



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

**PACIENTE ODONTOLÓGICO MEDICADO CON  
TERAPIA ANTITROMBÓTICA. ARTÍCULO DE  
REVISIÓN**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

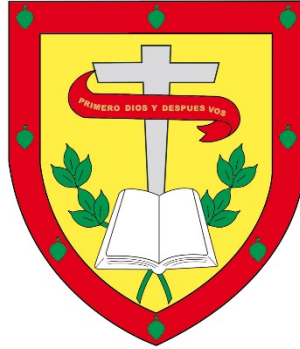
**AUTOR: DIEGO JAVIER GARCÍA GUAPISACA**

**DIRECTORA: OD. ESP. MARÍA CRISTINA ALVEAR CÓRDOVA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

PACIENTE ODONTOLÓGICO MEDICADO CON TERAPIA  
ANTITROMBÓTICA. ARTÍCULO DE REVISIÓN

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

**AUTOR: DIEGO JAVIER GARCÍA GUAPISACA**

**DIRECTORA: OD. ESP. MARÍA CRISTINA ALVEAR CÓRDOVA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

# PACIENTE ODONTOLÓGICO MEDICADO CON TERAPIA ANTITROMBÓTICA. ARTÍCULO DE REVISIÓN

DENTAL PATIENTS ON ANTITHROMBOTIC THERAPY. REVIEW ARTICLE

Diego J. García G, Od. Esp. María Cristina Alvear C.

## RESUMEN

Comprender y aplicar los conocimientos clínicos sobre hemostasia es esencial para tratar a los pacientes sometidos a procedimientos odontológicos que toman medicamentos antitrombóticos. **Objetivo:** Proporcionar al clínico odontológico una comprensión clara de la fisiología de la coagulación y las terapias farmacológicas asociadas, y lo que es más importante, principios y recomendaciones basados en la evidencia sobre cómo tratar a los pacientes que toman "antitrombóticos". **Materialaes y Métodos:** Se realizó una búsqueda minuciosa de la bibliografía mediante un estudio cualitativo, basándose en documentos referentes al tema "Paciente medicado con terapia antitrombótica" en las siguientes bases de datos: PUBMED/MEDLINE, SciELO, Google Scholar, Scopus, Latindex. Se emplearon palabras claves en español e inglés como: Hemostasia (Hemostatic), Antitrombótico (Antithrombotic), Anticoagulantes (Anticoagulants), Antiagregantes plaquetarios (Antiplatelet agents) y manuales publicados por entidades como la ADA (American Dental Association). **Conclusiones:** Los pacientes dentales en terapia antitrombótica presentan un desafío clínico que requiere una cuidadosa consideración y planificación por parte del profesional dental. La terapia antitrombótica, puede incluir medicamentos como anticoagulantes y antiplaquetarios, se utiliza para prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de eventos cardio vasculares.

**Palabras clave:** Hemostasia, Antitrombótico, Anticoagulantes, Antiagregantes plaquetarios, ADA.

## **ABSTRACT**

It is essential for dental clinicians to understand and apply clinical knowledge of hemostasis in the management of patients undergoing dental procedures while on antithrombotic therapy. **Objective:** To provide dental clinicians with a clear understanding of the physiology of coagulation, associated drug therapies, and, more importantly, evidence-based principles and recommendations on managing patients taking "antithrombotics." **Materials and Methods:** A bibliographic search was conducted through a qualitative study based on documents about "patient on antithrombotic therapy" in PubMed/Medline, SciELO, Google Scholar, Scopus, and Latindex databases. The search incorporated keywords in both Spanish and English, including terms like hemostasis, antithrombotic, anticoagulants, and antiplatelet agents. Additionally, manuals published by organizations like the American Dental Association (ADA) were consulted. **Conclusions:** Dental patients on antithrombotic therapy present a clinical challenge that requires careful consideration and planning by the dental professional. Antithrombotic therapy, which may include medications such as anticoagulants and antiplatelet drugs, prevents blood clot formation and reduces the risk of cardiovascular events.

**Keywords:** Hemostasis, Antithrombotic, Anticoagulant, Antiplatelet, ADA

## **INTRODUCCIÓN**

Comprender y aplicar los conocimientos clínicos sobre hemostasia es esencial para tratar a los pacientes sometidos a procedimientos odontológicos que toman medicamentos antitrombóticos.<sup>1</sup> El clínico oral debe distinguir entre la función de los antiagregantes plaquetarios y la de los anticoagulantes por separado, los pacientes dentales utilizan estas líneas farmacológicas básicamente para la prevención primaria o secundaria de complicaciones tromboembólicas de la enfermedad vascular.<sup>1</sup>

El uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en la actualidad está aumentando debido al envejecimiento de la población y a la mayor supervivencia de las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.<sup>1</sup>

El tratamiento antiagregante plaquetario se enfoca en las fases iniciales de la formación de coágulos al interrumpir la agregación plaquetaria y la formación de un tapón plaquetario, por otro lado, los tratamientos con anticoagulantes se enfocan a las últimas fases de la formación de coágulos inhibiendo la función de los factores de coagulación e interrumpiendo la cascada de coagulación.<sup>2</sup>

Los proveedores de atención dental se encontrarán regularmente con esta población de pacientes en sus consulta, por lo tanto, importante destacar que cuando se trata a pacientes que toman antiagregantes plaquetarios, el dentista debe anticipar la probabilidad de una hemorragia intra o inmediatamente postoperatoria prolongada. Sin embargo, en el caso de los pacientes que toman anticoagulantes, el clínico debe anticipar una hemostasia intra o inmediatamente postoperatoria relativamente normal, pero con la posibilidad de que se produzcan problemas de hemorragia o complicaciones horas más tarde, cuando se produzca la cascada de coagulación.<sup>2</sup> A través de esta búsqueda bibliográfica integral se pretende proporcionar al clínico odontológico una comprensión clara de la fisiología de la coagulación y las terapias farmacológicas asociadas, y lo que es más importante, principios y recomendaciones basados en la evidencia sobre cómo tratar a los pacientes que toman "antitrombóticos".<sup>2</sup>

En consecuencia, esta revisión se centrará en el uso de estos medicamentos por problemas médicos adquiridos y no en los pacientes que los utilizan por coagulopatías congénitas, estados inducidos por enfermedades (p. ej., embarazo, cáncer, traumatismos o quemaduras graves, etc.) o efectos de la medicación.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda minuciosa de la bibliografía mediante un estudio cualitativo, basándose en documentos referentes al tema "Paciente medicado con terapia antitrombótica" en las siguientes bases de datos: PUBMED/MEDLINE, SciELO, Google Scholar, Scopus, Latindex, Se emplearon palabras claves en español e inglés como: Hemostasia (Hemostatic), Antitrombótico (Antithrombotic), Anticoagulantes (Anticoagulants), Antiagregantes plaquetarios (Antiplatelet agents) y manuales publicados por entidades como la ADA (American Dental Association). Como resultado se obtuvieron un total de 95 artículos sin restricción del idioma, se eliminaron los de menor relevancia, los duplicados y aquellos que no se ajustaban al propósito del

estudio, seleccionando un total de 81 documentos para la redacción de la revisión bibliográfica.

## ANTICOAGULACIÓN Y ODONTOLOGÍA

Los anticoagulantes continuos como los antagonistas de la vitamina K (warfarina) han ayudado en gran medida a prolongar la vida de millones de personas, ya que pueden prevenir complicaciones embólicas como el ictus y el infarto del miocardio, en pacientes con fibrilación auricular, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, antecedentes de ictus y válvulas cardíacas mecánicas.<sup>46</sup> El efecto de la warfarina se mide mediante el cociente normalizado internacional (INR), donde el intervalo terapéutico es de 2,0 y 3,0, pero para pacientes con válvulas cardíacas mitrales mecánicas, el intervalo recomendado es de un INR de 2,5 y 3,5, debido a que el efecto de la warfarina puede alterarse por interacciones con otros medicamentos o alimentos.<sup>46,65</sup> Los niveles del INR pueden controlarse periódicamente mediante análisis de sangre.<sup>66</sup>

En la actualidad se dispone de anticoagulantes de acción directa (DOAC) y su acción es diferente a los inhibidor de la vitamina K como la warfarina, incluidos los inhibidores directos de la trombina como el dabigatrán (Pradaxa) y los inhibidores directos del factor Xa como el apixabán (Eliquis), el rivaroxabán (Xarelto) y el edoxabán (Savaysa).<sup>65</sup>

Los DOAC tienen un inicio de acción rápida y una semivida mucho más corta de 5-17h que la warfarina, por lo tanto tienen menos interacción farmacológica, no requieren de monitorización del INR y son más costosos que la warfarina.<sup>65</sup> Al interrumpir con DOAC, la coagulación normal se alcanza mucho más rápido que cuando se interrumpe el tratamiento con warfarina.<sup>65</sup> El intervalo estándar de interrupción de la anticoagulación para intervenciones quirúrgicas orales es de 2 a 3 días para la warfarina y de 1 día para los DOAC.<sup>65</sup> Las complicaciones hemorrágicas postdentales que se pueden dar en los pacientes anticoagulados nunca han demostrado ser mortales y en la mayoría son fáciles de tratar con medidas locales de hemostasia.<sup>65-68</sup>

Por otra parte la continuación de la anticoagulación sin interrupción en la cirugía dental se ha denominado el “estándar de oro en el manejo perioperatorio de la anticoagulación”<sup>69</sup>

## HEMOSTASIA CLÍNICA

La hemostasia es un proceso multifactorial y dinámico. Tras una lesión vascular, se produce una fase de vasoconstricción inmediata para reducir el flujo sanguíneo, que dura aproximadamente 20 minutos.<sup>3,4</sup> La lesión de la pared vascular conduce a la exposición del colágeno subendotelial y a la progresión hacia la fase plaquetaria de la hemostasia.<sup>5-9</sup>

- a. **Fase Plaquetaria:** La célula fundamental responsable de la producción de plaquetas es el megacariocito, que deriva de precursores de células madre hematopoyéticas.<sup>10</sup> El megacariocito produce y libera plaquetas, y está regulado principalmente por la enzima trombopoyetina (TPO), que se produce principalmente en el hígado, con alguna contribución del riñón y la médula ósea.<sup>10</sup> Las plaquetas circulantes tienen una vida útil de 7-10

días y aproximadamente el 33% de las plaquetas se almacenan en el bazo. El recuento normal de plaquetas es de 150.000-450.000/uL, y una disminución significativa de las mismas puede representar riesgos asociados con hemorragia postoperatoria.<sup>10,11</sup> Una vez que las plaquetas circulantes se unen a la pared vascular, se produce la promoción de la adhesión de las plaquetas al colágeno expuesto. Esto ayuda a formar un tapón plaquetario que mejora la hemostasia.<sup>12,13</sup>

- b. **Fase de Coagulación:** Tras la fase plaquetaria se produce la fase de coagulación. El factor X de coagulación se une a los receptores de la superficie plaquetaria y acelera la conversión en factor Xa, que es fundamental para convertir la protrombina en trombina.<sup>2,4</sup> La trombina actúa entonces para convertir el coágulo de fibrinógeno soluble en un fuerte tapón de fibrina insoluble.<sup>14</sup> La fase de coagulación termina cuando se repara la pared vascular dañada y/o el coágulo es estable.<sup>14,15</sup>

## ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Los antiagregantes plaquetarios son aquellos fármacos que inhiben la función plaquetaria, por lo que su manejo se emplea en el tratamiento de la prevención primaria y secundaria de múltiples enfermedades o condiciones clínicas.<sup>16</sup> Entre los antiagregantes plaquetarios tenemos: aspirina, dipyridamol (Persantine, Aggrenox), clopidogrel (Plavix), ticagrelor (Brilinta), prasugrel (Effient), cilostazol (Pletal) y ticlopidina (Ticlid).<sup>47</sup>

- **Ácido Acetilsalicílico (Aspirina):** La aspirina o ácido acetilsalicílico inhibe las enzimas ciclooxigenasas (COX-1, COX,2), de tal forma, se adhiere irreversiblemente a las plaquetas y mantiene su efecto terapéutico durante 7 a 10 días.<sup>17-20</sup> La aspirina se puede administrar por vía enteral o rectal, está indicada para el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo (SCA) e ictus,<sup>20,21</sup> de la misma forma se la usa como tratamiento complementario para la trombopprofilaxis en pacientes tratados con warfarina.<sup>21</sup> Los pacientes que toman aspirina corren una mayor incidencia de hemorragias graves, por lo que continuar o suspender la aspirina para los procedimientos dentales depende de las indicaciones médicas explícitas.<sup>22</sup>

La aspirina es considerada un medicamento milagroso por sus efectos antipiréticos, antiinflamatorios, analgésicos y antitrombóticos. Este medicamento al usarlo como antitrombótico, tiene una dosis establecida de 75-325 mg una vez al día.<sup>46</sup>

- **Inhibidores de P2Y<sub>12</sub>:** Son bloqueadores de la unión del adenosin difosfato (ADP) a los receptores P2Y, de tal forma disminuyen la activación plaquetaria y bloquean la activación del complejo receptor GP IIb/IIIa en la superficie plaquetaria.<sup>17</sup> Los P2Y se dividen en: tienopiridinas, son profármacos que requieren de un metabolismo hepático para producir su efecto terapéutico de 1-8h como: clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, y no tienopiridinas como: ticagrelor y cangrelor, que no son profármacos, por ende no requiere metabolismo hepático y tiene una duración menor en la actividad antiagregante en comparación con las tienopiridinas.<sup>23-26</sup>

## ANTICOAGULANTES

Los anticoagulantes son indicados en alteraciones tromboembólicas, siendo la terapia oral la opción de primera línea. La warfarina es el anticoagulante oral considerado de primera elección y como terapias alternativas tenemos los inhibidores orales directos de trombina y los inhibidores del factor Xa.<sup>27</sup>

### Agentes orales:

- **Warfarina:** Está aprobada por Food and Drug Administration (FDA) para profilaxis, ya que ejerce sus efectos inhibiendo los factores de coagulación dependientes de la vitamina k (II, VII, IX, X), que tienen una vida entre 6 horas y 3 días.<sup>28-30</sup> Por lo tanto la warfarina tiene un inicio de acción retardado y su efecto se aprecia pasado los 3 a 5 días, por lo que es necesario de un anticoagulante parenteral de acción rápida como la heparina o la heparina de bajo peso molecular (HBPM), denominados tratamiento “puente”, que se lo emplea 5 días antes del inicio de la warfarina. Este medicamento requiere de un seguimiento meticuloso cada 4 semanas para garantizar su seguridad y se lo puede controlar mediante el cociente normalizado internacional (INR), donde el intervalo del INR deseado es de 2 a 3.<sup>30</sup> La warfarina está contraindicada en el embarazo, ya que es un fármaco teratógeno en las semanas 6 a 12 de gestación, puede causar hemorragia materna o fetal durante el tercer trimestre y es considerada de categoría X.<sup>30</sup>
- **Anticoagulantes orales directos (DOAC):** El dabigatrán ofrece una opción para la prevención de la tromboembolia, fue aprobado por la FDA en el 2010.<sup>31,32</sup> Es un inhibidor directo tanto de la trombina libre como de la agregación plaquetaria inducida por trombina.<sup>33</sup> El dabigatrán es excretado por los riñones en un 80% y puede eliminarse mediante hemólisis.<sup>33,34</sup> Las ventajas del DOAC es que no requieren de un seguimiento rutinario.<sup>35</sup>
- **Inhibidores directos del factor Xa:**
  - **Rivaroxabán:** Está aprobado por la FDA en julio de 2011, el cual inhibe el factor Xa, se lo administra una vez al día y no requiere de seguimiento rutinario de las pruebas de coagulación. Se absorbe en el estómago y es eliminado por los riñones y el hígado.<sup>35-39</sup>
  - **Apixabán:** Fue aprobado por la FDA en 2012, se lo dosifica 2 veces al día y puede administrarse por sonda nasogástrica, previene el ictus en la fibrilación auricular no valvular, además no requiere el uso de anticoagulante parenteral antes de iniciar el tratamiento.<sup>40</sup>
  - **Edoxaban:** Fue aprobado en el 2015 para profilaxis de tromboembolismo e ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular.<sup>41</sup> Su dosificación es una vez al día y depende en gran medida del aclaramiento renal, ya que debe ajustarse la dosis en función de la disfunción renal. Está contraindicado en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular.<sup>41</sup>

### Agentes subcutáneos:

- **Heparina de bajo peso molecular (HBPM):** Actúa inactivando el factor Xa.<sup>42</sup> Entre las HBPM se encuentran la enoxaparina y dalteparina las cuales se administran por vía subcutánea y en función del peso, una a dos veces al día.<sup>42</sup>

#### **Agentes intravenosos:**

- **Heparina no fraccionada (HNF):** Se la extrae de la mucosa porcina y bovina, su dosis estándar es 75-100 unidades/kg, se metaboliza en el sistema reticuloendotelial y se elimina por vía renal.<sup>39</sup> La HNF debe controlarse utilizando la actividad anti-Xa.<sup>43,44</sup>
- **Inhibidores directos de la trombina (IDT):** Es una alternativa a la HNF en pacientes que requieren anticoagulación por vía intravenosa.<sup>47</sup> Tiene una semivida de 25-45 minutos y los IDT más utilizados son la bivalirudina y el argatroban.<sup>45</sup>

### **MANEJO PERIOPERATORIO EN PACIENTES CON TERAPIA ANTIPLAQUETARIA**

Se debe considerar que la cirugía dental es diferente a otros tipos de cirugía, debido a que hay una baja probabilidad de encontrar vasos sanguíneos principales, por ende la mayoría de complicaciones hemorrágicas faciales son fáciles de tratar.<sup>46</sup>

El tratamiento antiplaquetario continuo se lo emplea en la fibrilación auricular, los antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio, la prevención de la enfermedad coronaria, antecedentes de cirugía de bypass coronario, los antecedentes de accidente isquémico transitorio o ictus y la enfermedad carotídea asintomática.<sup>47</sup>

En los pacientes que están medicados con antiagregantes plaquetarios continuos y necesitan una intervención quirúrgica dental, es necesario tomar la decisión de continuar con el medicamento o suspenderlo, tomando en cuenta que si se decide continuar con el fármaco, hay una posibilidad de un aumento del riesgo hemorrágico, por otro lado, si se lo suspende es posible que se aumenten los riesgos embólicos como infarto de miocardio, trombosis del stent, síndrome arterial coronario y accidentes cerebrovasculares.<sup>46</sup>

#### **Riesgo de Embolia por interrupción de la Terapia Antiagregante**

La declaración científica conjunta de 2007, la Asociación Americana del Corazón, el Colegio Americano de Cardiología, la Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares, el Colegio Americano de Cirujanos y la Asociación Dental Americana, afirmaron que no se debe interrumpir el tratamiento antiplaquetario simple o doble en intervenciones quirúrgicas dentales, debido a que se puede reducir la gravedad de las hemorragias orales mediante medidas locales, como la esponja de gelatina absorbible o absorbente.<sup>48</sup> Se puede aumentar el riesgo del 50% en complicaciones de infarto de miocardio no mortal o muerte por cardiopatía coronaria, si se llega a suspender o interrumpir las dosis bajas de aspirina en pacientes de atención primaria con antecedentes de episodios isquémicos.<sup>49</sup>

En la literatura médica y odontológica se ha descrito, que los pacientes que continuaban el tratamiento antiplaquetario han tenido complicaciones hemorrágicas que no han sido mortales, pero sí se han producido complicaciones embólicas graves y en consecuencia sufrieron una discapacidad permanente o incluso la muerte por interrupción del tratamiento antiplaquetarios para intervenciones orales.<sup>50</sup>

### **Evidencia sobre estudios previos con terapia única y dual de antiagregantes**

Teóricamente el tratamiento con antiagregantes plaquetarios dobles puede aumentar el riesgo de hemorragia posterior, pero estudios controlados han demostrado que la cirugía dental en estos pacientes es segura.<sup>51</sup>

- Ardekian et al, mencionaron que no se debe suspender las dosis bajas de aspirina antes de la cirugía oral, ya que la hemostasia local es suficiente para controlar la hemorragia.<sup>47</sup>
- Valerin et al. consideraron que no hay indicación para suspender el ácido acetilsalicílico en personas que necesiten extracción de un solo diente.<sup>52,53</sup>
- Krishnan et al. concluyeron que los paciente en terapia antiplaquetaria continua pueden realizarse extracciones rutinarias con seguridad sin la interrupción del medicamento, ya que no tendrían mayor riesgo de hemorragia postoperatoria prolongada o excesiva.<sup>54</sup>
- Napeñas et al. mencionaron que el riesgo de alterar o interrumpir el uso de antiagregantes plaquetarios es superior que el bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas orales que pueden suscitarse en procedimientos dentales postoperatorios.<sup>51</sup>
- Girotra et al. concluyeron que los pacientes con terapia dual requieren niveles más altos de medidas hemostáticas, consideran que la sutura debe ser la primera línea para detener la hemorragia.<sup>55</sup> Con estas medidas hemostáticas locales adicionales, no hay necesidad de exponer al paciente al riesgo de tromboembolia, accidentes cerebrovasculares o infarto de miocardio, por otra parte si se decide interrumpir la terapia antiplaquetaria antes de procedimientos quirúrgicos orales menores, por consiguiente le podría costar la vida al paciente.<sup>55</sup>

### **MANEJO PERIOPERATORIO EN PACIENTES CON MEDICACIÓN ANTICOAGULANTE: PRINCIPIOS GENERALES EN MEDICINA Y CIRUGÍA.**

En los pacientes que están sometidos al tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) y requieren de un procedimiento odontológico invasivo o quirúrgico, se debe tomar la decisión de continuar con el medicamento o interrumpirlo, en coordinación con el paciente, el médico que supervisa el régimen de anticoagulación, el médico de atención primaria, el cardiólogo u otro especialista y el profesional a realizar el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica.<sup>22</sup> De tal manera, se debe tener en cuenta la hemorragia relacionada con el procedimiento y el riesgo de tromboembolia.<sup>56</sup> Hay casos en intervenciones orales que se permite la continuación de ACO o mantener la anticoagulación a una intensidad mínima y en otros casos donde se puede

suspender o cambiar con un agente “puente” que sería el agente parenteral de acción corta temporal.<sup>22,56</sup>

### **Riesgo de Tromboembolia**

Las directrices del American Collage of Chest Physicians, proporcionan una herramienta de estratificación del riesgo para determinar si los pacientes presentan un riesgo bajo, alto o moderado de tromboembolia cuando se interrumpe la anticoagulación durante la etapa perioperatoria. Los pacientes con un riesgo alto, tiene complicaciones tromboembólicas mayor al 10% anualmente.<sup>56</sup>

En los casos que se interrumpe el tratamiento anticoagulante, los factores que puedan producir un riesgo tromboembólico es la presencia de una válvula mitral mecánica, un ictus/ataque isquémico transitorio reciente (últimos 3 meses) y un episodio tromboembólico reciente.<sup>57</sup>

### **Riesgo de Hemorragia**

El riesgo de hemorragia periprocedimiento se puede evaluar mediante varios puntos de vista: (1) el riesgo asociado a intervención específica; (2) los riesgos basales específicos del paciente, incluidos todos los medicamentos concomitantes, los antecedentes hemorrágicos y la función orgánica; (3) el riesgo de la intervención en presencia de anticoagulantes; (4) los riesgos asociados a la administración de puentes; y (5) la disponibilidad de agentes hemostáticos tópicos para minimizar la hemorragia, y en caso necesario de agentes de emergencia para tratar hemorragias graves potencialmente mortales.<sup>58</sup>

Se determinan diversas herramientas para evaluar el riesgo de hemorragia en el momento de la intervención, las cuales son: a) determinar la población utilizada para garantizar que se aplique al paciente evaluado y, b) el tipo de intervención odontológica.<sup>57,59,60</sup>

El profesional debe tener en cuenta la complejidad del procedimiento para determinar el riesgo de hemorragia, como es el número de dientes implicados, la superficie, la invasividad y la inflamación esperada.<sup>58</sup> Los procedimientos odontológicos de bajo riesgo son las extracciones simples y la higiene dental recurrente.<sup>58</sup> Entre los procedimientos con mayor riesgo de hemorragia se encuentran: extracciones múltiples o impactadas, las extracciones incisionales, las biopsias incisionales de tejido altamente vascularizado o inflamado y los injertos periodontales.<sup>57,58,60</sup>

En el caso que el tratamiento anticoagulante se haya suspendido, se recomienda el reinicio del mismo una vez que se consiga la hemostasia con el cirujano procedimentista o el médico de cabecera.<sup>61</sup>

### **Anticoagulación Puente**

La anticoagulación puente es la interrupción, sustitución o la alternativa a la continuación de la anticoagulación, de esta manera se estará interrumpiendo la administración de una anticoagulante de acción prolongada como la warfarina que tiene una vida media de 40h, de 4 a 5 días antes de la intervención médica

u odontológica, sustituyéndolo con un anticoagulante de acción corta como la heparina que tiene un vida media de 60 min, mediante el cual, el paciente no estará anticoagulado en absoluto.<sup>62</sup> Luego de 2 días donde los niveles del Cociente Internacional Normalizado (INR) del paciente sean los terapéuticos (2,0 ó 3,0), se va a interrumpir la dosis de heparina y posteriormente se continuará con warfarina como fue prescrita con anterioridad.<sup>62</sup>

El puente siendo un sustituto a los anticoagulantes de acción prolongada se ha demostrado que causa hemorragias excesivas, mayor duración de la estancia hospitalaria y otras morbilidades significativas, pero no proporciona un prevención clara de las complicaciones embólicas.<sup>62</sup> La anticoagulación puente es innecesaria en pacientes odontológicos, ya que se ha demostrado que la cirugía dental en pacientes anticoagulados sin interrupción es segura.<sup>63</sup>

### **ESTUDIO CONTROLADO DE LA TERAPIA COMBINADA ANTIPLAQUETARIA - ANTICOAGULANTE Y CIRUGÍA DENTAL.**

Se ha demostrado que la cirugía dental es segura en paciente con tratamiento combinado de antiagregante plaquetario y anticoagulante, siempre que su cociente internacional normalizado (INR) no esté por encima de los niveles terapéuticos (INR  $\leq$  3,5).<sup>64</sup>

### **TÉCNICAS LOCALES Y AGENTES FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS HEMORRAGIAS EN ODONTOLOGÍA**

El cese de una hemorragia por heridas quirúrgicas o traumas, se puede dar por una hemostasia espontánea, en la que no es necesario ninguna intervención, y por un tratamiento multidisciplinar que requiere varias terapias sistémicas y locales.<sup>70</sup> Las hemorragias tienen diversas causas, las cuales pueden ser locales, sistémicas o una combinación de ambas.<sup>70,71</sup>

Los factores locales incluyen el tamaño y el tipo de vaso(s) lesionado(s) (grande(s) frente a pequeño(s); arterial(es) frente a venoso(s) frente a capilar(es)), la fragilidad de los capilares y los tejidos perivasculares debida a la edad, la enfermedad o la medicación.<sup>70,71</sup> Los factores sistémicos incluyen las coagulopatías indicadas por fármacos y los efectos hemorrágicos subyacentes.<sup>71</sup>

El objetivo que debe tener el odontólogo en el tratamiento hemostático del paciente debe ser minimizar y controlar la hemorragia local y reducir al mínimo el riesgo de trombosis sistémica.<sup>70,71</sup> Para evitar posibles complicaciones el odontólogo debe obtener una buena anamnesis hematológica que incluye la determinación de diátesis hemorrágicas complicadas previamente, tendencias hemorrágicas o enfermedades de los sistemas orgánicos implicados en la hemostasia (supresión de la médula ósea y enfermedad hepática).<sup>72</sup> De la misma manera es fundamental obtener una lista completa de los medicamentos y suplementos que toma el paciente.<sup>72</sup> Ya obtenida toda la información el odontólogo debe considerar: la etiología de la hemorragia, el impacto de la medicación antitrombótica en la hemorragia local frente al riesgo de trombosis sistémica, impacto de la enfermedad hematológica en el riesgo de la hemorragia y modalidades terapéuticas para controlar la hemorragia.<sup>72,73</sup>

Un método útil en la evaluación del paciente antitrombótico es estratificarlo de la siguiente manera: (1) sin patología de la hemostasia, (2) alteración farmacológica de la hemostasia y (3) patología de la hemostasia (enfermedad de Willebrand, hemofilia A).<sup>73</sup>

Las intervenciones hemostáticas se dividen en:

**Locales quirúrgicas:** Incluyen procedimientos y productos que se aplican localmente para ayudar a detener la hemorragia.<sup>72,73</sup>

- **Técnicas quirúrgicas:** La sutura es útil para aplicar una presión adecuada en los tejidos blandos que rodean los alvéolos y la cresta alveolar.<sup>72,73</sup>
- **Presión local:** Se la realiza mediante una presión digital con o sin gasa intermedia, intentando parar la hemorragia, por otro lado, también se la puede obtener mediante el uso de férulas intraorales personalizada.<sup>74,75</sup>
- **Apósitos hemostáticos:** Son materiales que se colocan dentro de una herida traumática o quirúrgica para ayudar a detener la hemorragia como es la celulosa oxidada, gelatina, productos de colágeno, productos de quitosano.<sup>76,77</sup>
- **Agentes farmacológicos locales:** Son cera para huesos, agentes cáusticos, agentes antifibrinolíticos, epinefrina, trombina.<sup>78,79</sup>
- **Adhesivos para tejidos:** Sirven para mantener unidos los tejidos proporcionando una barrera y evitando la salida de sangre.<sup>80</sup>
- **Tratamientos energéticos:** Se refiere al uso de electrocauterización, la radiofrecuencia o la energía láser para ayudar a obtener la hemostasia.<sup>81</sup>

**Intervenciones sistémicas:** Se las emplea por administración sistémica.<sup>72,73</sup>

- Agentes farmacológicos.
- Agentes de reversión farmacológica.
- Transfusiones.<sup>72,73</sup>

El cuidado dental de los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico es un tema de importancia en la práctica clínica, debido a que estos medicamentos inhiben la coagulación de la sangre y se corre el riesgo de desencadenar hemorragias y complicaciones relacionadas durante y después del tratamiento dental, por lo que se recomienda, una evaluación médica completa, comunicación estrecha con el médico de cabecera, usar técnicas hemostáticas adecuadas, instruir al paciente y conciderar el riesgo-beneficio.

## CONCLUSIONES

Existe una gran cantidad de información sobre los fármacos antitrombóticos de los cuales, la aspirina y la warfarina son los medicamentos de elección para pacientes con problemas médicos adquiridos, por lo que es responsabilidad del odontólogo realizar una buena anamnesis hematológica en conjunto con el médico especialista de cabecera, para evitar posibles complicaciones potencialmente graves o mortales durante y después de la intervención realizada, para ello se valora la complejidad del procedimiento para determinar el riesgo de sangrado para lograr la hemostasia. Los pacientes dentales que

reciben terapia antitrombótica enfrentan desafíos clínicos que requieren una cuidadosa consideración y planificación por parte del profesional dental. La terapia antitrombótica, puede incluir medicamentos como anticoagulantes y agentes antiplaquetarios, que son usados para prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

Estos pacientes corren un riesgo potencial de sangrado excesivo durante los procedimientos dentales debido a la exposición a agentes antitrombóticos. Sin embargo, la interrupción de la terapia antitrombótica también presenta riesgos significativos para la salud del paciente, ya que aumenta la probabilidad de eventos tromboticos graves. Los odontólogos deben trabajar en estrecha colaboración con el médico del paciente para obtener información completa sobre su salud, así como el tipo y dosis de medicamentos que se utilizan. Esto ayudará a evaluar correctamente del riesgo de sangrado y tomar decisiones sobre el manejo de la terapia antitrombótica durante los procedimientos dentales. En muchos casos, se pueden implementar estrategias profilácticas para minimizar el riesgo de sangrado, como la utilización de técnicas hemostáticas locales, como el uso de técnicas hemostáticas locales como suturas absorbibles, agentes hemostáticos tópicos e irrigación con soluciones hemostáticas. Además, al momento de la intervención dental puede ser ventajoso en relación con la dosis del medicamento antitrombótico.

## REFERENCIAS

1. Hamilton Richard J. *Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2015 Deluxe Lab-Coat Edition*. 16th ed. 2015.
2. Ko A, Murry JS, Hoang DM, et al. High-value care in the surgical intensive care unit: Effect on ancillary resources. *Journal of Surgical Research* 2016; 202: 455–460.
3. Kazerounian S, Duquette M, Reyes MA, et al. Priming of the vascular endothelial growth factor signaling pathway by thrombospondin-1, CD36, and spleen tyrosine kinase. *Blood* 2011; 117: 4658–4666.
4. Guyton Arthur C., Hall John E. *T E X T B O O K of Medical Physiology*. Elsevier Inc. Philadelphia, Pennsylvania: Linda belfus, 2006.
5. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al. New Fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 327–358.
6. Furie Bruce MD, Furie Barbara C. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800–806.
7. Clemetson Kenneth J. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res* 2012; 129: 220–224.
8. Guyton Arthur C., Hall John Edward. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: William Schmitt, <http://avaxho.me/blogs/ChrisRedfield> (2011).
9. Löwenberg E.C., Meijers J.C.M., Levi M. Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *The Journal of Medicine* 2010; 68: 242–251.
10. Thon Jonathan N., Italiano Joseph E. Platelets: Production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 210: 3–22.
11. Hvas Anne Mette. Platelet function in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 183–184.
12. Nuytens Benedicte P., Thijs Tim, Deckmyn Hans, et al. Platelet adhesion to collagen. *Thromb Res* 2011; 127: 26–29.
13. Gale Andrew J. Continuing Education Course #2: Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol* 2011; 39: 273–280.

14. Hoffman Maureane, Monroe Dougald M. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 1–11.
15. Romney Gregory B, Glick Michael D. An updated concept of coagulation with clinical implications. *Journal of the American Dental Association* 2009; 140: 567–574.
16. Airee A, Draper HM, Finks SW. Aspirin resistance: Disparities and clinical implications. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 999–1018.
17. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: 89–119.
18. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: A historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 2011; 123: 768–778.
19. Dunia Castillo-González D, Lic Loreta Rodríguez-Pérez I, Roberto Rodríguez-López I, et al. Gestational follow-up of pregnant woman with sticky platelets syndrome: first patient reported in Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2015; 31: 1–7.
20. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195–198.
21. Díaz Curiel M. Action of vitamin K on bone health. *REVIEWS / Rev Osteoporos Metab Miner* 2015; 1: 33–38.
22. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: 326–350.
23. Cattaneo Marco. New P2Y12 inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 171–179.
24. Wang A, Lella LK, Brener SJ. Efficacy and Safety of Prasugrel Compared With Clopidogrel for Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Ther* 2014; 0: 1075–2765.
25. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: An assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *The Lancet* 2015; 386: 281–291.
26. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1077–1090.
27. Cove CL, Hylek EM. An updated review of target-specific oral anticoagulants used in stroke prevention in atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndromes. *Journal of the American Heart Association*; 2. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1161/JAHA.113.000136.
28. Squibb Ristol-Myers. *Coumadin (warfarin sodium) tablets Label*, [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). (October 2011).
29. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8–21.
30. Venkatalaxmi A, Padmavathi BS, Amaranath T. A general solution of unsteady Stokes equations. *Fluid Dyn Res* 2004; 35: 229–236.
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1139–1151.
32. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 709–718.
33. Ingelheim Boehringer. *Pradaxa (dabigatran) prescribing information*. March 2022.
34. Liesenfeld KH, Staab A, Härtter S, et al. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 453–462.
35. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 761–772.
36. Pharmaceuticals Janssen. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*, [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). (December 2011).

37. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 236–248.
38. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 2499–2510.
39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 883–891.
40. Company Squibb Bristol Myers, Inc Pfizer. *Eliquis (apixaban) prescribing information*. September 2021.
41. Sankyo Daiichi. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*, [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). (March 2021).
42. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, et al. *Pharmacotherapy Handbook: Ninth Edition*. 9th ed. 2014.
43. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133: 19–34.
44. Spinler SA, Wittkowsky AK, Nutescu EA, et al. Anticoagulation monitoring part 2: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 1275–1285.
45. Nisio M Di, Middeldorp S, Büller HR. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028–1068.
46. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: 7–47.
47. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *Journal of the American Dental Association* 2000; 131: 331–335.
48. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813–818.
49. García Rodríguez LA, Soriano LC, Hill C, et al. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid A UK primary care study. *Neurology* 2011; 76: 740–746.
50. Department of Scientific Information ES& TRAS& RILLC. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Medications and Dental Procedures, <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures> (22AD, accessed 14 July 2023).
51. Napeñas JJ, Hong CHL, Brennan MT, et al. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *Journal of the American Dental Association* 2009; 140: 690–695.
52. Ma Valerin, Mt Brennan, JI Noll, et al. *RELATIONSHIP BETWEEN ASPIRIN USE AND POSTOPERATIVE BLEEDING FROM DENTAL EXTRACTIONS IN A HEALTHY POPULATION*. September 2006.
53. Brennan M.T., Valerin M.A., Noll J.L., et al. Aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions. *International and American Associations for Dental Research* 2008; 87: 740–744.
54. Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and Antiplatelet Therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 66: 2063–2066.
55. Girotra C, Padhye M, Mandlik G, et al. Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 1–8.
56. Pototski Mariele AJM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci* 2007; 49: 253–258.
57. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, et al. Novel anticoagulants: General overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis* 2016; 22: 23–32.
58. Rimsans J, Sylvester KW, Fanikos J. *TRANSITIONS IN CARE-PERIPROCEDURAL BRIDGING AND TRANSITIONS BETWEEN AGENTS*. 2018.
59. Steed MB, Swanson MT. Warfarin and Newer Agents: What the Oral Surgeon Needs to Know. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28: 515–521.

60. Ward BB, Smith MH. Dentoalveolar Procedures for the Anticoagulated Patient: Literature Recommendations Versus Current Practice. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65: 1454–1460.
61. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 823–833.
62. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1392–1403.
63. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Vascular Medicine Periprocedural Heparin Bridging in Patients Receiving Vitamin K Antagonists Systematic Review and Meta-Analysis of Bleeding and Thromboembolic Rates. *Circulation* 2012; 126: 1630–1639.
64. Bajkin B V., Bajkin IA, Petrovic BB. The effects of combined oral anticoagulant-aspirin therapy in patients undergoing tooth extractions: A prospective study. *Journal of the American Dental Association* 2012; 143: 771–776.
65. Martin Askey John, Cherry Clifford B. Dental Extraction During Dicumarol Therapy. 1956; 84: 16–17.
66. Ziffer AM SIBJBJBAR. Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *Medical Intelligence*; 256.
67. Abayon M, Kolokythas A, Siu H, et al. Dental management of patients on direct oral anticoagulants: Case series and literature review. *Quintessence International Abayon et al*; 47. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.3290/j.qi.a36325.
68. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Rass MA, et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J*; 203. Epub ahead of print 13 October 2007. DOI: 10.1038/bdj.2007.725.
69. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment. A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122: e146–e155.
70. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 491–500.
71. Ogle OE, Swantek J, Kamoh A. Hemostatic agents. *Dent Clin North Am* 2011; 55: 433–439.
72. Song JS, Lim KM, Kang S, et al. Procoagulant and prothrombotic effects of the herbal medicine, *Dipsacus asper* and its active ingredient, *dipsacus saponin C*, on human platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10: 895–906.
73. Soltani R, Haghighat A, Fanaei M, et al. Evaluation of the effect of green tea extract on the prevention of gingival bleeding after posterior mandibular teeth extraction: A randomized controlled trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2014; 2014: 0–4.
74. Diana-Ioana Pop, Șerban Țovaru. Oral Manifestations in Patients with Red Blood Series Pathology and Coagulation Disorders. Review of Literature. *Medical Connections* 2013; 8: 29–34.
75. Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ. Bleeding Disorders of Importance in Dental Care and Related Patient Management. *JCDA* 2007; 73: 77–83.
76. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1244–1253.
77. Loescher AR, Robinson PP. The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *British Journal of Oral & Maxillofacial surgery* 1998; 36: 327–332.
78. Finn MD, Schow SR, Schneiderman ED. Osseous of Four Regeneration in the Presence Common Hemostatic Agents. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 606–612.
79. Brückner Theresa, Schamel Martha, Kübler Alexander C., et al. Novel bone wax based on [poly](#) (ethylene glycol)-calcium phosphate cement mixtures. *Acta Biomater* 2016; 33: 252–263.
80. Reece T Brett, Maxey Thomas S, Kron Irving L. A prospectus on tissue adhesives. *The American Journal of Surgery* 2001; 182: 40–44.
81. ARTISS FIBRIN SEALANT-fibrinogen human, human thrombin solution Baxter Healthcare Corporation HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). (2011).