tranexámico va a ser soluble en el agua, pero no en el alcohol o en el éter, la actividad antifibrinolítica que presenta va a ser dependiente de la distancia que existe entre el grupo amino y el grupo carboxilo [Goldier *et al.*, 2012].

Su acción es por medio de cambios estructurales en la molécula de plasminógeno que es la que facilita el cambio o activación de plasminógeno a plasmina. La influencia de la conversión de plasminógeno a plasmina en la presencia de fibrina es el mecanismo importante. El ácido tranexámico va a bloquear los sitios de unión de la lisina en la molécula de plasminógeno que es esencial para la unión con la fibrina, un segundo efecto antifibrinolítico importante del ácido tranexámico es el bloqueo de los sitios de unión a fibrina de las moléculas de plasmina que ya están formadas, esto va a prevenir la unión de la fibrina y el complejo ácido tranexámico plasmina es rápidamente inactivado [Goldier *et al.*, 2012].

El ácido tranexámico va a ser excretado en la orina por medio de la filtración glomerular, posterior a la administración intravenosa a las 24 horas se va a encontrar una concentración del 90%, mientras que, si se da por vía oral la concentración va a ser del 40% lo que indica una absorción prolongada en los tejidos [Goldier *et al.*, 2012].

A nivel de efectos secundarios puede ocurrir náuseas y diarrea, pero muy rara vez se amerita la suspensión del medicamento. Al colocarlo de manera intravenosa se debe realizar de manera muy

lenta para evitar el reflejo nauseoso. Por otro lado, la toxicidad del ácido tranexámico es muy baja, no se ha encontrado que presente efectos trombogénicos [Goldier *et al.*, 2012].

Se ha demostrado que los activadores de plaminógeno, que inician el sistema fibrinolítico, y que se encuentran presentes en el endotelio vascular no van a ser afectados por el ácido tranexámico, pero no hay duda, que este medicamento va a prolongar la disolución de los depósitos de fibrina ya formados [Goldier *et al.*, 2012].

Para que el ácido tranexámico pueda inhibir de manera sistémica el sistema fibrinolítico se debe administrar de manera intravenosa en una dosis de 10mg/kg cada 4 horas, y en el caso de la fibrinólisis oral se debe dar la misma dosis inicial seguida por 20mg/kg al día de 3 a 4 veces al día [Nguyen *et al.*, 2015].

En el caso de pacientes que presentan un shock o trauma hemorrágico, el ácido tranexámico va a reducir la mortalidad sin incrementar el riesgo de algún evento vascular. Por otro lado, el riesgo de trombosis arterial también se va a ver disminuido [Nguyen *et al.*, 2015].

El agente antifibrinolítico en el ácido tranexámico ha demostrado reducir el sangrado a nivel intra quirúrgico, así como, la probabilidad de recibir una transfusión de sangre en casi un 40% [Goldier *et al.*, 2012].

El CRASH-2 por sus siglas en inglés, (Clinical Randomisation of Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2) que se le realizó al ácido tranexámico en el sangrado de pacientes con trauma fue motivado por la evidencia que existe que indica que este medicamento va a reducir el sangrado quirúrgico, reduciendo el riesgo de muerte por sangrado en casi un 30% [Goldier *et al.*, 2012].

También se demostró, gracias al ácido tranexámico, una reducción de infarto al miocardio que puede ser atribuido a los efectos antiinflamatorios que este presenta; el trauma y la cirugía son conocidos por generar una respuesta inflamatoria sistémica que va a estar caracterizada por la activación de la fibrinólisis, coagulación, sistema de complemento, plaquetas y las vías oxidativas.

Esta inflamación va a estar directamente asociada con un incremento en el riesgo de la trombosis [Goldier *et al.*, 2012].

El ácido tranexámico, como se mencionó anteriormente, va a tener efectos antiinflamatorios, ya que es un derivado sintético del aminoácido lisina, que va a bloquear los sitios de unión de plasminógeno con plasmina, inhibiendo sus efectos, dentro de los cuales se puede encontrar el efecto fibrinolítico y el inflamatorio. El plasminógeno no solamente se va a unir a la fibrina causando la fibrinólisis si no también a receptores de células implicadas en los procesos inflamatorios como los monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales y plaquetas [Nguyen *et al.*, 2015].

La unión del plasminógeno a estos receptores inicia el proceso inflamatorio. Por ejemplo, la unión con el receptor annexina A 2 incrementa la expresión y liberación del quimioattractante de macrófagos MCP-1, la unión a la molécula α enolase se encuentra involucrado en el reclutamiento de monocitos en la enfermedad pulmonar inflamatoria. Otro receptor es el Plg-R(KT) el cual se encuentra en la superficie de los monocitos y va a interactuar directamente con el activador de plasminógeno que se ubica en los tejidos. El Plg-R(KT) se cree que juega un papel muy importante en la regulación de la migración, invasión y reclutamiento de los macrófagos dependientes de plasminógeno a la hora de la respuesta inflamatoria. En resumen, después de unirse a los receptores anteriormente mencionados el plasminógeno tiene un rango muy potente de efectos proinflamatorios que pueden ser inhibidos por el ácido tranexámico [Goldier *et al.*, 2012].

Una vez que hay activación de la plasmina esta puede estimular la liberación de lípidos, aumentar la biosíntesis de leucotrienos, promover la liberación de citocinas e inducir la expresión de genes inflamatorios. La plasmina también causa la degradación de los componentes de la matriz extracelular facilitando la quimiotaxis y la migración de células inflamatorias a través de los sustratos adhesivos; puede también activar redes de señalización inflamatoria llevado a la fosforilación y activación de las vías de MAPK y JAK\STAT, bloqueando los sitios de unión de plasminógeno con plasmina es que el ácido tranexámico puede inhibir estos efectos inflamatorios [Goldier *et al.*, 2012].

El ácido tranexámico también puede reducir los eventos trombóticos por medio de efectos en las plaquetas y proteínas de coagulación, ya que hay evidencia que la plasmina puede causar la activación de plaquetas, así como mediar la agregación plaquetaria a través del receptor PAR-4. Se cree que la plasmina puede causar agregación plaquetaria por medio de la estimulación de la degranulación plaquetaria y la liberación de ADP, gránulos alfa, fibrinógeno y factores de von Willebrand que conllevan a la activación, reclutamiento y agregación de las plaquetas. La plasmina puede estimular la cascada de ácido araquidónico que conlleva a la activación de la biosíntesis de prostaciclina y por lo tanto la activación plaquetaria, también puede causar la agregación plaquetaria por medio de la activación del complemento [Goldier *et al.*, 2012].

La plasmina va a jugar un papel importante en la coagulación ya que en altas concentraciones tiene efectos procoagulantes, esta molécula va a tener la capacidad de degradar factores de la coagulación, pero tiene una predilección por los factores V y VIII. Esta activación breve puede generar suficiente trombina para producir un efecto procoagulante significativo [Goldier *et al.*, 2012].

El ácido tranexámico puede parcialmente mejorar la función plaquetaria en pacientes tratados con una terapia antiplaquetaria dual. La disfunción plaquetaria puede contribuir a sangrados intraoperatorios y posoperatorios así como complicaciones que pueden aumentar la mortalidad. Esta disfunción plaquetaria puede estar originada por múltiples factores tales como hipotermia, anemia, interacciones con coloides. Sin embargo, los pacientes tratados de manera preoperatoria con medicamentos anti plaquetarios para la profilaxis de eventos isquémicos son el grupo de pacientes predominante que van a sufrir de una disfunción plaquetaria. En este contexto la aspirina y el clopidrogel son los medicamentos más utilizados actualmente [Weber *et al.*, 2011].

En casos de complicaciones hemorrágicas perioperatorias en pacientes con disfunción plaquetaria, la transfusión de concentraciones de plaquetas representa una opción terapéutica. Sin embargo, se ha encontrado evidencia que las transfusiones plaquetarias estaban asociadas con eventos adversos particularmente en pacientes que estaban siendo operados del corazón o un trasplante de hígado, por lo cual el abordaje farmacológico para revertir los efectos de los medicamentos antiplaquetarios en la función de las plaquetas son de alta relevancia clínica [Weber *et al.*, 2011].

El ácido tranexámico representa un elemento importante para el manejo de la disfunción plaquetaria. A pesar de que el uso de este medicamento como antifibrinolítico ha sido soportado por una gran variedad de estudios clínicos, en la actualidad, son pocas las publicaciones con resultados controversiales que estudien el efecto del ácido tranexámico en la función plaquetaria. Por lo tanto, se realizó este estudio por Weber y colaboradores que tenía como objetivo cuantificar los efectos del ácido tranexámico en la agregación plaquetaria en pacientes que estaban siendo sometidos a cirugía cardíaca y tratados o no con terapia antiplaquetaria dual [Weber *et al.*, 2011].

Los resultados principales que se encontraron por parte de Weber y colaboradores fue que la aplicación de ácido tranexámico resultó en un incremento estadísticamente significativo de la agregación plaquetaria tanto inducida por el ácido araquidónico como por el ADP en aquellos pacientes que no suspendieron su tratamiento con aspirina y clopidogrel antes de la intervención. Según los resultados encontrados se cree que hay un efecto directo del ácido tranexámico en la agregación plaquetaria mediada por receptores [Weber *et al.*, 2011].

La proteinasa plasmática plasmina es conocida por afectar la función plaquetaria de múltiples maneras. Puede inducir la activación plaquetaria por medio de la activación del receptor PAR 4, por medio de la activación del complemento por los factores C3a y C5a que son conocidos por inducir disfunción plaquetaria y contribuir al sangrado perioperatorio, y finalmente puede inducir la degradación proteolítica y redistribución de receptores de glicoproteínas plaquetarias Ib y IIb/IIIa y por lo tanto reducir la agregación y adhesión plaquetaria. Esto corrobora la hipótesis que el efecto principal de influir la función plaquetaria por el uso de anti fibrinolíticos como el ácido tranexámico se debe a la reducción de la inhibición inducida por plasmina [Weber *et al.*, 2011].

El ácido tranexámico va a reducir las concentraciones plasmáticas de plasmina bloqueando los sitios de unión de plasminógeno con lisina y por lo tanto previniendo la unión de plasminógeno con fibrina y la consecuente transformación de este a plasmina. Este factor puede preservar la función plaquetaria mitigando los factores mencionados anteriormente de la disfunción plaquetaria inducida por plasmina [Weber *et al.*, 2011].

El ácido tranexámico puede representar una opción farmacológica para aumentar parcialmente la agregación plaquetaria en pacientes tratados con una terapia anti agregante dual. Este va a reducir las concentraciones plasmáticas de plasmina bloqueando los sitios de unión de plasminógeno con lisina y por lo tanto previniendo la unión de plasminógeno con fibrina y la consecuente transformación de este a plasmina. Este factor puede preservar la función plaquetaria mitigando los factores mencionados anteriormente de la disfunción plaquetaria inducida por plasmina [Weber *et al.*, 2011].

2.9 Cloruro de aluminio

Cloruro de aluminio se une al sitio de fijación de la lisina de manera reversible, disminuyendo por ende la afinidad del plasminógeno para unirse a la fibrina, lo que evita su degradación [Weber *et al.*, 2011].

2.10 Protocolo de atención

Se debe considerar el tipo de patología cardíaca, la gravedad de la misma, el tiempo transcurrido desde que aparecieron las manifestaciones clínicas, las complicaciones y el tratamiento que está recibiendo el paciente. Antes de realizarle al paciente cualquier procedimiento odontológico es importante instruir y motivar al paciente en su higiene oral, monitorear signos vitales e identificar factores de riesgo [Nguyen *et al.*, 2015].

Se debe realizar una valoración cardiológica previa, monitorizar si se requiere durante el tratamiento con oxímetro de pulso y la frecuencia cardíaca, además de tener una toma previa de la tensión arterial, si el paciente está tomando nitratos deberá traerlos a cada cita por si se desencadena el dolor torácico o de forma preventiva antes de realizar la anestesia local. Si durante el tratamiento odontológico surge un dolor torácico se deberá detener el tratamiento de manera inmediata y si en 10 minutos desde que se instauró el dolor no desaparece se debe proceder a trasladar urgentemente al paciente a un medio hospitalario. Se recomienda trabajar por sextantes en cada cita, ser radicales con los dientes que presentan mal pronóstico, disminuir focos de infección [Nguyen *et al.*, 2015].

En caso de sangrados leves se debe usar gasa húmeda impregnado con solución salina y presión local durante 15 minutos, en casos de sangrado moderado a severo utilizar suturas y medidas de hemostasia como ácido tranexámico 500 mg pulverizada con agua estéril y aplicarlo con gasa directamente en la superficie de la hemorragia, durante 15 minutos o utilizar cloruro de aluminio al 25% sobre la superficie. En caso de que hayan desgarros de tejidos, se debe suturar [Weber *et al.*, 2011].

2.10.1 Recomendaciones para los clínicos

Los efectos del tratamiento periodontal en la inflamación sistémica pueden observarse a través de la medición de los niveles de la proteína C reactiva (CRP), un marcador para la inflamación sistémica y una medición clínica para evaluar la función endotelial. CRP es el marcador establecido para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular. En ausencia de inflamación sistémica, debe haber un bajo riesgo y los niveles deben ser de 1 mg/L, cuando se observan niveles de 3 mg/ml indica que hay un riesgo doble de enfermedad cardiovascular [Weber *et al.*, 2011].

En el caso de procedimiento quirúrgicos de alto riesgo trombótico se recomienda retirar la antiagregación e iniciar el tratamiento profiláctico peroperatorio con heparina de bajo peso molecular, para continuar postquirúrgicamente con el tratamiento antiagregante. En procedimientos menores y valorando todos los factores de riesgo del paciente, tanto trombóticos como hemorrágicos se puede continuar el tratamiento antiagregante sin interrupción. En casos de cirugía menor, se recomienda la continuación de la antiagregación [Llancaqueo *et al.*, 2017].

No hay evidencia actual que sustente la interrupción de la medicación en estos pacientes, cuando van a ser sometidos a cirugía oral ambulatoria (extracciones dentales o alveolectomias, alveoloplastias, higiene dental, endodoncia, prótesis dentales), ya que el riesgo de sangrado postquirúrgico es bajo y controlable con la aplicación de medidas locales como enjuagues con ácido tranexámico o ácido E-amino caproico, apósitos de la celulosa absorbible, esponjas de fibrinógeno. Se recomienda la realización de estas intervenciones en las primeras horas del día y en los primeros días de la semana, con el fin de aumentar el tiempo de observación de posibles

hemorragias, además debe asociarse un agente vasoconstrictor al anestésico local administrado [Llancaqueo *et al.*, 2017].

2.10.2 Profilaxis antibiótica

Se envía cuando el paciente presenta antecedentes de endocarditis infecciosa previa, si el paciente es portador de prótesis valvulares, o si presenta cardiopatías congénitas cianóticas complejas dentro de los 6 meses posteriores a la reparación. En adultos, la pauta estándar es Amoxicilina 2 g vía oral o intra venosa, si el paciente es alérgico a los betalactámicos se puede hacer uso de los siguientes medicamentos, a. Clindamicina 600 mg vía oral, b. Azitromicina 500 mg via oral, c. Claritromicina 500 mg via oral. Si el paciente adulto presenta intolerancia oral se recomienda ampicilina de 600 mg via intramuscular o intravenosa, y como segunda opción Cefazolina 1 g vía intramuscular o intravenosa [Moura *et al.*, 2017].

En un paciente niño, la pauta estándar es amoxicilina 50mg/kg via oral, si el paciente presenta alergia a betalactámicos se recomienda a. Azitromicina 15 mg/kg vía oral, b. Claritromicina 15 mg/kg vía oral. Si el paciente niño presenta intolerancia oral se sugiere utilizar Ampicilina 50 mg/kg vía intramuscular o vía intravenosa o Cefazolina de 25 mg/kg vía intramuscular o intravenosa [Moura *et al.*, 2017].

2.10.3 Abordaje del paciente con anti agregación plaquetaria

Mantener los antiagregantes plaquetarios siempre que el riesgo hemorrágico de la cirugía lo permita. Si el paciente sigue tratamiento antiinflamatorio con AINE de acción prolongada, sustituir por paracetamol [Nguyen *et al.*, 2015].

Según las guías europeas, no es necesario suspender la terapia anti plaquetaria ya que aumenta el riesgo de producir un evento cardiovascular y sólo el 22% de pacientes bajo esta terapia de antiagregación dual presentan sangrado durante o después del procedimiento periodontal [Moura *et al.*, 2017].

Cinco días antes reducir la dosis de ASA y trifusal a la mínima posible (ASA 100 mg/día y trifusal 300 mg/día). En caso de suspensión de los antiagregantes plaquetarios de riesgo hemorrágico elevado, el tiempo de interrupción será el mínimo posible que garantice una hemostasia suficiente [Moura *et al.*, 2017].

ASA y trifusal : 2-5 días previos a la cirugía. La elección de un margen corto (2 días), intermedio (3-4 días) o largo (5 días), se hará en función del balance entre riesgo trombótico y hemorrágico a. Clopidogrel: 3-7 días, b. Eptifibatide y Tirofiban suspender 8 horas antes, c. Abciximab: suspender 24 horas antes [Nguyen *et al.*, 2015].

Si el riesgo trombótico del paciente es elevado, extremar las medidas habituales: optimizar el tratamiento médico, monitorización intraperatoria adecuada, evitar factores de riesgo (hipotermia, anemia) y vigilancia clínica postoperatoria que involucra el estado neurológico y la circulación periférica [Nguyen *et al.*, 2015].

2.10.4 Anestesia en pacientes con compromiso cardiovascular

La anestesia local es un requerimiento común en los procedimientos odontológicos, en el mercado existen muchos tipos, su gran diferencia es la adición de agentes vasoconstrictores. Los agentes vasoconstrictores proveen varias ventajas como demorar la absorción de la anestesia local, incrementar el bienestar del paciente, disminuir los riesgos de toxicidad, sin embargo, su uso es limitado porque puede llegar a generar una inducción de efectos adversos en pacientes con compromiso cardiovascular. Sin embargo, el miedo, la ansiedad, nervios, también son responsables por la liberación sistémica de catecolaminas endógenas que pueden causar una respuesta autónoma, provocando arritmias agudas y se debe tener en cuenta que la epinefrina liberada endógenamente tiene mayor dosis que la que es usada con la anestesia local [Shin *et al.*, 2018].

Según la asociación americana del corazón (AHA) y la asociación americana de odontología (ADA) no hay contraindicación de usar agentes vasoconstrictores cuando se administran de manera cuidadosa con una aspiración previa. La dosis máxima de epinefrina en la anestesia local para un paciente sano es de 0.2 mg, la cual se puede disminuir a 0.04 mg si el paciente presenta una

enfermedad cardiovascular y está catalogado como un paciente ASA III, ASA IV [Shin *et al.*, 2018].

El uso de hasta 4 ampollas de lidocaína con epinefrina 1:100000 es relativamente seguro para un paciente con compromiso cardiovascular, si se requieren mayores dosis de anestesia se debe hacer un monitoreo mediante un electrocardiograma, debido a que aún hay insuficiente evidencia que permita el uso seguro de dosis más altas [Shin *et al.*, 2018].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome coronario agudo se define como una serie de enfermedades que se producen por una ruptura de la placa ateromatosa lo cual va a reducir el flujo de sangre al corazón, e incluyen el infarto agudo al miocardio y angina inestable. A estos pacientes se les indica un manejo farmacológico basada en una terapia de antiagregación plaquetaria dual, además de ciertas recomendaciones para mejorar su estilo de vida, dentro de las cuales deben llevar una alimentación adecuada y realizar ejercicios dentro del programa de rehabilitación cardiaca. A su vez, es importante que presenten buena salud oral para evitar las interrelaciones entre enfermedad periodontal y síndrome coronario agudo que pueden agravar su condición de base. Sin embargo, no existen protocolos para el manejo de sangrado intraoperatorio y postoperatorio durante el tratamiento periodontal, además de que muchos de estos pacientes no son atendidos en la EPS por el riesgo de sangrado. Por lo tanto, es importante establecer protocolos aplicados a nuestra realidad, en Colombia, para la atención periodontal de este tipo de pacientes debido a que deben ser atendidos de la mejor manera posible, evitando alterar su condición y mejorando su calidad de vida y recuperación.

4. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Síndrome Coronario Agudo ingresan al programa de rehabilitación cardiaca con enfermedad periodontal severa que debe ser tratada de manera inmediata. Principalmente por lo que se ha establecido que la enfermedad periodontal está asociada con una probabilidad aumentada de enfermedad cardiovascular debido a la respuesta sistémica que se origina mediada por antígenos de bacterias que van a activar anticuerpos, células endoteliales y monocitos generando un aumento en los niveles de citocinas, proteínas de fase aguda y factores proinflamatorios y procoagulantes que afectan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

A pesar de que el tratamiento periodontal se considera de bajo riesgo(no invasivo) puede inducir sangrado mayor en los tejidos gingivales de estos pacientes que se encuentran anti agregados. Dado a que no existen protocolos para el manejo de sangrado intraoperatorio y postoperatorio durante el tratamiento periodontal se hace necesario establecer y evaluar un protocolo de atención. Por esta razón, se realizó este ensayo clínico aleatorizado en donde se aplicaron dos protocolos de manejo ideados para realizar tratamiento periodontal(cloruro de aluminio y ácido tranexámico) en pacientes con síndrome coronario agudo reciente y que se encuentran en el programa de rehabilitación cardiovascular.

5. SITUACIÓN ACTUAL

La evidencia epidemiológica producida en la última década sugiere la existencia de una asociación entre periodontitis y enfermedades crónicas. Los pacientes con Síndromes coronarios agudos presentan mayor prevalencia y mayor severidad de la enfermedad periodontal y muestran un deterioro de su condición durante la hospitalización y rehabilitación cardiaca. Así mismo, la presencia de infección periodontal favorece los episodios vasculares recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo.

En las recomendaciones de atención de pacientes posterior a un síndrome coronario agudo se indica que los tratamientos dentales son de riesgo bajo en pacientes postevento siempre que se realicen como mínimo a un mes del evento y cuando el paciente haya recuperado sus funciones metabólicas y bajo recomendación médica. Sin embargo, el tratamiento periodontal no está incluido en el manejo postevento de los pacientes con Síndrome coronario. Siguiendo las recomendaciones de la guía AHA de 2012, que indica que todo paciente debe ser manejado idealmente con antiagregación plaquetaria dual por lo menos durante un año (recomendación IB) como prevención secundaria de nuevos eventos tromboembólicos, así mismo si ha sido tratado con un Stent medicado, se deben posponer los procedimientos quirúrgicos electivos hasta que haya pasado este tiempo. Sin embargo, el manejo de la infección periodontal con tratamiento periodontal mecánico en pacientes con Síndrome coronario con antiagregación dual no es aún claro. Aunque la enfermedad periodontal aumenta considerablemente el riesgo de hemorragia, se ha recomendado promover medidas hemostáticas locales adecuadas y la reducción de la inflamación, mediante una higiene oral y enjuagues con clorhexidina antes del procedimiento [Braunwald *et al.*, 2012].

Hay poca información sobre cómo el tratamiento periodontal puede afectar a los marcadores inflamatorios y el sistema hemostático y la activación de las células endoteliales en pacientes con síndrome coronario agudo. Al parecer, el tratamiento periodontal intensivo inicialmente incrementa los niveles de citocinas inflamatorias a corto plazo debido a la generación del estado de bacteriemia y al trauma quirúrgico (observado en el 80% de los pacientes inmediatamente después del tratamiento) aunque la bacteriemia es transitoria y disminuye rápidamente y a los 30 minutos se detecta solo en el 19% de los pacientes. Los marcadores inflamatorios son moléculas

proinflamatorias y procoagulantes que pueden tener un efecto potencial en pacientes con riesgo cardiovascular. Aunque existen pocos estudios, hay evidencia reportada de un leve aumento en el riesgo a nuevos eventos en pacientes con accidentes cerebrovasculares tratados con procedimientos dentales intensivos, aunque estos pacientes no estaban medicados con medicamentos antiinflamatorios como las estatinas.

Actualmente no existen protocolos de manejo periodontal de pacientes con síndrome coronario agudo posterior al evento. Aunque la medicación con estatinas reduce los marcadores inflamatorios a nivel sistémico, el efecto sistémico de las estatinas sobre la inflamación local no ha sido bien documentado. Subramanian et al., en 2013, encontró un impacto de altas dosis de atorvastatina en individuos con periodontitis activa, evidenciándose después de un período de 4 semanas de tratamiento. A las 12 semanas, hubo una reducción significativa en la inflamación periodontal en los pacientes asignados al azar con atorvastatina de 80mg. Sin embargo, pacientes con síndrome coronario agudo en fase de rehabilitación cardíaca tratados con altas dosis de estatinas mostraron progresión de la periodontitis observándose una pérdida de protección para la modulación de la inflamación de los tejidos periodontales en estos pacientes que no recibieron tratamiento periodontal. [Subramanian *et al.*, 2013].

La premedicación antibiótica con amoxicilina ha mostrado una reducción entre el 50 y 70% de la bacteremia después de procedimientos dentales. No se conoce si la reducción de la bacteremia puede reducir los marcadores proinflamatorios generados por la terapia periodontal que justifique su implementación en pacientes con riesgo cardiovascular. Así mismo, la mayoría de los pacientes antiagregados, pueden tratarse sin necesidad de interrumpir su dosis de antiagregante teniendo en cuenta que se debe hacer uso de medidas hemostáticas locales para el control del sangrado. Es importante hacer énfasis en que la mayoría de las complicaciones hemorrágicas ocurren en pacientes con periodontitis. La presencia de esta enfermedad y el tratamiento antiagregante al que está sometido el paciente, aumenta considerablemente el riesgo de hemorragia, por lo que es imprescindible promover medidas hemostáticas locales adecuadas. A pesar de, la reducción del sangrado es facilitado por una menor inflamación e irritación de los tejidos antes del tratamiento, mediante una higiene oral y enjuagues con clorhexidina, antes del procedimiento [Braunwald *et al.*, 2012].

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Evaluar la incidencia de sangrado temprano o tardío y tiempo de formación de coágulo durante y después de la terapia periodontal supragingival con cavitron versus raspaje y alisado radicular a campo cerrado en pacientes con síndrome coronario agudo reciente, que se encuentran bajo tratamiento de antiagregación plaquetaria dual y están en el programa de rehabilitación cardiovascular en la Fundación Clínica Shaio.

6.2 Objetivos específicos

Comparar la eficacia de dos protocolos de control de hemorragia posterior a la terapia periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo medicados con antiagregación dual.

Determinar el tiempo de formación del coagulo después de la terapia periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo medicados con antiagregación dual.

Evaluar la necesidad de suturar en pacientes después de la terapia periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo medicados con antiagregación dual.

7. METODOLOGÍA DEL PROYECTO

7.1 Tipo de estudio

Se realizó un ensayo clínico controlado para evaluar el sangrado en pacientes con síndrome coronario agudo que ingresaran al programa de rehabilitación cardíaca. La variable principal fue la incidencia del sangrado en dos tipos de tratamientos diferentes: cavitron o curetas.

7.2 Población y muestra

Se incluyeron en el estudio 3 pacientes de género masculino y un paciente de género femenino con edades que oscilaban en un rango entre los 43 y 65 años de edad con un antecedente de síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST en el último mes a la evaluación periodontal medicados con antiagregación dual.

7.2.1 Técnica de muestreo

No probabilístico de participación voluntaria.

7.2.2 Tipo de asignación

Los pacientes fueron asignados a dos grupos de manera aleatoria utilizando aleatorización en bloques permutados.

7.2.3 Ocultación de la asignación

La asignación de cada sujeto fue ocultada utilizando un sobre opaco y sellado que fue entregados en la sede del estudio donde se llevó a cabo la terapia el mismo día de la asistencia de cada paciente y entregada directamente a la asistente de investigación quien fue la encargada de preparar los instrumentos requeridos de acuerdo al protocolo

7.2.4 Cegamiento

Este es un estudio simple ciego en el cual:

- a. Los pacientes no fueron cegados ya que recibirán dos tratamientos diferentes. Sin embargo, recibirán el mismo número de citas y el tratamiento asignado a cada grupo por lo que serán observados de la misma forma.
- b. Los investigadores clínicos no fueron cegados ya que no conocían el protocolo clínico realizado. Los investigadores que realizan las pruebas de laboratorio si fueron cegados al igual que el evaluador de las medidas clínicas.
- c. El análisis se hizo con codificación y el ciego no se modificó hasta que los análisis fueron terminados.

7.3 Métodos y técnicas para la recolección de la información

7.3.1 Diseño de estudio

Se realizó un ensayo clínico controlado para evaluar el sangrado que presentan los pacientes con síndrome coronario agudo que ingresaron al programa de rehabilitación cardíaca tratados con stent, los cuales fueron sometidos a terapia periodontal.

La principal variable fue la incidencia del sangrado en 2 diferentes tipos de tratamiento: no invasivo el cual se realizaba con cavitron o un tratamiento invasivo el cual se realizaba mediante un raspaje y alisado radicular con curetas.

7.3.2 Pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de cuatro pacientes, tres de género masculino y una de género femenino con edades que oscilaban entre los 43 y 65 años.

Los pacientes se encontraban en el programa de rehabilitación cardiaca de la Fundación Clínica SHAIO con un antecedente de síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST en el último mes a la evaluación periodontal.

7.3.3 Criterios de exclusión

- Diabetes mellitus.
- Transplante cardiaco.
- Revascularización quirúrgica.
- Enfermedad coronaria no tratada completamente.
- Alto riesgo de endocarditis infecciosa.
- Anticoagulación y marcapasos.
- Obesidad.
- VIH+
- Enfermedades autoinmunes.
- Historia de infección aguda en los últimos 3 meses.
- Antibioticoterapia en los últimos 3 meses.
- Alergia a la penicilina.
- Menos de 6 dientes en boca.
- Tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.
- Mala condición oral que pueda exacerbarse durante el seguimiento y que amerita tratamiento de urgencia.
- Lesiones de furca grado III(Clasificación de Glickman & Hamp 1975)

7.3.4 *Criterios de inclusión*

- Síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST en el último mes a la evaluación clínica periodontal.
- Pacientes con periodontitis moderada a severa de acuerdo a los criterios del CDC.
- Paciente estable(tensión arterial <140\90 mmHg, sin angina, sin disnea, sin arritmias y una saturación > al 90%), menor o igual a 70 años, pacientes sometidos a angioplastia con colocación de Stent.

7.3.5 *Historia clínica y examen periodontal*

Los datos periodontales fueron recolectados al inicio del estudio con una historia clínica completa realizada por un solo examinador capacitado el cual no tenía conocimiento del grupo de tratamiento que correspondía para cada paciente.

Los datos incluyen: profundidad al sondaje, margen gingival, índice de placa(O'Leary), presencia o ausencia de cálculos subgingivales, índice gingival(Loe & Silness 1963) y el sangrado al sondaje.

El diagnóstico y severidad periodontal se realizó basados en los criterios diagnósticos del Centro de Control y Prevención de la Enfermedad (CDC) y la academia Americana de Periodoncia (AAP). Teniendo en cuenta la profundidad al sondaje y la pérdida de inserción clínica (CAL). (Page & Eke, 2007)

- No periodontitis: No evidencia de periodontitis leve, moderada o severa.
- Periodontitis leve: Dos o más sitios interproximales con pérdida de inserción mayor o igual a 3 mm y dos o más sitios con profundidad al sondaje mayor o igual a 4 mm (no en el mismo diente) o un sitio interproximal con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm.

- Periodontitis moderada: Dos o más sitios interproximales con pérdida de inserción mayor o igual a 4 mm (no en el mismo diente); o dos o más sitios interproximales con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm (no en el mismo diente).
- Periodontitis severa: Dos o más sitios interproximales con pérdida de inserción mayor o igual a 6 mm o un sitio interproximal con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm.

Igualmente se realizó el diagnóstico y severidad de la enfermedad basados en los criterios reportados en el consenso 2018 *Clasificación de enfermedades periodontales y Periimplantares y Condiciones*. Según AAP y Federación Europea de Periodoncia (EFP). Teniendo en cuenta los parámetros de CAL, pérdida de dientes, profundidad al sondaje, tipo de pérdida ósea (vertical horizontal), movilidad dental, estado de la furca, complejidad, extensión y distribución (Papapanou et al., 2018b) (Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018) .

- Estadio I: CAL interproximal 1 a 2 mm en el sitio con mayor pérdida, sin pérdida dental debido a periodontitis, profundidad al sondaje ≤ 4 mm, pérdida ósea radiográfica tercio coronal < 15 % principalmente horizontal.
- Estadio II: CAL interproximal 3 a 4 mm en el sitio con mayor pérdida, sin pérdida dental debido a periodontitis, profundidad al sondaje ≤ 5 mm, pérdida ósea radiográfica tercio coronal 15 al 33%, principalmente horizontal.
- Estadio III: CAL interproximal ≥ 5 mm en el sitio con mayor pérdida, pérdida dental debido a periodontitis ≤ 4 dientes, profundidad al sondaje ≥ 6 mm, pérdida ósea vertical ≥ 3 mm que se extiende a tercio medio o apical radicular, furca clase II o III, defecto en cresta alveolar moderado.
- Estadio IV: CAL interproximal ≥ 5 mm en el sitio con mayor pérdida, pérdida dental debido a periodontitis ≥ 5 dientes, defecto de cresta ósea severo, pérdida ósea que se extiende a tercio apical radicular, menos de 20 dientes remanentes (10 pares opuestos), trauma oclusal secundario movilidad dental grado 2 o 3. Disfunción masticatoria.

7.3.6 *Terapia periodontal*

La terapia periodontal se realizó en 2 citas:

Primera cita: instrucciones básicas en higiene oral y la terapia periodontal de dos cuadrantes el cual era determinado según la aleatorización previa.

Segunda cita: realizada ocho días después y consistía en la terapia periodontal de los dos cuadrantes restantes.

Treinta minutos antes del tratamiento los pacientes fueron pre medicados con profilaxis antibiótica de 2G de amoxicilina. Los signos vitales (presión sistólica, presión diastólica, saturación, temperatura y frecuencia cardiaca) de los pacientes fueron monitoreados a lo largo del tratamiento de manera inicial, después de anestésiar, a los 15 minutos y al finalizar.

Posterior a la terapia periodontal se inició la terapia antimicrobiana con amoxicilina cápsulas de 500mg 1 cada 8 horas por 7 días y metronizadol tabletas de 250mg, 1 cada 8 horas durante 7 días, y además manejo con clorhexidina al 0.12% durante 7 días.

7.3.7 *Características e Incidencia del sangrado*

Las características e incidencia del sangrado se evaluaron en un total de 11 cuadrantes de 4 pacientes diferentes, esta se estudió de la siguiente manera:

- Sangrado temprano: 30 minutos después de la terapia periodontal.
- Sangrado tardío: Entre 12-24 horas después, la cual era evaluada por llamada telefónica.
- Tiempo de formación del coágulo

Además de la incidencia del sangrado, se evaluaron también las siguientes características:

- Cantidad de sangrado: (Arteaga 2015)
 - Sangrado leve: gota de sangrado
 - Sangrado moderado: línea de sangrado.
 - Sangrado severo: sangrado abundante.
- Tiempo de formación de coágulo en minutos
- Número de superficies dentales con sangrado
- Necesidad de sutura: si el sangrado fue tan abundante que requería sutura.
- Protocolo de hemostasia: necesidad de utilizar un agente antifibrinolítico como ácido tranexámico o cloruro de aluminio.
- Presencia de sangrado después de 15 minutos continuos de compresión con gasa.

7.3.8 *Análisis estadístico*

La índice de sangrado fue asociado con variables como:

- Tipo de tratamiento: cavitron o raspaje y alisado radicular manual según aleatorización previa.
- Tiempo de formación de coágulo según: tratamiento realizado, medicamentos de terapia anti agregante dual, número de dientes tratados, número de superficies sangrantes.
- Cantidad de sangrado según la terapia anti agregante dual y la cantidad de dientes tratados.

Estas asociaciones se realizaron mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5%.

8. RESULTADOS

8.1 Características de pacientes incluidos en el estudio.

Los cuatro pacientes se encontraban bajo tratamiento de anti agregación plaquetaria dual, tres de los pacientes con ASA más clopidrogel(81.8%) y un paciente con ASA más prasugel(18.18%). **(Figura 1).**

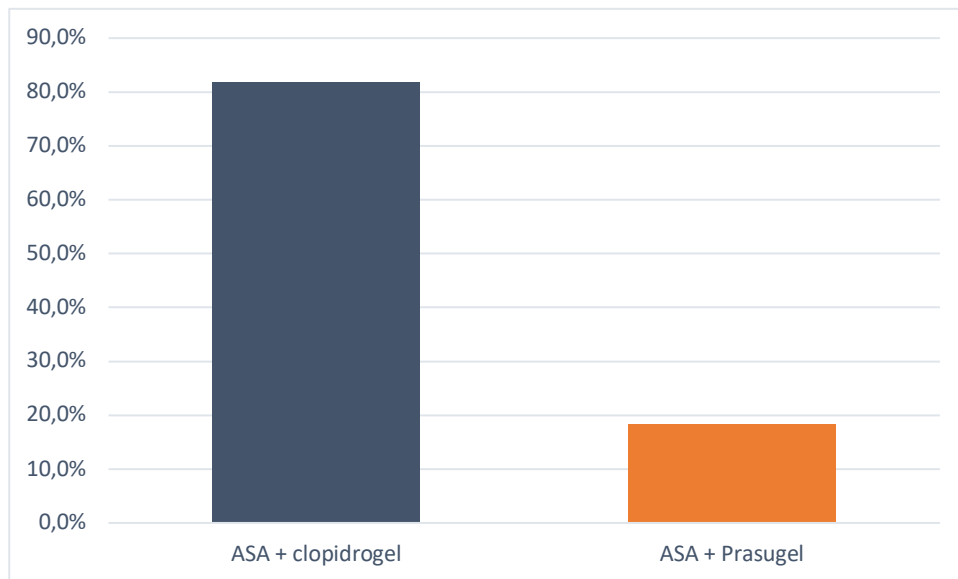


Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo a terapia antiagregante dual

La muestra para el estudio fue un total de 11 cuadrantes los cuales recibieron tratamiento periodontal con raspaje y alisado radicular manual o con cavitrón de acuerdo a una aleatorización en bloque permutado previa. Según la aleatorización la distribución fue de la siguiente manera: 63.6% de los cuadrantes fueron tratados con cavitrón y el 36.4% con curetas. Todos los pacientes que participaron en el estudio firmaron consentimiento informado. **(Figura 2)**

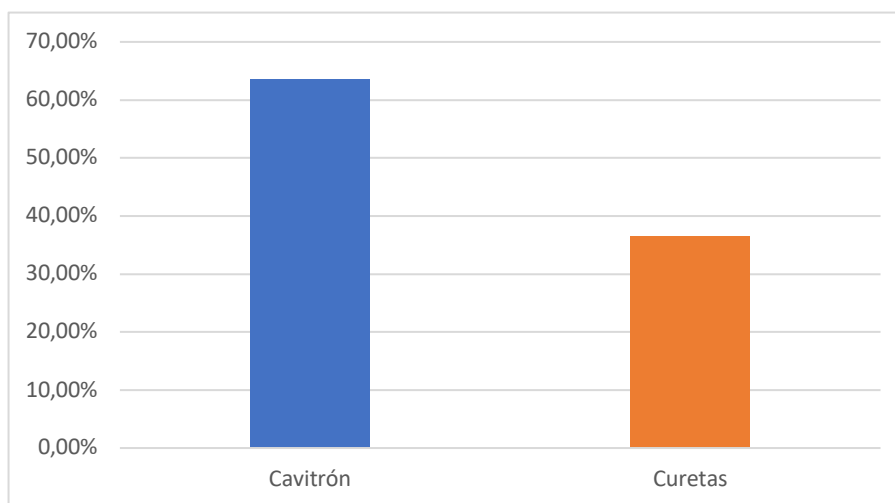


Figura 2. Tratamiento por cuadrantes

En el estudio se incluyeron un total de cuatro pacientes, tres de género masculino y una de género femenino que su edad oscilaba entre los 43 y 65 años. Todos estos pacientes fueron diagnosticados con Periodontitis Estadio III grado B, según la nueva clasificación de la enfermedad periodontal basados en los criterios reportados en el consenso 2018 *Clasificación de enfermedades periodontales y Periimplantares y Condiciones*. Según AAP y Federación Europea de Periodoncia (EFP). Teniendo en cuenta los parámetros de CAL, pérdida de dientes, profundidad al sondaje, tipo de pérdida ósea (vertical horizontal), movilidad dental, estado de la furca, complejidad, extensión y distribución (Papapanou et al., 2018b) (Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018) .

Con respecto a los índices periodontales, índice de placa(O’Leary) fue de un 79%, el índice de sangrado fue de un 74% y el índice gingival(Silness & Loe) fue de un 25% para el total de las superficies evaluadas. **(Figura 3)**

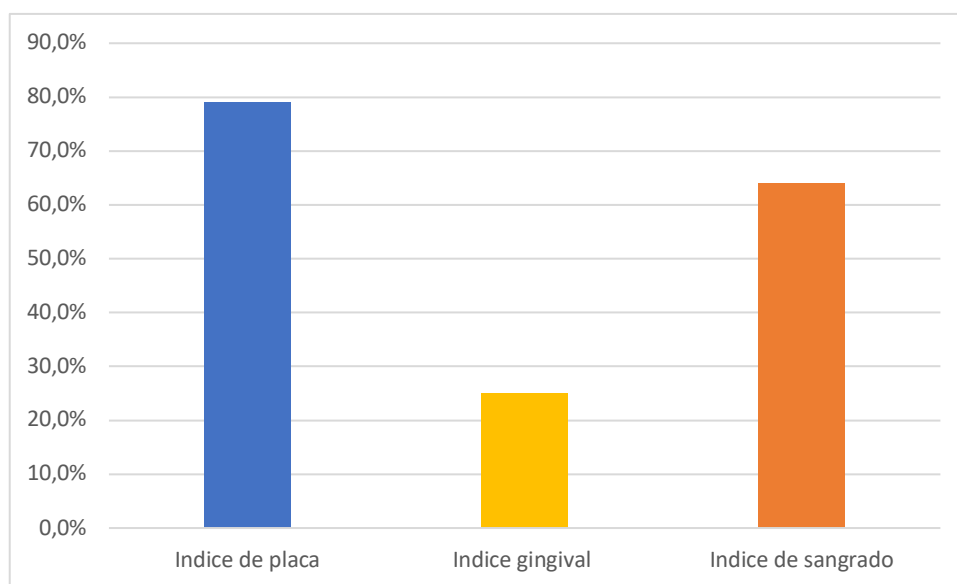


Figura 3. Índices periodontales

8.2 Tratamiento periodontal recibido por cuadrante.

Se evaluaron un total de once cuadrantes distribuidos entre cuatro pacientes. Un total de 63.64%(n=7) recibieron cavitrón y 36.36%(n=4) recibieron raspaje y alisado radicular manual con curetas. **(Tabla 1).**

Tabla 1. Tipo de tratamiento por paciente

Tratamiento	P1	P2	P3	P4	Total
Cavitrón	1	2	0	3	7(63.64%)
Raspaje	0	2	2	0	4(36.36%)
Total	1	4	2	4	11(100%)

Pearson $\chi^2(3) = 6.6786$ Pr = 0.083

Fisher's exact = 0.091 P1= paciente 1 P2= paciente 2 P3= paciente 3 P4= paciente 4

8.3 Terapia de anti agregación dual según tipo de tratamiento.

Dentro del total de la muestra, tres pacientes estaban medicados con aspirina más clopidrogel para un total de nueve cuadrantes(81.8%) y un paciente estaba medicado con aspirina más prasugel para un total de dos cuadrantes(18.18%).

Dentro de los cuadrantes que recibieron como terapia periodontal cavitron, siete estaban bajo tratamiento con ASA más clopidrogel y ninguno de los pacientes recibía como terapia prasugel. Mientras que los cuadrantes que recibieron raspaje y alisado manual dos estaban bajo medicación con prasugel y dos con clopidrogel. (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tipo de medicación según tipo de tratamiento

Tratamiento	Clopidrogel	Prasugel	Total
Cavitron	7	0	7(63.64%)
Raspaje	2	2	4(36.36%)
Total	9(81.82%)	2(18.18%)	11(100%)

Pearson chi2(1) = 4.2778 Pr = 0.039

Fisher's exact = 0.109

1-sided Fisher's exact = 0.109

8.4 Descripción del tiempo de formación de coágulo según la terapia periodontal realizada.

Dentro de los siete cuadrantes tratados con cavitron, cinco formaron el coágulo en cinco minutos(83.33%), mientras que dos cuadrantes lo formaron en diez minutos(40%).

De los cuatro cuadrantes tratados con raspaje y alisado radicular manual, solamente en un cuadrante se formó el coágulo en cinco minutos(16.5%) y tres cuadrantes lo formaron en diez minutos(60%).(**Tabla 3**)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al tiempo de formación del coágulo según la terapia periodontal. Sin embargo se puede observar una tendencia a que los cuadrantes tratados con terapia manual tardan más en formar el coágulo que los cuadrantes tratados con cavitron con una relación del 60% VS 40%(p=0.137). **(Figura 4)**

Tabla 3. Tiempo formación de coágulo según tratamiento

Tiempo coágulo	Cavitron	Raspaje	Total
5 min	5(83,3%)	1(16,6%)	6(54.55%)
10 min	2(40%)	3(60%)	5(45.45%)
Total	7(63,64%)	4(36.36%)	11(100%)

Pearson $\chi^2(1) = 2.2131$ Pr = 0.137

Fisher's exact = 0.242

1-sided Fisher's exact = 0.197

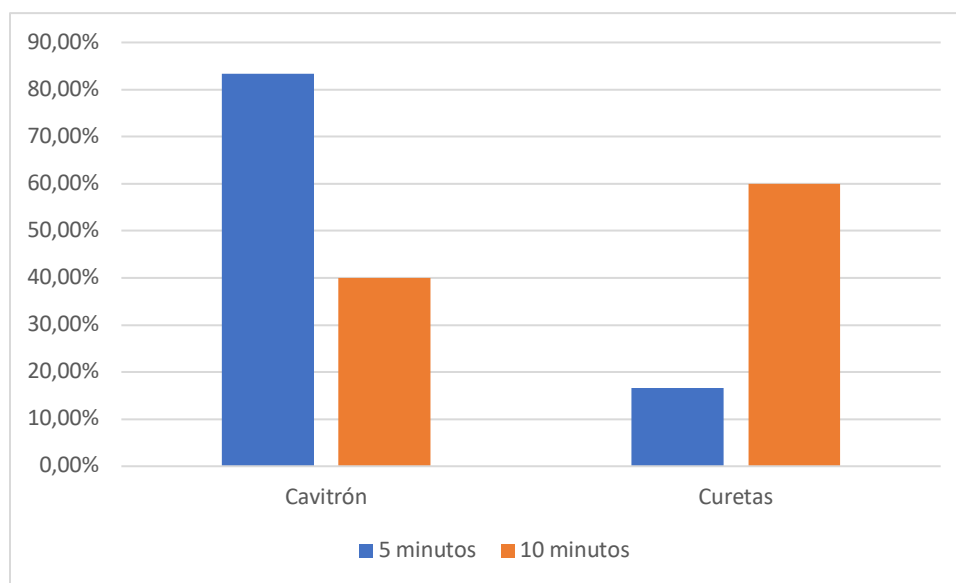


Figura 4. Formación coágulo según tratamiento

8.5 Descripción del tiempo de formación de coágulo según terapia de anti agregación dual.

De los nueve cuadrantes que tenían como terapia farmacológica ASA más clopidrogel, seis formaron el coágulo en cinco minutos(66.6%), mientras que solamente tres lo formaron en diez minutos(33.3%). Por otro lado el 100%(n=2) de los cuadrantes que estaban siendo tratados con ASA más prasugel formaron el coágulo en diez minutos. **(Figura 5)**

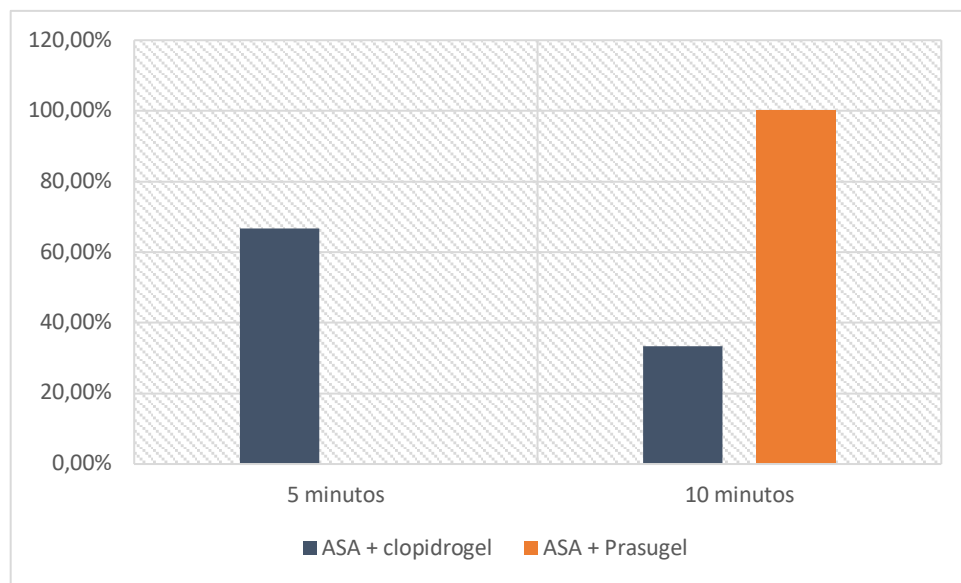


Figura 5. Formación de coágulo de acuerdo al medicamento

Basado en estos se puede observar una tendencia con respecto al tiempo de formación del coágulo, el cual parece depender de la terapia de anti agregación dual en la cual se encuentre el paciente. **(Tabla 4)**

Tabla 4. Tiempo formación de coágulo según medicamento

Tiempo coágulo	Clopidrogel	Prasugel	Total
5 min	6	0	6(54.55%)
10 min	3	2	5(45.45%)
Total	9(81.82%)	2(18.18%)	11(100%)

Pearson chi2(1) = 2.9333 Pr = 0.087

Fisher's exact = 0.182

1-sided Fisher's exact = 0.182

8.6 Descripción del tiempo de formación de coágulo según el número de dientes tratados.

En el caso de los cuadrantes que presentaban menos de cinco dientes, el 66.6 % (n=2) formó el coágulo en cinco minutos mientras que el 33.3%(n=1) lo formó en diez minutos. Por otro lado los cuadrantes que presentaban más de cinco dientes el 50%(n=4) formaron el coágulo en 5 minutos y el otro 50%(n=4) lo formaron en 10 minutos.(**Figura 6**)

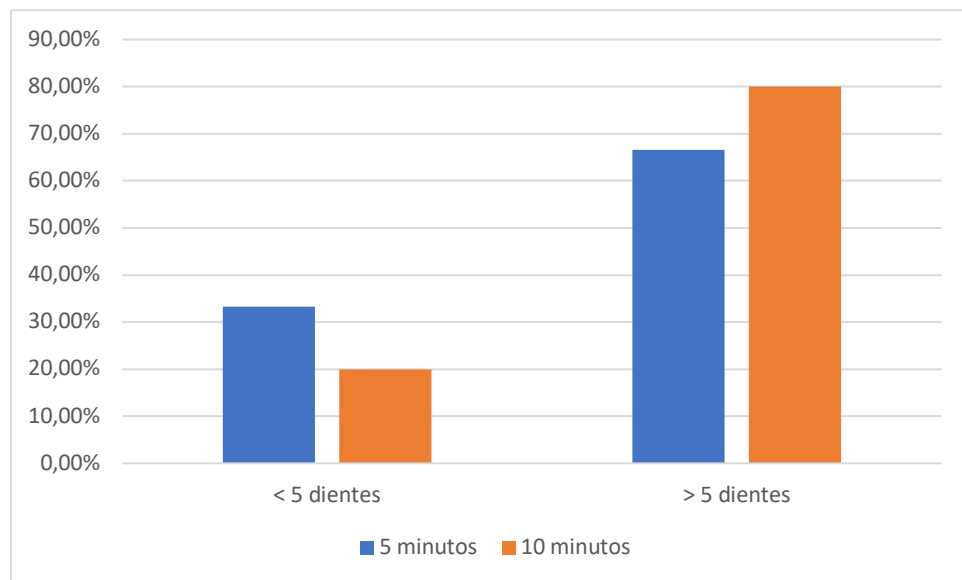


Figura 6. Formación de coágulo según número de dientes tratados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas que el tiempo de formación del coágulo dependiendo del número de dientes tratados.(p=0.621) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Tiempo formación de coágulo según dientes tratados

Tiempo coágulo	<5 dientes	>5 dientes	Total
5 min	2	4	6(54.55%)
10 min	1	4	5(45.45%)
Total	3(27.27%)	8(72.73%)	11(100%)

Pearson chi2(1) = 0.2444 Pr = 0.621

Fisher's exact = 1.000

1-sided Fisher's exact = 0.576

8.7 Descripción del tiempo de formación de coágulo según el número de superficies sangrantes

Con respecto a los cuadrantes que presentaron menos de diez superficies sangrantes, un 75%(n=3) formó el coágulo en cinco minutos, mientras que fue solamente un 25%(n=1) el que lo formó en diez minutos. Con respecto a los cuadrantes con diez o más superficies sangrantes, un 43%(n=3) formó el coágulo en cinco minutos, mientras que un 57% (n=4) lo formó en diez minutos.(**Figura 7**)

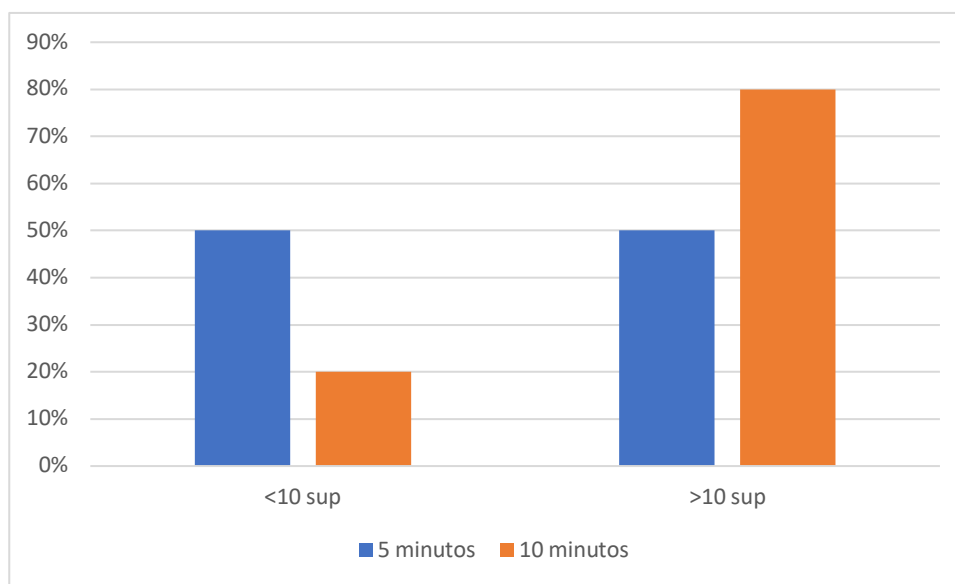


Figura 7. Formación coágulo según # superficies sangrantes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas que el tiempo de formación del coágulo dependiendo del número de superficies sangrantes ($p=0.303$) (Tabla 6).

Tabla 6. Tiempo formación de coágulo según número de superficies con sangrado

Tiempo coágulo	<10 superficies	>10 superficies	Total
5 min	3	3	6(54.55%)
10 min	1	4	5(45.45%)
Total	4(36.36%)	7(63.64%)	11(100%)

Pearson $\chi^2(1) = 1.0607$ Pr = 0.303

Fisher's exact = 0.545

1-sided Fisher's exact = 0.348

8.8 Descripción de la cantidad de sangrado según la terapia anti agregante dual.

De los cuadrantes que se encontraban en terapia con ASA más clopidrogel el 100%(n=9) presentaron un sangrado leve, mientras que los cuadrantes que se encontraban con ASA más prasugel el 100%(n=2) presentaron un sangrado moderado. (Figura 8)

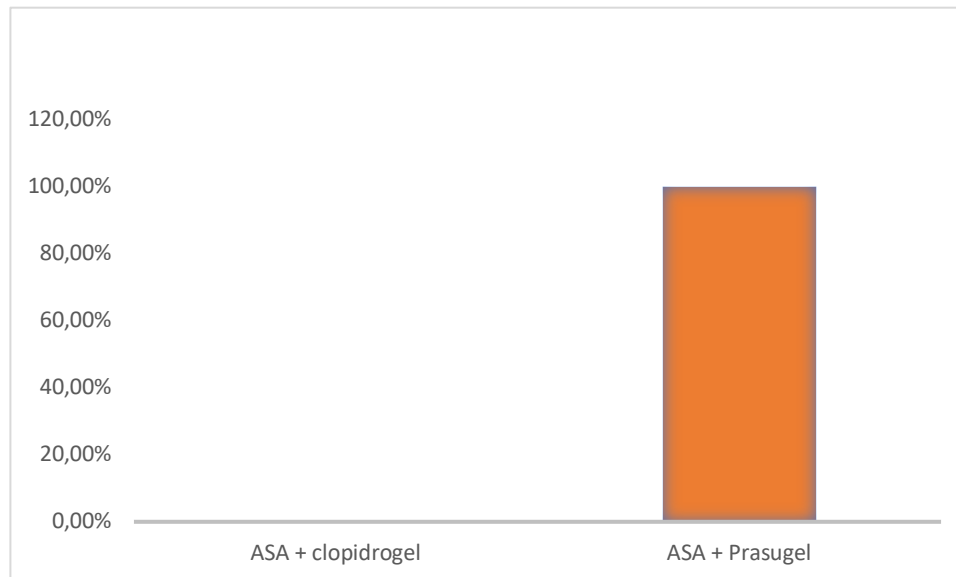


Figura 8. Sangrado moderado de acuerdo a medicamento

En ninguno de los cuadrantes se encontró incidencia de sangrado, sin embargo se demostró que la cantidad de sangrado es mayor en los cuadrantes con terapia de ASA más prasugel, siendo este moderado en comparación con los que estaban medicados con ASA más clopidrogel donde el sangrado fue leve. (p=0.001)(**Tabla 7**).

Tabla 7. Cantidad de sangrado según medicamento

Cantidad de sangrado	Clopidrogel	Prasugel	Total
Leve	9(100%)	0	9(81.82%)
Moderado	0	2(100%)	2(18.18%)
Total	9(81.82%)	2(18.18%)	11(100%)

Pearson $\chi^2(1) = 11.0000$ Pr = 0.001 Fisher's exact = 0.018
 1-sided Fisher's exact = 0.018

8.9 Descripción de la cantidad de sangrado según el número de dientes tratados.

Dentro de los cuadrantes con menos de cinco dientes el 100%(n=3) tuvo una cantidad de sangrado leve, mientras que en los cuadrantes con cinco o más dientes el 75%(n=6) presentaron un sangrado leve y un 25%(n=2) un sangrado moderado. (Figura 9)

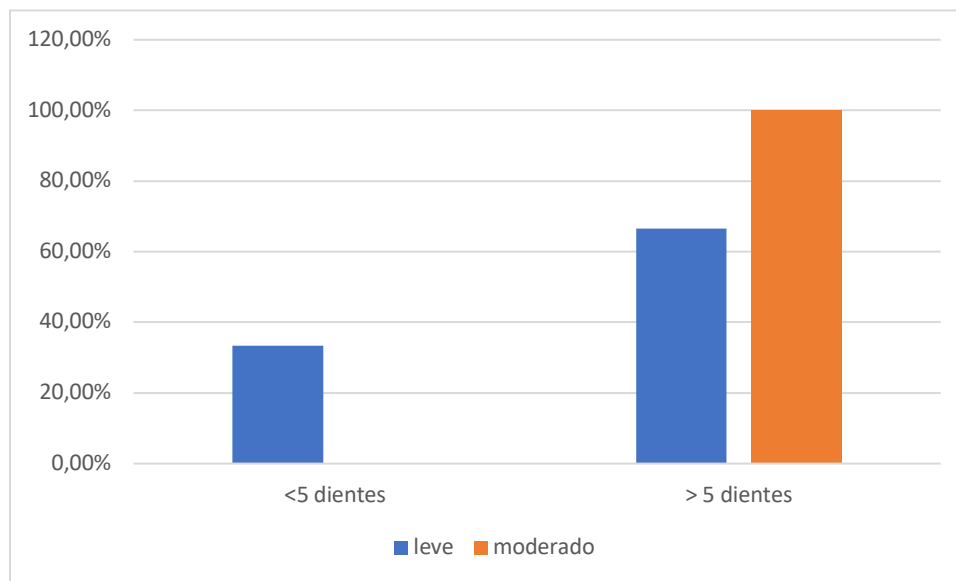


Figura 9. Cantidad de sangrado según número de dientes tratados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas que la cantidad del sangrado sea dependiente del número de dientes tratados($p=0.338$) (Tabla 8).

Tabla 8. Cantidad de sangrado según número de dientes tratados.

Cantidad de sangrado	<5 dientes	>5dientes	Total
Leve	3	6	9(81.82%)
Moderado	0	2	2(18.18%)
Total	3(27.27%)	8(72.73%)	11(100%)

Pearson $\chi^2(1) = 0.9167$ Pr = 0.338

Fisher's exact = 1.000

1-sided Fisher's exact = 0.509

9. DISCUSIÓN

Durante las últimas dos décadas, se ha generado un alto interés en el impacto de la salud oral, específicamente periodontitis, en la enfermedad cardiovascular, en el metanálisis de Meurman et al 2004, se concluyó que la periodontitis y una pobre higiene oral contribuyen a la patogénesis de enfermedad cardiovascular. Bahekar et al en el 2007 demostraron que el hecho de presentar periodontitis puede incrementar el riesgo para enfermedad cardiovascular por lo que hace indispensable realizar un tratamiento periodontal en pacientes con compromiso cardiovascular.

Tonetti et al en el 2007 en su estudio describieron que realizar un tratamiento periodontal incrementa los marcadores inflamatorios en suero por lo que puede resultar en serios eventos adversos por lo que en este estudio se estableció un protocolo de atención con el que no se pone en riesgo el paciente con compromiso cardiovascular.

En este ensayo clínico controlado se encontró que pacientes con síndrome coronario agudo reciente bajo terapia de antiagregación dual que han sido diagnosticados con periodontitis a pesar de presentar alto índice de placa e índice de sangrado (74%-79%) respectivamente, los pacientes presentaban índice gingival de 25%, esto debido a que los pacientes con SCA son medicados con estatinas, las cuales promueven la proliferación, migración y supervivencia celular de las células endoteliales y las células progenitoras procedentes de la médula ósea a través de mecanismos relacionados con la activación de la serina/treonina proteína cinasa Akt (proteína cinasa B). Como lo menciona Llancaqueo en su estudio del 2017, las estatinas son importantes en la prevención de enfermedad cardiovascular puesto que son fármacos hipolipemiantes por excelencia, su acción primordial se basa en su capacidad para reducir la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad ya que presentan la capacidad de inhibir reversiblemente la enzima hepática 3- hidroxil-3 metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol, al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de LDL, lo que causa una disminución de cLDL plasmático. Las estatinas también disminuyen el ensamblaje y la síntesis de

lipoproteínas de muy baja densidad VLDL, con lo que se reducen los triglicéridos plasmáticos y producen un ligero aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [Asahara *et al.*, 2002].

Resultados encontrados en este estudio con respecto al bajo índice gingival, se pueden correlacionar en el estudio de Martande 2017 en donde se describe que las estatinas poseen efectos pleiotrópicos adicionales como mejorar la disfunción endotelial, disminución del estrés oxidativo e inflamación, inhibición de la respuesta trombogénica, y efectos moduladores de la respuesta inmune. Las estatinas podrían aumentar el nivel de óxido nítrico disponible, disminuir los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias como TNF α e IL-6 y reducir la expresión del MHC II, disminuyendo mediante este mecanismo la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios [Martande *et al.*, 2017].

Se describe que las estatinas reducen la inflamación periodontal, puesto que son capaces de producir una inmunomodulación del hospedero al reducir microdominios celulares, lo cual implica una reducción en la comunicación inter e intracelular, evitando la capacidad de estimulación de la proliferación linfocitaria desde las células dendríticas. A nivel periodontal las estatinas han mostrado disminución de mediadores inflamatorios como IL-1, e IL-6 en el fluido gingival crevicular [Martande *et al.*, 2017].

En este estudio se encontró que el tiempo de formación de coágulo varía de un cuadrante a otro en el mismo individuo, resultado que podría deberse al hecho de que la respuesta periodontal inflamatoria y sistémica no siempre será igual a pesar de que sea en el mismo individuo como lo sustenta Marinovic en su estudio en el 2004 donde explica que las respuestas fisiológicas en cada individuo puede variar según la alimentación, cambios climáticos, contaminación, estrés, entre otros.

Además, en este estudio se encontró que existe una tendencia con respecto a la formación de coágulo en los cuadrantes tratados con terapia manual que tardan más en formar el coágulo, lo cual se puede explicar debido a que la utilización de instrumentos ultrasónicos de manera adecuada genera que los tejidos sufran menor trauma [Espalter *et al.*, 2014].

Otra tendencia encontrada en este estudio fue con respecto al tiempo de formación del coágulo el cual parece depender de la terapia de antiagregación dual en la cual se encuentre el paciente, siendo mayor para la terapia de prasugrel+ ASA. A pesar de no encontrar incidencia de sangrado en ninguno de los cuadrantes evaluados, se demostró que la cantidad de sangrado es mayor en los cuadrantes con terapia de ASA+ prasugrel siendo un sangrado moderado, esto debido a que prasugrel es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y₁₂ de los receptores de ADP (adenosin trifosfato) de las plaquetas, a prasugrel lo realiza en una mas rápida y consistente a mayor medida que lo hicieran dosis estándares de clopidogrel. Hernández y colaboradores en un estudio encontraron que a partir de los 30 minutos, la dosis de carga de 60 mg de prasugrel alcanza mayor inhibición plaquetaria que la dosis de 600 mg de clopidogrel. Comparado con clopidogrel, el prasugrel alcanza una inhibición plaquetaria suficiente en la mitad de tiempo [Hernández *et al.*, 2016].

La principal limitación del estudio es la escasa cantidad de muestra, es difícil que el paciente con compromiso cardiovascular y enfermedad periodontal cumpla con todos los criterios de inclusión como no sufrir diabetes mellitus, obesidad, no haber tenido antibioticoterapia en los últimos tres meses ni historia de infección aguda en los últimos tres meses. La mayoría de pacientes con compromiso cardiovascular presentan otras enfermedades de base que podrían generar sesgos. Además, resulto un poco complicado para los pacientes que atienden a rehabilitación cardiovascular el cumplimiento a las citas de periodoncia en el tiempo en el que el estudio lo determinó, esto debido a que la mayoría de los pacientes viven por fuera de la ciudad y deben trabajar para poder cumplir con sus necesidades.

10. CONCLUSIONES

La información disponible en la literatura demuestra la relación entre la enfermedad cardiovascular y la enfermedad periodontal, recalcando el hecho de que es necesaria realizar una terapia periodontal en pacientes con compromiso cardiovascular, motivo por el cual en este estudio se estableció un protocolo de atención utilizando medidas para el control de la hemostasia y agentes hemostáticos. En ninguno de los cuadrantes se encontró incidencia de sangrado, sin embargo se demostró que la cantidad de sangrado es mayor en los cuadrantes con terapia de ASA más prasugel, siendo este moderado. Sin embargo, el sangrado fue fácilmente controlado con compresión durante 10 minutos. No fue necesario el uso de suturas o utilización de agentes hemostáticos. Se puede concluir que en este tipo de pacientes es seguro realizar una terapia periodontal. Sin embargo, se requiere mayor muestra en este estudio para confirmar los resultados.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akhlaghi et al., Do antiplatelet drugs increase the risk of bleeding after tooth extraction? A case-crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017 Vol (2) 56-90
2. Anderson. J et al., Acute myocardial Infarction. *The new england Journal of medicine*. 2017
3. Anne Goldier., Ian Roberts., Beverly J Hunt.C., Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis. *Critical Care*, 2012 16:135
4. Bajaj. Retesh. Definitions of acute coronary syndromes. *Ischeamis Heart Disease*. Elsevier 2018, Vol 9 (2).
5. Birger Astedt. Clinical Pharmacology of Tranexamic Acid. *Scand J Gastroenterol (SUPPI 137)*, 1987. 22-25
6. Braunwald E., Antman EM., Beasley JW., Califf RM., Cheitlin MD., Hochman JS., Committee on the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. American College of Cardiology; American Heart Association. 2012 Vol 3:94-167.
7. Brunton Lawrence., John Lazo., Keith Parker., Goodman and Gilman's., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Mc Graw Hill. 2005, Eleventh edition.
8. C.M Nguyen et al . Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding. *Science Direct. Journal of oral biology and craniofacial research* 2005, Vol 5.
9. Christian F Weber., Klaus Gorlinger., Christian Byhahn., Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2011, (28) 57 – 62.
10. Doganay et al., Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. *JADA* 2011,149(2)
11. Dornbos et al., David. Reversal of Systemic anticoagulants and antiplatelet therapeutics. 2018, *AHA* 2 (9)
12. Goldier et al. Clinical assessment of the safe use local anesthesia with vasoconstrictor agents in cardiovascular compromised patients: A systematic review. *International Medical Journal of experimental and clinical research* 2012: Vol 2 .89-95

13. Hajishengallis. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2015: Vol 15.
14. Knuuti et al . The task for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology 2019 (ESC).
15. Liljestrand et al. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. 2017, Elsevier.
16. Llancaqueo et al., Management of acute coronary syndrome in the elderly. *Revista Médica Clínica las condes*. 2017, Vol 28. Num 2.
17. Llau J.V. Fármacos que alteran la hemostasia. *Rev Esp. Anestesiología y Reanimación*, 2017
18. Moura et al., Periodontitis and endothelial dysfunction: periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin-1 B, tumor necrosis factor- α , matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 complex, and nitric oxide. 2017, *J Periodontol*.
19. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Tonetti, M. S. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 2018: 45 Suppl 20, S162-S170. doi: 10.1111/jcpe.12946.
20. Rakocz M et al., Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med oral Pathol*.1993, 75:280
21. Ramesh et al., Evaluation of the association between chronic periodontitis and acute coronary syndrome. A case control study. *Journal Indian Society of Periodontology*, 2013.
22. Shin et al., Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. 2018, *Journal of the Formosan Medical Association*.
23. Silvestre, Francisco et al. Materiales hemostáticos en cirugía oral. *Dentum* 2006: 6(1):20-24
24. Timmis et col . Acute Coronary syndromes. *Clinical Review. BMJ*. 2015 Vol 78;89-95
25. Tonetti M.S., D’Aiuto F., Nibali L., et al. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function. *The New England Journal of Medicine* 2007: 356:911-20 .
26. Umair Ahmed et al Association of Periodontal Pathogenesis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review. *AHA* 2015: Vol 13, No 4.

27. Weber et al., Markers of Systemic Bacterial Exposure in Periodontal Disease and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol* 2011; 78:2289-2302.
28. Zakeri et al. Use of antiplatelet agents in the neurosurgical patient. *Neurosurg Clin N Am* 2018; 29. 517-527

12. ANEXOS

12.1 Formato de registro de periodontograma maxilar superior

	10	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Cliente																
Site																
Placa																
Rojo																
Calc. subging.																
Margen																
P. Bofes																
N.I.																
Hemorragia																
Supuración																
Furcos																
Movilidad																
LMG																

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Cliente																
Site																
Placa																
Rojo																
Calc. subging.																
Margen																
P. Bofes																
N.I.																
Hemorragia																
Supuración																
Furcos																
Movilidad																
LMG																

12.2 Formato de registro de periodontograma maxilar inferior.

Diente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Siteo	DVM	DVM	DVM	DVM	DVM	DVM	DVM	DVM	MVD	MVD	MVD	MVD	MVD	MVD	MVD	MVD
Proxa																
Tejido																
Caric. suprag.																
Margen																
P. Baza																
N.I.																
Hemostasia																
Supuración																
Furcas																
Movilidad																
IMG																

Diente	40	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Siteo	DLM	DLM	DLM	DLM	DLM	DLM	DLM	DLM	MLD	MLD	MLD	MLD	MLD	MLD	MLD	MLD
Proxa																
Tejido																
Caric. suprag.																
Margen																
P. Baza																
N.I.																
Hemostasia																
Supuración																
Furcas																
Movilidad																
IMG																

Nombre paciente _____ Fecha _____
 Fundadora _____

12.3 Formato de Guía Práctica de fase higiénica periodontal



UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA
ÁREA BIOCLÍNICA

GUÍA PRÁCTICA PARA FASE HIGIÉNICA PERIODONTAL

Nombre del Paciente:

Fecha:

Cédula:

I. Índice de Placa de O'leary

18	17	16	15	14	13	12	11
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48	47	46	45	44	43	42	41

21	22	23	24	25	26	27	28
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	32	33	34	35	36	37	38

II. Evaluación de técnica de cepillado

PATRÓN MUSCULAR	SI	NO
-Patrón muscular grueso	—	—
-Patrón muscular fino	—	—
-Combinado	—	—

III. Tipo de Técnica

- Barrido: _____
- Horizontal: _____
- Rotacional: _____
- Intrasurcular (Bass) : _____
- Bass Modificado: _____
- Combinada ¿Cuál?: _____
- Otra ¿Cuál? _____
- Frecuencia: _____

IV. Higiene Proximal

	SI	NO
Seda Dental	_____	_____
<u>Cepillo Proximal</u>	_____	_____
<u>Palillos</u>	_____	_____
<u>Otra ¿Cuál?</u> :	_____	
<u>Frecuencia</u> :	_____	

V. Indicaciones:

Nombre del Investigador:
Firma del Investigador:

12.4 Formato de Registro de incidencia de sangrado

Registro Incidencia de Sangrado

I. Identificación del Paciente

Nombre del Paciente:

Edad:

Número de Cédula:

Teléfono celular:

Teléfono fijo:

Correo Electrónico:

Dirección de Residencia:

Tipo de Aseguramiento:

E.P.S:

Fecha de realización del procedimiento:

II. Evaluación e Incidencia del Sangrado

1. Sangrado Inmediato (hasta 30 Minutos)
2. Sangrado Tardío (Después de las 12 horas)
3. Sangrado leve(gota de sangrado)
4. Sangrado moderado(línea de sangrado)
5. Sangrado Severo(sangrado abundante)
6. Indique en qué zonas se presentó el sangrado



III. Características del Sangrado

- ¿Cesó el sangrado después de compresión 15 Minutos? SI _____
NO _____
- Tiempo de formación de coagulo: _____ Minutos.
- Necesidad de sutura : SI _____ NO _____
- Cantidad de sangrado:

Leve: _____

Moderado: _____

Severo: _____

- ¿Hubo Sangrado después de las 12 horas?: SI _____ NO: _____
- ¿Hubo Sangrado después de las 24 horas?: SI _____ NO : _____
- Protocolo de hemostasia Utilizado: ~~Ácido Tranexámico~~ _____
Cloruro de Aluminio _____

-¿Hubo necesidad de cambio de protocolo?: SI _____ NO: _____

-¿Cuál?: -~~Ácido Tranexámico~~ _____
-Cloruro de Aluminio _____

Nombre del Investigador : _____

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____

12.5 Formato de Registro de incidencia de sangrado al cepillado

Registro de Incidencia de Sangrado al Cepillado

I. Identificación del paciente

Nombre del Paciente:

Edad:

Número de Cédula:

Teléfono celular:

Teléfono fijo:

Correo Electrónico:

Dirección de Residencia:

Tipo de Aseguramiento:

E.P.S:

Fecha:

II. Evaluación Incidencia de sangrado al cepillado

-¿Le sangran las encías espontáneamente?

SI ____ NO ____

-¿Le sangran las encías al cepillarse los dientes?

SI ____ NO ____

-Si Su respuesta al enunciado anterior fue SI complete:

-¿Con qué frecuencia le sangran las encías?

-1 Vez al día _____

- 2 Veces al día _____

- 3 veces al día _____

-1 vez por semana _____

-3 veces a la semana _____

-Más de 3 veces a la semana _____

-¿Desde hace cuánto ha notado usted sangrado en las encías durante el cepillado?

-1 Mes _____

-3 Meses _____

-Más de 3 meses _____

-6 Meses _____

-Más de 6 meses _____

-Hace más de 1 año _____

¿Le sangran las encías con el uso de seda dental?

SI ____ NO ____

¿Con qué frecuencia?

-1 Vez al día _____

- 2 Veces al día _____

- 3 veces al día _____

-1 vez por semana _____

-3 veces a la semana _____


-Más de 3 veces a la semana _____

Nombre del Investigador : _____

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____

12.6 Formato de consentimiento informado para estudios institucionales

	FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIOS INSTITUCIONALES	Código: RE-5.2-36
		Versión: 01
		Página: 1 de 10
	Nombre de los investigadores: Gloria Inés Lafaurie Villamil Fernán del Cristo Mendoza Beltrán	

Parte 1: Información acerca de la Investigación.

➤ TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

Comparación de dos esquemas de atención periodontal en la progresión de la periodontitis y el riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome Coronario Agudo atendidos en un programa de rehabilitación cardiovascular.

➤ NOMBRE DEL PATROCINADOR

Universidad El Bosque- Fundación Clínica Abood Shaio

➤ NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Gloria Inés Lafaurie. Universidad El Bosque

➤ INTRODUCCIÓN

La periodontitis es la enfermedad causada por bacterias que se adhieren a las superficies de los dientes y que se caracteriza por la inflamación y el sangrado de la encía que si no se trata puede inducir la pérdida del hueso que soporta los dientes produciendo movilidad dental y pérdida del diente en casos severos de la enfermedad. La mayoría de los pacientes que sufren un infarto cardiaco tienen enfermedad periodontal avanzada y se ha demostrado que esta enfermedad que afecta a los dientes aumenta el riesgo a un infarto por acción del paso de bacterias a la sangre que ocurre con mucha frecuencia por efecto de la masticación y el cepillado dental ya que la encía esta inflamada y cualquier trauma ligero sobre el tejido permite el paso de los microorganismos que se encuentran por debajo de las encías.

Cuando un paciente sufre un infarto la reducción del oxígeno permite el aumento de estas bacterias en la boca y la enfermedad periodontal se exagera y progresa aumentando la pérdida del hueso que soporta los dientes. Así mismo, esta infección puede impedir que el tratamiento médico funcione de manera adecuada ya que las

bacterias de la boca siguen pasando a la sangre e inducen la producción de sustancias que afectan las arterias.

Este estudio evalúa dos protocolos para tratar la enfermedad periodontal en pacientes que han sufrido un infarto después de que los pacientes han sido estabilizados por los cardiólogos. Para participar el paciente debe tener enfermedad periodontal que será evaluada por un examen completo del estado de las encías y mediante radiografías. Ambos protocolos incluyen una enseñanza de cómo se cepillan los dientes adecuadamente, la entrega de un kit de higiene oral que incluye cepillo dental, cepillo interproximal, crema dental y seda, y el manejo de la periodontitis que incluye la eliminación de cálculos y placa dental mediante tratamiento periodontal y antibióticos. La diferencia entre los protocolos es que uno elimina los cálculos y placa con un instrumento ultrasónico en una cita seguida por unas citas de profilaxis o limpieza dental y otro que es el tratamiento convencional que utiliza también instrumentos manuales que eliminan los cálculos en 3 o 4 citas. Durante el tratamiento en ambos protocolos siempre estarán bajo monitoreo médico durante el tratamiento periodontal. Durante estas citas se tomarán muestras de sangre para evaluar si se aumentan las bacterias en la sangre durante el tratamiento a pesar de estar con antibióticos y si el tratamiento aumenta alguna sustancia que aumente la coagulación de la sangre, a pesar de estar medicado con antiagregantes para poder evaluar el efecto inmediato del tratamiento periodontal en pacientes que han sufrido un infarto y están en rehabilitación cardiovascular.

Todos los pacientes serán controlados a los 3 y 6 meses para evaluar si la enfermedad periodontal pudo ser controlada para lo cual se realizará una evaluación periodontal completa y se tomarán nuevas muestras de sangre para evaluar si los marcadores que aumentan el riesgo a un nuevo infarto han sido controlados.

➤ ¿PORQUE SE ESTA HACIENDO ESTA INVESTIGACIÓN?

PROPÓSITO

En la literatura científica no hay protocolos claros de cómo y cuándo tratar la enfermedad periodontal en un paciente que ha sufrido un infarto. Sin embargo, la persistencia de la infección periodontal genera un deterioro en los tejidos que soportan los dientes y la enfermedad progresa rápidamente en casi todos los pacientes aumentando el riesgo a la pérdida de los dientes. Así mismo, la infección periodontal es un factor que favorece el aumento del riesgo cardiovascular y puede afectar el tratamiento médico.

En consecuencia, el propósito de esta investigación es:

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia de dos esquemas de manejo periodontal para reducir la progresión de la enfermedad periodontal y los niveles de marcadores proinflamatorios en pacientes con Síndrome coronario atendidos en el programa de rehabilitación cardiovascular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la eficacia de dos esquemas de manejo periodontal en la progresión de la periodontitis a los 3 y 6 meses de ingreso al programa de rehabilitación cardiovascular.
2. Comparar la eficacia de dos esquemas de atención periodontal en los niveles de proteína C reactiva a los 3 y 6 meses del ingreso al programa de rehabilitación cardiovascular.
3. Evaluar la incidencia de sangrado prolongado o tardío después de la terapia periodontal con Síndrome coronario medicados con antiagregación dual en los dos protocolos.
4. Evaluar los marcadores bacterianos, proinflamatorios y hemostáticos después de los dos protocolos.
5. Evaluar eventos adversos serios cardiovasculares que requieran hospitalización en pacientes con SCA y periodontitis bajo el protocolo de atención periodontal durante el programa de rehabilitación cardiovascular durante el tiempo de estudio.

¿EN QUE CONSISTE ESTA INVESTIGACIÓN?

PROTOCOLO CLÍNICO

Es un ensayo clínico donde los pacientes serán asignados a uno de los dos protocolos de atención periodontal bajo medicación antibiótica; un protocolo convencional con eliminación de placa y cálculos de las superficies de los dientes bajo anestesia local con ultrasonido e instrumentos manuales en 4 sesiones y un protocolo con sólo ultrasonido y profilaxis dental en el mismo número de citas. En ambos esquemas los participantes deberán tomar antibióticos por 7 días; el esquema antibiótico es el que se usa para el tratamiento de la periodontitis que es una combinación de amoxicilina y metronidazol. Para conocer si existen cambios inflamatorios, paso de bacterias o activación del sistema hemostático que se puedan originar por el tratamiento periodontal, es necesario tomar una muestra de sangre antes del tratamiento y después del tratamiento en la primera y última cita para lo cual se tomarán un total de 25 ml de sangre dividido es 2 tomas de 10 ml el primer día y una toma de 5 ml en la última cita.

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado.

VARIABLES DESENLACE:

Para evaluación del efecto de la terapia se tendrán en cuenta:

1. Progresión de la periodontitis a 3 y 6 meses del tratamiento
2. Cambio en los marcadores de riesgo cardiovascular evaluado por proteína C reactiva.
3. Incidencia de bacteriemia inducida por la terapia periodontal después del tratamiento periodontal.

4. Microorganismos aislados en sangre durante la bacteriemia inducida por la terapia periodontal.
5. Magnitud de la bacteriemia evaluada por PCR digital.
6. Niveles de los marcadores inflamatorios y procoagulantes posterior a la terapia periodontal.

Técnica de Muestreo: No probabilístico de participación voluntaria

Tipo de asignación: Los pacientes serán asignados a los dos grupos de manera aleatoria utilizando aleatorización en bloques permutados.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que hayan sufrido un Síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST en los últimos dos meses.
- Pacientes con periodontitis moderada a severa de acuerdo a los criterios del CDC.
- Paciente estable (Tensión arterial <140/90 mm Hg, sin angina, sin disnea, sin arritmias y con saturación > al 90%)
- Menor o igual a 70 años
- Pacientes sometidos a angioplastia con colocación de Stent.
- Pacientes manejados según el protocolo atención del paciente con síndrome coronario agudo de la clínica Shaio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diabetes mellitus
- Pacientes con trasplante cardíaco
- Pacientes revascularizados quirúrgicamente
- Pacientes con lesiones arteroescleróticas coronarias sin tratar
- Pacientes con alto riesgo a endocarditis infecciosa
- Pacientes con cambio valvular
- Paciente con anticoagulación
- Pacientes con marcapasos
- Paciente con obesidad.
- Paciente VIH +
- Paciente con enfermedades autoinmunes
- Historia de infección aguda en los últimos 3 meses
- Antibioticoterapia en los últimos 3 meses
- Pacientes con menos de 6 dientes en boca
- Pacientes con tratamiento periodontal en los últimos de 6 meses
- Paciente con mala condición oral que puede exacerbarse durante el seguimiento y amerita tratamiento de urgencia.
- Alergia a la penicilina o al metronidazol

➤ **¿QUE TENGO QUE HACER SI PARTICIPO EN ESTA INVESTIGACIÓN?**

Esta investigación incluirá una evaluación clínica, donde se determinará el diagnóstico periodontal. Las medidas periodontales serán registradas en un formato para documentar las condiciones antes y después del tratamiento, para la transmisión de conocimientos e inclusive como protección legal.

El día de la cita no se desayunará ni se cepillará los dientes. El día de la cita usted recibirá un antibiótico que será suministrado por los investigadores con un vaso de Ensure® que le permitirá recibir los nutrientes necesarios como los que recibe en un desayuno. Usted puede ser asignado a alguno de los dos esquemas de tratamiento que se asignará aleatoriamente, aunque en ambos casos usted recibirá un tratamiento periodontal de todos los sitios de la boca. En la primera y última sesión se le tomarán muestras de sangre para evaluar si pasan bacterias a la sangre y si se producen sustancias que aumentan la coagulación de la sangre. Usted deberá asistir a 1 sesión para examen periodontal y si tiene periodontitis será incluido y deberá asistir a 4 citas de tratamiento periodontal que se realizará con la supervisión permanente de los cardiólogos. Después de terminar el tratamiento usted será citado a control a los 3 y 6 meses donde se tomarán nuevas muestras de sangre para evaluar si los marcadores de riesgo para un nuevo evento cardiaco se han disminuido.

➤ **¿CUANTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN ESTA INVESTIGACIÓN?**

El cálculo del tamaño de muestra arrojó un número de 45 pacientes para cada uno de los protocolos para un total de 90 pacientes.

➤ **¿CUANTO TIEMPO ESTARE EN ESTA INVESTIGACIÓN?**

DURACIÓN

El tratamiento periodontal se realizará durante 1 semana. Usted debe asistir a 1 cita de examen inicial para evaluación periodontal y si cumple con los criterios deberá asistir a 4 sesiones de terapia periodontal, 2 veces por semana que consiste en la instrumentación mecánica (Raspaje y alisado radicular) de todos los sitios con enfermedad periodontal bajo anestesia local o una sesión de ultrasonido y 3 sesiones de profilaxis de acuerdo al esquema al que fue asignado. Las citas de examen tienen una duración de una hora, la de la terapia periodontal aproximadamente 2 horas. Después del tratamiento usted deberá asistir a control al mes para una profilaxis dental y control de higiene oral que durará 30 minutos y dos citas de control a los 3 y 6 meses para control de la enfermedad periodontal con una duración de media hora.

➤ **¿PUEDO RETIRARME DE LA INVESTIGACIÓN DE MANERA VOLUNTARIA EN CUALQUIER MOMENTO?**

Usted no tiene por qué participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma a que sea tratado en el programa de rehabilitación cardiaca. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en esta clínica. Puede dejar de participar en la investigación en

cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente en la institución. Su tratamiento en la clínica no será afectado en ninguna forma.

- **¿QUE PASA SI ME RETIRO DE LA INVESTIGACIÓN?**
Usted tiene el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente de la clínica. Su tratamiento en la institución no será afectado de ninguna manera.
- **¿PORQUE PODRIA EL INVESTIGADOR PRINCIPAL RETIRARME DE LA INVESTIGACIÓN TEMPRANAMENTE?**
Si cumple con los criterios de inclusión y exclusión la única manera que pueda ser excluido es si usted no cumple el protocolo de la investigación.
- **¿SI YO TENGO QUE INTERRUPIR LOS MEDICAMENTOS PROPORCIONADOS POR LA INVESTIGACIÓN, O UNA VEZ QUE DEJE LA INVESTIGACIÓN COMO SE ME PROVEERAN LOS MEDICAMENTOS?**
Usted recibirá la dosis de medicamentos necesaria por los investigadores y no debe continuarlos después de la investigación.
- **¿CUALES SON LOS RIESGOS O INCOMODIDADES ASOCIADOS A ESTA INVESTIGACIÓN?**
RIESGOS Y EFECTOS ADVERSOS
El examen clínico periodontal no representa ningún riesgo. Personal profesional con experiencia realizará todos estos procedimientos utilizando medidas de seguridad estandarizadas; estas incluyen el uso de ropa protectora (blusas de clínica), guantes, tapabocas y gafas protectoras y chaleco plomado para radiografías. Todos los instrumentos serán esterilizados para cada paciente.
Usted debe saber que el uso de la terapia periodontal se realiza de rutina para el tratamiento de la enfermedad periodontal y que los pacientes responden de forma adecuada a este tratamiento. Sin embargo, resulta en un trauma local de los tejidos y en una bacteriemia aguda en las primeras horas post-tratamiento con una respuesta inflamatoria que se puede mantener durante una semana.

En odontología los efectos adversos son muy raros y se relacionan ya sea con la técnica anestésica o con el procedimiento en sí mismo. Si se detecta un evento adverso o usted siente alguna incomodidad, los investigadores valorarán esta condición y en caso de ser necesario se harán las interconsultas y remisiones necesarias con el servicio de salud contratado por la póliza de seguros. Para cubrir cualquier evento este estudio estará cubierto por una póliza de seguros que cubrirá cualquier evento que pueda suceder durante la investigación y sea derivada del mismo.

La terapia periodontal en pacientes que están bajo antiagregación dual (aspirina y clopidrogel) podría presentar complicaciones de sangrado por lo que se harán varios procedimientos locales para permitir la coagulación y evitar una hemorragia posterior al tratamiento. Sin embargo, si esto ocurriera usted tendrá un teléfono de urgencias con el que podrá comunicarse para ser atendido de manera oportuna. Durante todo

el procedimiento usted estará bajo monitoreo médico de tal manera que durante el procedimiento siempre estará controlado por un cardiólogo.

Durante el procedimiento periodontal puede infiltrarse la anestesia y usted podrá sentir más abultada su cara, pero esto pasa una vez pase la acción de la anestesia. Usted recibirá anestesia con vasoconstrictor que reduce el sangrado, sin embargo, si la recomendación médica es no usar vasoconstrictor usted recibirá anestesia sin vasoconstrictor. Después del procedimiento se ha reportado como complicación la hipersensibilidad dental y la retracción gingival cuando la encía se desinflama. La respuesta es individual y la hipersensibilidad cede con el tiempo.

Usted deberá saber que para permitir la toma de sangre será realizado por una profesional experta. Este procedimiento podría producir un hematoma en el área dado que usted está bajo medicamentos para no dejar coagular la sangre. Después de la venopunción también puede suceder inflamación en la zona e infección, pero es una complicación rara. Para evitar algún evento este procedimiento se realizará bajo todas las condiciones de bioseguridad y por personal altamente entrenado.

- **¿HAY RIESGOS RELACIONADOS CON EL EMBARAZO?**
No aplica para este proyecto. La mujer en embarazo es un criterio de exclusión.
- **¿OBTENDRE ALGUN BENEFICIO AL PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN?**
El mayor beneficio que usted obtiene es el examen diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad periodontal realizado por personas especializadas. También se le dará información sobre los resultados del estudio y si se observó alguna alteración en sus marcadores inflamatorios.
- **¿QUE BENEFICIOS OBTENDRÁ LA COMUNIDAD DE ESTA INVESTIGACIÓN?**
El resultado de la investigación tiene aplicaciones potenciales a nivel de la Medicina periodontal, en el campo asistencial mediante el desarrollo de Guías de Manejo clínico Periodontal y en el campo Académico y científico para el desarrollo de nuevas investigaciones.
- **¿QUE OTRAS OPCIONES TENGO ADEMÁS DE PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN?**
Si usted no desea tomar parte en la investigación, usted puede consultar con su cardiólogo para ver si autoriza realizar el tratamiento periodontal en otro centro de atención.
- **¿COMO SE VA A MANEJAR LA PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD DE MIS DATOS PERSONALES?**
La información que recojamos en este proyecto de investigación se mantendrá confidencial (Ley de habeas data de 2012). La información acerca de usted que sea recogida durante la investigación, será puesta fuera del alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número

y se mantendrá la información encerrada en archivo con llave. No será compartida ni entregada a nadie con la excepción de que la Ley requiera la información.

- **¿QUE SUCEDERÍA SI NO SE RESPETA LA CONFIDENCIALIDAD DE MIS DATOS?**
Toda la información del proyecto es confidencial. La información se manejará con números en lugar de nombres. El comité de ética vigilará de manera estricta que los protocolos de confidencialidad se cumplan adecuadamente.
- **¿MI PARTICIPACIÓN EN ESTA INVESTIGACIÓN IMPLICA QUE VOY A RECIBIR ALGUN TIPO DE TERAPIA?**
Usted recibirá una sesión de terapia periodontal que consiste en la instrumentación mecánica (Raspaje y alisado radicular a campo cerrado) o mediante un instrumento ultrasónico de todos los sitios con enfermedad periodontal bajo anestesia local.
- **¿TIENE ALGUN COSTO MI PARTICIPACIÓN EN ESTA INVESTIGACIÓN?**
La participación en la investigación no tiene ningún costo para usted. En el presupuesto del proyecto está incluido el tratamiento periodontal, y el de los antibióticos.
- **¿RECIBIRÉ ALGUN TIPO DE COMPENSACIÓN O PAGO?**
Usted NO recibirá ningún tipo de compensación o pago por participar en el estudio.
- **¿QUE PASA SI ME LESIONO O ME ENFERMO DURANTE LA INVESTIGACIÓN?**
Usted tiene el derecho a retirarse en cualquier momento de la investigación. Si desea volver al estudio y la enfermedad no se encuentra dentro de los criterios de exclusión puede reincorporarse a la investigación.
- **¿CÓMO SE RESPONSABILIZARÁ EL INVESTIGADOR O LA INVESTIGACIÓN SI A MI COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN ME PASA ALGO MALO ASOCIADO A LA INVESTIGACIÓN?**
Las entidades participantes adquirirán una póliza de seguro que cubre a los participantes de los estudios clínicos ante cualquier evento adverso generado de los tratamientos efectuados en esta investigación.
- **¿TENDRE LA POSIBILIDAD Y COMO PODRE ACCEDER A LA INTERVENCIÓN O AL MEDICAMENTO CUYA EFECTIVIDAD SEA COMPROBADA?**
La terapia periodontal es el tratamiento de rutina en los pacientes con periodontitis crónica y ellos responden de forma adecuada a este tratamiento. La amoxicilina y el metronidazol son medicamento de uso común, amplio margen terapéutico, pero de venta bajo fórmula médica.
- **¿CUALES SON MIS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**
Usted tiene el derecho a estar completamente informado y que sus preguntas sean respondidas a su completa satisfacción.
Tiene el derecho a retirarse en cualquier momento de la investigación

➤ **¿COMO Y EN QUE MOMENTO VOY A CONOCER LOS DATOS FINALES DE LA INVESTIGACIÓN?**

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. No se compartirá información confidencial. Habrá pequeños encuentros en la comunidad y estos se anunciarán. Después de estos encuentros, se publicarán los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

➤ **¿QUE HAGO SI TENGO ALGUNA PREGUNTA O PROBLEMA?**

Si tiene cualquier pregunta puede hacerla ahora o más tarde, incluso después de haber iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas relacionadas con sus derechos como sujeto de investigación, puede contactar al Comité de ética e Investigaciones de la Fundación Abood Shaio. Los datos de contacto son:

INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIONES:
Dr. Jorge Alberto Aldas Gracia, Presidente del Comité de ética Institucional. Celular: 3153380605. Tel 5938210. Ext 2457. Dirección: Diagonal 115 A #70A75. Bogotá D.C. comiteeticaeinvestigaciones@shaio.org

INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

(Debe incluir el nombre del Investigador principal, cargo institucional, teléfono de contacto, correo y dirección, nombre de los co-investigadores y cargos en la investigación).

Gloria Lafaurie Villamil, Directora Proyecto, Directora UIBO, Coordinadora en clínica periodontal y epidemiología. Celular 313-3337551. Correo institutouibo@gmail.com

Fernán Mendoza, Director postgrado de cardiología Universidad El Bosque. Celular 3005508677. fernan.mendoza@shaio.org

Sandra Moscoso, investigadora encargada de realizar el tratamiento periodontal. Celular 3158698530. sandrinos@gmail.com

Juan Manuel Sarmiento, Director del programa de Rehabilitación Cardiovascular Fundación Clínica Shaio. 3102312665. sarmi@cable.net.co

Luz Amparo Gómez, investigadora encargada de realizar el tratamiento periodontal. Celular 3163217601. goenaluza@unbosque.edu.co

Nathaly Delgadillo. Bacterióloga encargada de toma de muestras de sangre. Celular: 3182200539. ndelgadillos@unbosque.edu.co

Diana Marcela Castillo, Asesora, coordinadora análisis Microbiológico. Celular 300-2015997, correo castillodiana@unbosque.edu.co

Juliette De Ávila, Asesora, coordinadora análisis Inmunológico. Celular 301-7830127, correo dequiroga@unbosque.edu.co

Parte 2: Formulario de Firmas.

He sido invitado(a) a participar en el estudio "Comparación de dos protocolos de atención periodontal en la progresión de la periodontitis y el riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome Coronario Agudo atendidos en un programa de rehabilitación cardiovascular". Entiendo que mi participación consistirá en recibir una evaluación clínica completa en donde se determinará el diagnóstico periodontal y una terapia periodontal en 4 sesiones. He de realizar dos visitas de seguimiento a los 3 y 6 meses de terminado el tratamiento. He leído y entendido este documento de consentimiento informado o el mismo se me ha leído o explicado. Todas mis preguntas han sido contestadas claramente y he tenido el tiempo suficiente para pensar acerca de mi decisión. No tengo ninguna duda sobre mi participación, por lo que estoy de acuerdo en hacer parte de esta investigación. Cuando firme este documento de Consentimiento Informado recibiré una copia del mismo (partes 1 y 2).

Autorizo el uso y la divulgación de mi información a las entidades mencionadas en este Consentimiento Informado para los propósitos descritos anteriormente.

Acepto voluntariamente participar y sé que tengo el derecho de terminar mi participación en cualquier momento. Al firmar esta hoja de Consentimiento Informado no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Nombre y Apellidos del Participante

Fecha y hora

Firma:
No de Cédula: _____
Correo electrónico: _____

Celular: _____
Tel fijo: _____
Dirección: _____

Nombre y Apellidos representante legal

Firma representante legal

No. de Cédula.
Dirección:

Relación con el paciente:
Fecha y hora.

Gloria Inés Lafaurie Villamil
Investigador principal

Firma del Investigador y Fecha

Dirección:
Teléfono fijo:

Nombre y Apellidos del Testigo (I)

Fecha y hora

Firma del Testigo (I)

No de Cédula:

Celular:

Dirección:

Relación con el sujeto:

Nombre y Apellidos del Testigo (II)

Fecha y hora

Firma del Testigo (II)

No de Cédula:

Celular:

Dirección:

Relación con el sujeto:

Nombre y apellido del investigador que
desarrolla el consentimiento informado

Firma del investigador que desarrolla
el consentimiento informado

Fecha: