

Manejo odontológico del paciente con trastornos hemorrágicos. Una revisión

*Cecilia Bernardoni de Socorro¹, Marisol Benito Urdaneta²,
Mariluz Benito Urdaneta², Saúl Pereira Granadillo¹
y Miriam Bracho Faría¹*

¹*Cátedra de Medicina Bucal, Facultad de Odontología,
Universidad del Zulia.*

²*Área de atención a pacientes con enfermedades sistémicas, Servicio de
Odontología, Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo.*

Introducción

La hemostasia constituye el conjunto de mecanismos fisiológicos que evita la extravasación de la sangre e involucra la hemostasia primaria donde ocurre la vasoconstricción refleja, adhesión y agregación plaquetaria; y la hemostasia secundaria donde ocurre la activación de los factores de la coagulación. En la hemostasia primaria uno de los componentes de mayor actividad son las plaquetas, elementos esenciales para la coagulación y con una diversidad de compuestos que permiten su interacción con el endotelio, con las mismas plaquetas y con los factores plasmáticos de la coagulación ¹.

Los estudios que permiten conocer la cantidad y la calidad de las plaquetas son el conteo plaquetario, la retracción del coágulo, el tiempo de sangría y la agregación plaquetaria¹.

El recuento plaquetario mide la cantidad de plaquetas; las cifras plaquetarias inferiores a $150.000 \times \text{mm}^3$ se consideran expresivas de trombocitopenia¹; el tiempo de sangría permite conocer la calidad de las plaquetas y el tiempo normal es de 1 a 5 minutos dependiendo del método que se utilice para su determinación. La agregación plaquetaria mide el grado de agregabilidad de las plaquetas ante agentes inductores de la activación plaquetaria y el valor normal va desde 70-100%².

Recibido: 06-11-03 / Aceptado: 30-01-04

La vía intrínseca de la coagulación puede ser evaluada a través del TPT (Tiempo parcial de tromboplastina) cuyo valor siempre se compara con respecto al control y se considera anormal, si la variación entre ambos es de más o menos 5"; un aumento del valor del TPT frecuentemente podría ser indicativo de una alteración de los factores VIII o IX (Factores antihemofílicos)¹⁻². El TP (Tiempo de protrombina), también se compara con respecto al control y se considera anormal si la variación es más o menos 2.5"; el alargamiento de este tiempo puede sugerir enfermedad hepática, ya que el hepatocito es la célula sintetizadora del factor VII de la coagulación, que es dependiente de la vitamina K (VK), por lo tanto los pacientes con daño hepático pueden mostrar alargamiento en el TP, al igual que los pacientes con litiasis biliar u obstrucción de la vías biliares debido a que la bilis permite la absorción de la VK, y al no ser absorbida se produce una disminución de los factores que dependen de ella. Otros factores dependientes de VK son el factor II, IX y X. Cuando existe una lesión hepática extensa el TPT y el TP estarán alargados con respecto al control¹.

El tiempo de trombina (TT) evalúa el factor I (Fibrinógeno), siempre se compara con respecto al control y se considera anormal si la variación es más o menos 3". El tiempo se prolonga en casos de deficiencias cuantitativas y alteración cualitativas del fibrinógeno, en presencia de anticoagulantes heparínicos o en presencia de productos de degradación del fibrinógeno, como sucede en la coagulación intravascular diseminada¹.

Finalmente, una vez que se ha activado la coagulación y se concluye con la formación de fibrina y ésta cumple su función de detener la salida de sangre, se necesita que esta sea lisada a fin de restablecer la circulación sanguínea normal a través del sistema vascular. Este fenómeno se conoce como fibrinólisis. El sistema fibrinolítico está conformado por los activadores del plasminógeno, que una vez que son liberados activan el plasminógeno para que se convierta en plasmina que actúa sobre la fibrina y la destruye y da origen a los productos de la degradación de la fibrina. Cuando hay un incremento de la actividad fibrinolítica se produce hemorragia¹; de allí el uso de los agentes antifibrinolíticos como el Epsilon Aminocaproico o el Ácido Tranexámico, que en las últimas décadas han sido una alternativa terapéutica de gran utilidad en pacientes con enfermedades hemorrágicas bajo tratamiento odontológico³⁻⁵. Si existe una disminución de la actividad fibrinolítica la tendencia es hacia la trombosis y cuando esto ocurre los pacientes reciben anticoagulantes¹.

La cavidad bucal, la pulpa dental y el alvéolo, tienen un alto contenido de activadores de plasminógeno, lo cual puede contribuir al sangramiento después de exodoncias. El uso profiláctico de antifibrinolíticos reduce o evita el sangramiento post-exodoncia en pacientes con defectos plaquetarios o en la coagulación¹.

Existe además una serie de enfermedades donde se encuentran afectados los vasos sanguíneos en lugar de los mecanismos de hemostasia primaria y secundaria; estas enfermedades son las púrpuras vasculares, que corresponden a un grupo heterogéneo de desórdenes clínicos caracterizados por manifestaciones hemorrágicas localizadas principalmente en piel; también se describen lesiones en la mucosa nasal, bucal, tracto gastrointestinal y aparato genitourinario cuyo defecto principal reside en una anomalía en la microvasculatura que puede ser endotelial con o sin compromiso del sub-entotelio¹.

La presente revisión destaca los aspectos más resaltantes sobre el manejo odontológico de los pacientes con trastornos hemorrágicos.

Trastorno en la cantidad de plaquetas

La púrpura trombocitopénica autoinmune: En esta enfermedad hay producción de plaquetas pero se destruyen en la periferia. Se presenta clínicamente de dos formas: Aguda y crónica. La forma aguda se observa predominantemente en niños, la cual puede ceder espontáneamente y su pronóstico es favorable. En la médula ósea se puede observar gran cantidad de megacariocitos que frecuentemente son inmaduros. En general, se presentan recuentos plaquetarios bajos (menos de 20.000 x mm³). La forma crónica se presenta con mayor frecuencia en adultos y se caracteriza por una trombocitopenia moderada entre 30.000 a 80.000 por mm³, aumento de megacariocitos en la médula ósea y acortamiento de la vida plaquetaria¹.

Existe tendencia a la hemorragia de la mucosa, presencia de petequias, equimosis, púrpuras y vesículas hemorrágicas particularmente en el paladar y mucosa bucal, además, se puede presentar palidez de la mucosa en los casos en que la pérdida de sangre produce anemia en el paciente^{1,6}.

Trastornos en la calidad de la plaqueta

La trombostenia de Glanzmann, es un trastorno hereditario autosómico recesivo. Se caracteriza por un recuento plaquetario normal, pero el tiempo de sangría está alargado y la retracción de coágulo es casi nula. El trastorno se caracteriza por la deficiencia de los receptores GPIIb-IIIa de la membrana plaquetaria, y el Factor I, Factor de von Willebrand (FvW) y fibronectina, no se unirá a la plaqueta y no se producirá la agregación plaquetaria. Se clasifica en tipo I y tipo II. El tipo I es el más frecuente, la GPIIb-IIIa está prácticamente ausente aproximadamente en el 70% de los casos, mientras que en el tipo II la cantidad de GPIIb-IIIa está reducida entre 5 y 25%, lo que permite cierto grado de retracción del coágulo, pero no suficiente para soportar una agregación plaquetaria normal^{1,7}.

En los pacientes con trombostenia, la epistaxis, la hemorragia gingival y menorragia son las manifestaciones frecuentes. La cirugía y otros procedimientos invasivos son complicados por el excesivo sangramiento y/o hemorragia⁷.

El síndrome de Bernard Soulier es un defecto hereditario autosómico recesivo caracterizado por trombocitopenia moderada, plaquetas grandes, tiempo de sangría muy prolongado, con agregación plaquetaria normal con ADP, ácido araquidónico y FvW bovino. El defecto hemostático se debe a la ausencia o deficiencia molecular del complejo de glicoproteínas IB de la membrana plaquetaria, lo que hace que las plaquetas no puedan adherirse al subendotelio¹.

Trastornos plaquetarios adquiridos

Insuficiencia renal crónica: La intoxicación urémica tiene especial efecto sobre las plaquetas, ya que los productos metabólicos de la urea inducen la alteración de la función plaquetaria, lo que conduce a una propensión hemorrágica y éstas pueden incrementarse en los pacientes bajo hemodiálisis, tanto por la heparina aplicada, como por el daño mecánico que sufren las plaquetas al golpearse contra las paredes de los ductos del aparato de hemodiálisis⁸.

Enfermedad de von Willebrand

Es un trastorno hemorrágico que se hereda con carácter autosómico dominante; en la mayoría de los casos, se caracteriza por recuento plaquetario normal pero un tiempo de sangría prolongado, TPT alargado y aumento de la fragilidad capilar. El factor de vW es una glicoproteína que se encuentra circulando en plasma formando un complejo con el factor VIII (FVIII). Se clasifica en tipo I, tipo II y tipo III y dentro de ésta se reconocen variantes¹.

Existen dos alternativas terapéuticas, una consiste en usar crioprecipitados, una fracción de plasma que contiene FvW, y la otra es emplear concentrados del FVIII que conserva los multímeros de alto peso molecular del FvW. Los concentrados del FVIII son muy purificados y se indican para tratar todas las formas hereditarias de la enfermedad de vW (EvW). Otra modalidad terapéutica consiste en la administración de DDAVP (1-desamino-8D-arginina vasopresina) o desmopresina, (análogo de la vasopresina) que aumenta los niveles plasmáticos de FvW tanto en individuos normales como en pacientes con EvW tipo I, porque induce la liberación de este factor (que se encuentra disminuido) desde las células endoteliales, aumentando su concentración a niveles hemostáticos. En pacientes con otras variantes de EvW no debe emplearse el DDAVP, ya que en el tipo IIa tienen ausencia de FvW y por lo tanto no mejora el patrón de multímeros ni la hemostasia; en los pacientes tipo IIb

puede inducir agregación intravascular de las plaquetas con descenso de las mismas y agotarse el multímero. La DDAVP es ineficaz en los pacientes con la forma grave de la EvW^{1,9-12}.

La EvW es actualmente considerada, como la enfermedad hemorrágica hereditaria más frecuente. Diez-Ewald y col.¹³, basándose en el número de casos identificados en 5 años, estimaron una frecuencia de 73 casos por millón en la ciudad de Maracaibo.

Hemofilia

Es un grupo de enfermedades hereditarias ligadas al cromosoma X, por lo que afecta sólo a los hombres siendo la mujer portadora. El trastorno se debe a la deficiencia del factor VIII (Hemofilia A) o a la deficiencia del factor IX (Hemofilia B)¹.

Los pacientes con una concentración del factor menor al 1% (Hemofilia grave), van a presentar hemorragias espontáneas o ante lesiones mínimas, hemorragias en articulaciones y músculos que traen como consecuencia alteraciones funcionales de los miembros. Cuando el déficit está entre el 1 y el 5%, se le conoce como hemofilia moderada donde las hemorragias espontáneas y la hemartrosis son ocasionales; cuando el déficit del factor está entre 6% y 25%, la hemofilia es leve y se caracteriza por ocasionar hemorragias severas después de cirugías menores¹.

La erupción y caída de los dientes temporales no se acompañan, generalmente, de grandes pérdidas sanguíneas, pero en cambio, la erupción de los dientes permanentes es seguida de hemorragia a nivel del alveolo dentario que puede ocasionar la necrosis del diente^{1,14}.

Manejo odontológico del paciente con problemas plaquetarios

Es imperativo trabajar en equipo con el médico especialista en hematología para la atención de estos pacientes; antes de la intervención odontológica la cifra de plaquetas debe estar por encima de 100.000 plaquetas por mm³, la terapia de sustitución en estos trastornos es el concentrado de plaquetas¹⁵.

Es preciso tomar todas las medidas locales como la trombina tópica en combinación con celulosa oxidada, así como el uso de antifibrinolíticos para la protección del coágulo y prevención de la hemorragia, evitar la sutura de los tejidos y preferir la hemostasia local con gasa. La dieta o alimentación debe ser blanda para evitar los traumatismos en la encía¹⁵.

Está contraindicado el uso de aspirina y AINES para el alivio del dolor a excepción del acetaminofen por que éste no inhibe la agregación plaquetaria¹⁵.

Se debe indicar una buena higiene bucal que incluya el uso correcto del cepillo dental, ya que esto es la mejor prevención para ayudar a controlar la placa bacteriana y evitar la formación de cálculo, capaz de provocar episodios hemorrágicos¹⁵.

Manejo odontológico del paciente con trastornos en los factores de la coagulación

Es conocido por hematólogos y odontólogos que la mayoría de los pacientes hemofílicos y con EvW son portadores de caries múltiples y avanzadas por el temor a las hemorragias por el cepillado dental³.

En el pasado, la extracción dental en pacientes con EvW y hemofilia requería de transfusión de derivados sanguíneos y hospitalización prolongada. La terapia de reemplazo con concentrados de los factores de la coagulación mejoró esta situación, pero existía el riesgo de infecciones virales y la formación de inhibidores en contra de los factores transfundidos, en la actualidad los productos recombinantes (no derivados del plasma) reducen el riesgo. El tratamiento con DDAVP, produce la liberación de FVIII y FvW en pacientes con hemofilia leve y EvW tipo I, siendo una alternativa con respecto a la transfusión de concentrados de factores de la coagulación. Otras formas de terapia son los agentes antifibrinolíticos y los métodos locales hemostáticos, los cuales son necesarios pero no suficientes en muchos pacientes. Un objetivo de la extracción dental de pacientes con desórdenes hemorrágicos, es prevenir el sangrado y evitar el uso de productos derivados del plasma⁽¹²⁾.

Normas recomendadas para el tratamiento odontológico del paciente hemofílico y el paciente con EvW

De ser posible se debe evitar la anestesia troncular¹⁴⁻¹⁵ por el peligro de las hemorragias profundas, preferiendo la anestesia infiltrativa, intrapulpar e intraligamentaria y sólo realizar la cirugía indispensable¹⁵ y evitar la cirugía electiva¹⁴.

Los dientes temporarios no deben ser extraídos antes de su caída natural. No se debe extraer más de dos dientes por sesión, eliminando esquiras de hueso, cálculo, que dificulte la hemostasia. En el post-operatorio se indicarán antifibrinolíticos en forma de enjuague bucal, de tres a cuatro minutos, repitiéndose cada 6 horas por 5 a 7 días. En el sitio de la exodoncia se debe colocar la gasa humedecida con el antifibrinolítico durante 20 minutos^{1,3}.

Cuando el paciente sufre de hemorragia en el post-operatorio deberá ser reevaluado por el equipo tratante, para decidir si es nuevamente transfundido con factor de reemplazo y continuar la terapia antifibrinolítica vía oral¹⁵.

Se debe evitar el uso de la sutura¹⁵; si fuese necesario realizarla se debe emplear sutura no reabsorbible para prevenir la respuesta inflamatoria, la cual tiene acción fibrinolítica¹².

Las tartrectomias y curetajes deben ser realizados previa autorización del hematólogo y con la utilización de antifibrinolíticos en el post-operatorio¹⁵; la endodoncia es una de los tratamientos más indicados para los pacientes hemofílicos^{14,15}.

En los tratamientos de operatoria dental es conveniente el aislamiento del campo operatorio con el dique de goma^{14,15} por varias razones: Los instrumentos cortantes de gran velocidad pueden lesionar los tejidos, especialmente en niños, además el dique de goma retrae los labios, las mejillas, la lengua y los protege de cualquier laceración¹⁴.

El paciente que presente abscesos con sintomatología dolorosa, recibirá medicación antibiótica y se recomendará el uso de acetaminofen. Para el momento de drenar el absceso, el paciente deberá recibir terapia de sustitución, elevando el factor VIII o IX entre 30 a 50%, dependiendo del déficit¹.

La sustitución del factor deficitario lo indica el hematólogo y va a depender de la severidad del trastorno. En la hemofilia A y en la EvW la terapia de reemplazo utilizada es el crioprecipitado o concentrado de FVIII y en la hemofilia B se utiliza plasma fresco o concentrado de FIX^{1,12}.

Bernardoni y col.³, llevaron a cabo un estudio con pacientes hemofílicos A y B, leves y moderados, tratados de manera ambulatoria y sometidos a exodoncias y tartrectomias, a los cuales se les indicó enjuague bucal con ácido tranexámico (250 mg diluido en 10 mL de agua) como única terapia cada 6 horas por 3 a 5 días, recomendando dieta líquida y blanda al paciente. Sólo el 9% de los pacientes en quienes se realizó exodoncia, presentaron hemorragia postoperatoria, que ameritó terapia de sustitución con crioprecipitado en una ocasión. Estos resultados demostraron que el enjuague bucal con ácido tranexámico es efectivo para controlar el sangrado en los pacientes hemofílicos leves y moderados, sometidos a procedimientos odontológicos menores disminuyendo los riesgos de las transfusiones.

La actividad fibrinolítica ha sido ampliamente demostrada en la cavidad bucal, tanto en la saliva como en el fluido gingival de encías clínicamente sanas y se ha señalado que esta actividad se incrementa en procesos inflamatorios gingivales, contribuyendo a episodios hemorrágicos en pacientes con discrasias sanguíneas. Al respecto, los estudios realizados en hemofílicos y en pacientes sin enfermedades hemorrágicas, pero con diferentes grados de enfermedad periodontal en donde se comparó la actividad fibrinolítica del fluido gingival, muestran que los pacientes con hemofilia tienen un aumento de la actividad fibrinolítica del fluido gingival que provoca sangrado, pero que

este incremento no es debido a la enfermedad hemorrágica, sino a la presencia de la enfermedad periodontal¹⁵.

Manejo odontológico del paciente con terapia anticoagulante

El régimen de tratamiento anticoagulante se cumple en pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio, reposición de válvulas protéticas o enfermedad vasooclusiva en cualquier región del organismo. Como se trata de un tratamiento a largo plazo, el número de pacientes que requieren tratamiento odontológico en estas condiciones es cada vez mayor. En estos casos el tratamiento se complica no sólo por la condición médica de los pacientes, sino también por su tratamiento anticoagulante¹⁶.

La warfarina sódica es el anticoagulante oral más utilizado, pero requiere de controles cuidadosos de laboratorio. Para la monitorización del tratamiento se utiliza el TP, aunque desde 1983 la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso del INR (Razón Internacional Normatizada), para estandarizar el TP entre los diferentes laboratorios^{2,17}. Su valor indica el grado de anticoagulabilidad obtenida con anticoagulantes cumarínicos $INR = TP \text{ paciente} / TP \text{ control} = R^{ISI}$, siendo el ISI el índice de sensibilidad internacional, que corresponde a cada tromboplastina comercial que se utiliza para realizar el TP².

El valor del INR varía para cada paciente dependiendo de la patología que provocó el fenómeno trombótico, así se tiene que en los pacientes con prótesis valvulares el valor varía entre 3.5 a 4^{2,18-19}, mientras que en pacientes con otras causas el valor del INR suele encontrarse entre 2 a 3; en cualquiera de los casos los pacientes deben ser tratados sin retirar la terapia anticoagulante oral¹⁹.

Giglio²⁰ ha sugerido las siguientes pautas: Exodoncias simples o procedimiento mínimamente invasivos, están indicados si el INR es menor de 4; en casos donde se espera hemorragia moderada, se sugiere reducir el INR, dependiendo del riesgo para el paciente; ajustar la dosis de warfarina para lograr un INR menor de 3 si se espera hemorragia significativa. Con base en esta información la sugerencia de Little y col.²¹, es realizar interconsulta médica y reducir los niveles del anticoagulante oral antes de la cirugía en pacientes con INR mayor a 3.5.

Los pacientes bajo tratamiento con warfarina sódica y que requieren extracción dental necesitan ser manejados de manera que permitan realizar el tratamiento sin omitir la terapia anticoagulante oral, sin inducir una gran hemorragia post-operatoria, ya que, cuando se suspende se corre el riesgo de reaparición de eventos trombóticos²².

Hay investigadores que usan el control previo del INR y tras las exodoncias suministran ácido tranexámico para aplicar en principio con un apósito compresivo y posteriormente, mediante enjuagues bucales durante dos minutos cada 6 horas durante dos días, para disminuir el sangrado post-operatorio en estos pacientes¹⁸⁻²¹. Al respecto, Sindet-Pedersen y col.⁴, recomiendan que inmediatamente después de la exodoncia se aplique una gasa empapada en ácido tranexámico, con compresión local durante unos minutos y posteriormente enjuagues bucales cada 6 horas durante 7 días. Bernardoni-Socorro y col.⁵, utilizaron el enjuague bucal con ácido tranexámico (250 mg disueltos en 10 ml de agua) en pacientes tratados con anticoagulantes orales sometidos a procedimientos quirúrgicos odontológicos (exodoncias y tartrectomías), con un valor de INR que varió entre 1.7 a 2.5, sin suspender la terapia anticoagulante. Sólo el 13.5% de los pacientes que no recibió el enjuague bucal con ácido tranexámico, presentó un período de sangrado hasta diez minutos después del tratamiento, sin embargo no ameritaron terapia de reemplazo.

Si en el lugar de la cirugía existe infección, este procedimiento debe ser suspendido hasta que la infección haya sido tratada. Cuando el paciente se encuentre libre de infección aguda y el INR es menor de 3.5, la cirugía puede ser ejecutada. El procedimiento debe hacerse con el menor trauma posible. Si ocurre sangramiento post-operatorio excesivo, para controlarlo se puede utilizar Gelfoam® con trombina. El Oxycel®, Surgicel® o colágeno microfibrilar también pueden ser usados en lugar del Gelfoam®²².

Conclusiones

Es imprescindible el conocimiento de las diversas patologías hemorrágicas hereditarias o adquiridas, incluidas aquéllas de riesgo como lo es la terapia anticoagulante, ya que el profesional de la odontología en todo momento activa el proceso hemostático en sus pacientes y puede llegar a descubrir alteraciones durante los procedimientos odontológicos quirúrgicos. Además, debe familiarizarse con el manejo de estos pacientes, que requieren del trabajo en equipo multidisciplinario, con el fin de brindar la mejor atención y minimizar las complicaciones propias de su condición.

Referencias

1. Pérez-Requejo JL. Hematología. Editorial Disinlimed, C.A. Caracas. Tercera edición; 1995. p. 781-9.
2. Cutando A, Gil JA. El paciente dental con alteraciones de la hemostasia. Revisión de la fisiopatología de la hemostasia para odontólogos. Medicina Oral 1999. 4:485-93.

3. Bernardoni C, Arteaga M, Weir J, Gómez O, Rodríguez C. Enjuague bucal con ácido tranexámico como única terapia en procedimientos odontológicos de pacientes con hemofilia. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 1994; 7:146-148.
4. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated undergoing oral surgery. *N Engl Med*. 1989; 320:840-3.
5. Bernardoni-Socorro C, Arteaga-Vizcaíno M, Villamizar Y, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Salazar G, Torres-Guerra E, col. Enjuague bucal con ácido tranexámico en pacientes tratados con anticoagulantes orales, sometidos a procedimientos quirúrgicos odontológicos. *Invest Clin*. 1998; 39:77-83.
6. Fermín ZY, Silvestre FJ, Plaza A, Serrano MC. Púrpura Trombocitopénica autoinmune refractaria. *Medicina Oral*. 1999; 4:372-8.
7. Kirita T, Okamoto M, Horiuchi K, Sugimura M. Management of a deep space infection of the neck in a patient with Glanzmann's Thrombasthenia. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55:882-885.
8. Castellanos J, Gray O, Díaz L. Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. Editorial Manual moderno. México. Primera edición; 1996. p.113.
9. Handin R. Trastornos de la hemostasia. P.834-842 In: Fauci A and Braunwald E (Eds) Harrison. Principios de Medicina Interna. Edición 14. McGraw-Hill Interamericana. Madrid 1998.
10. Sadler, JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb haemostas*. 1994; 71:520-25.
11. Growe G, Akabuto J, Ritchie B. Hemophilia and von Willebrand disease: 2. Management. *Association of hemophilia. CMAJ* 1995; 153: 147-57.
12. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J et al. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 93:247-50.
13. Diez-Ewald M, Arteaga-Vizcaíno M, Fernández N, Mosquera J, Torres E, Vizcaíno G, col. Enfermedad de von Willebrand en el estado Zulia (Venezuela). *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 1998;11:55-9
14. Rose L, Kaye D. Medicina interna en odontología. Salvat Editores. Barcelona. Segunda Edición; 1992. p.460-3.
15. Arteaga-Vizcaíno M, Diez-Ewald M, Vizcaíno G, Bernardoni-Socorro C, Weir-Medina J, Oliva I col. Actividad fibrinolítica del fluido gingival en paciente hemofílico. *Invest Clin*. 1991; 32(3):123-129.
16. Zusman SP, Lustig J.P, Baston I. Hemostasia postexodoncia en pacientes con tratamiento anticoagulante: uso de un sellante de fibrina. *Quintessence Int*. 1992; 23:713-16.
17. Barrero M, Knezevic M, Tapia M, Viejo A, Orengo J, García F, López O, Domínguez S, Díaz J, Castellanos J. Cirugía oral en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Pauta de Actuación. *Medicina Oral*. 2002; 7:63-70.

18. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regimen necessary? *J Oral Maxillofacial Surg.* 1998; 36:107-11.
19. Litin SC, Gastineau DA. Current concepts in anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70:266-72.
20. Giglio J. Complications of dentoalveolar surgery. In: Kwon P, Laskin D, eds. *Clinician's manual of oral and maxillofacial surgery.* 3rd ed. Chicago: Quintessence Publishing; 1997.p 271-72.
21. Little J, Miller C, Henry R, McIntosh B. Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93:544-51.
22. Halfpenny W, Fraser J, Adlam D. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92:257-9.