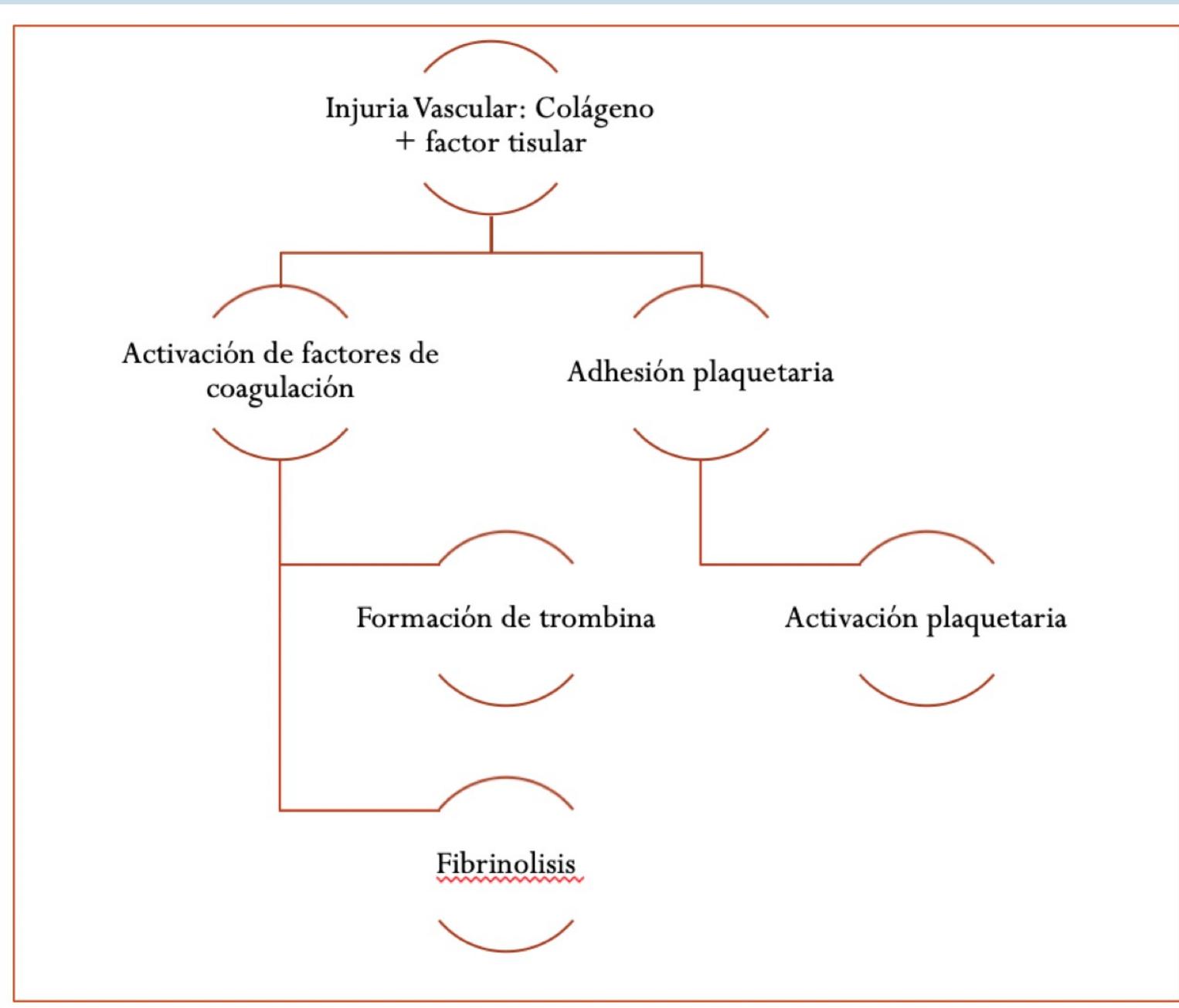


FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

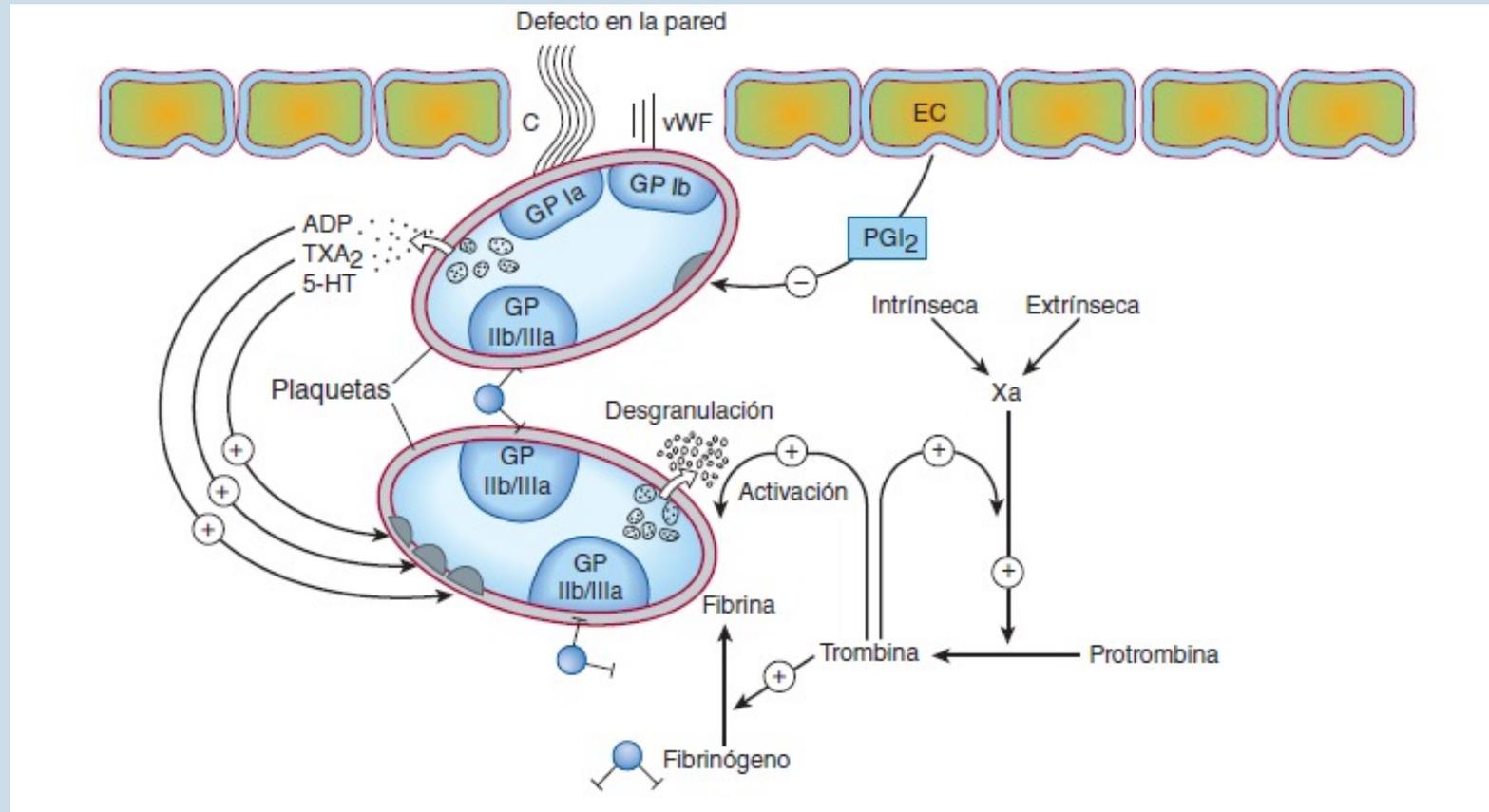


MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

- **HEMOSTASIA:** “Proceso dinámico que regula fluidez sanguínea, repara lesiones vasculares y limita la pérdida de sangre”.

MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

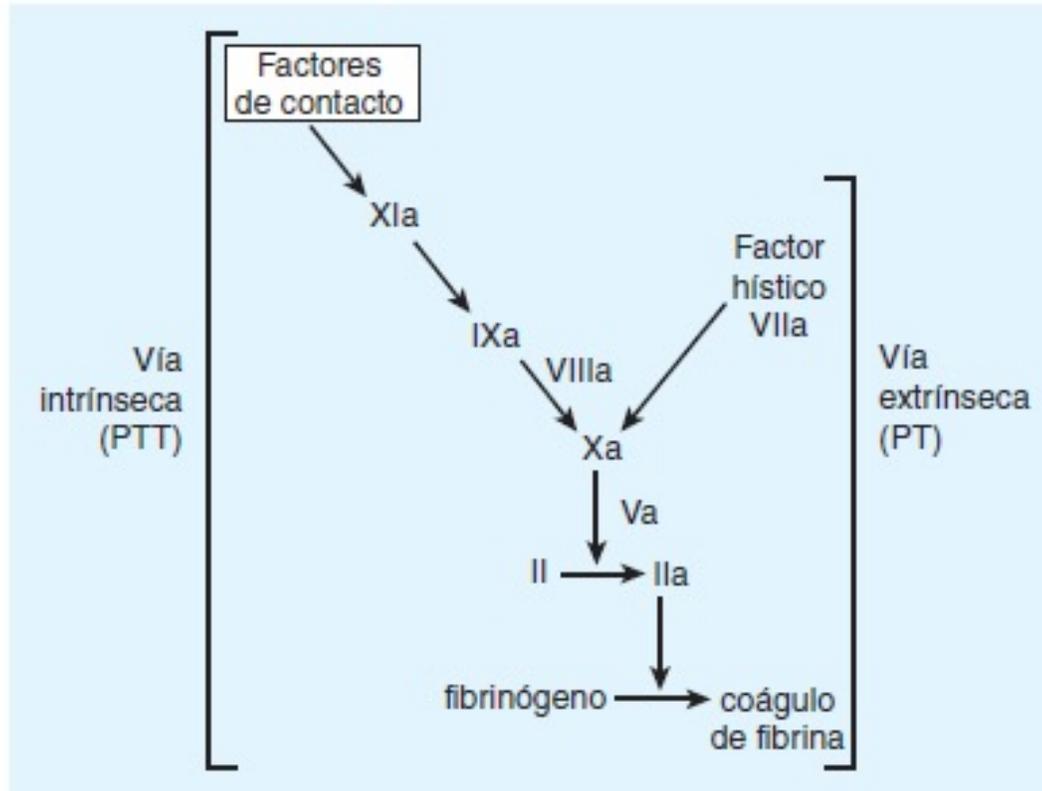
- **HEMOSTASIA:** “Proceso dinámico que regula fluidez sanguínea, repara lesiones vasculares y limita la pérdida de sangre”.



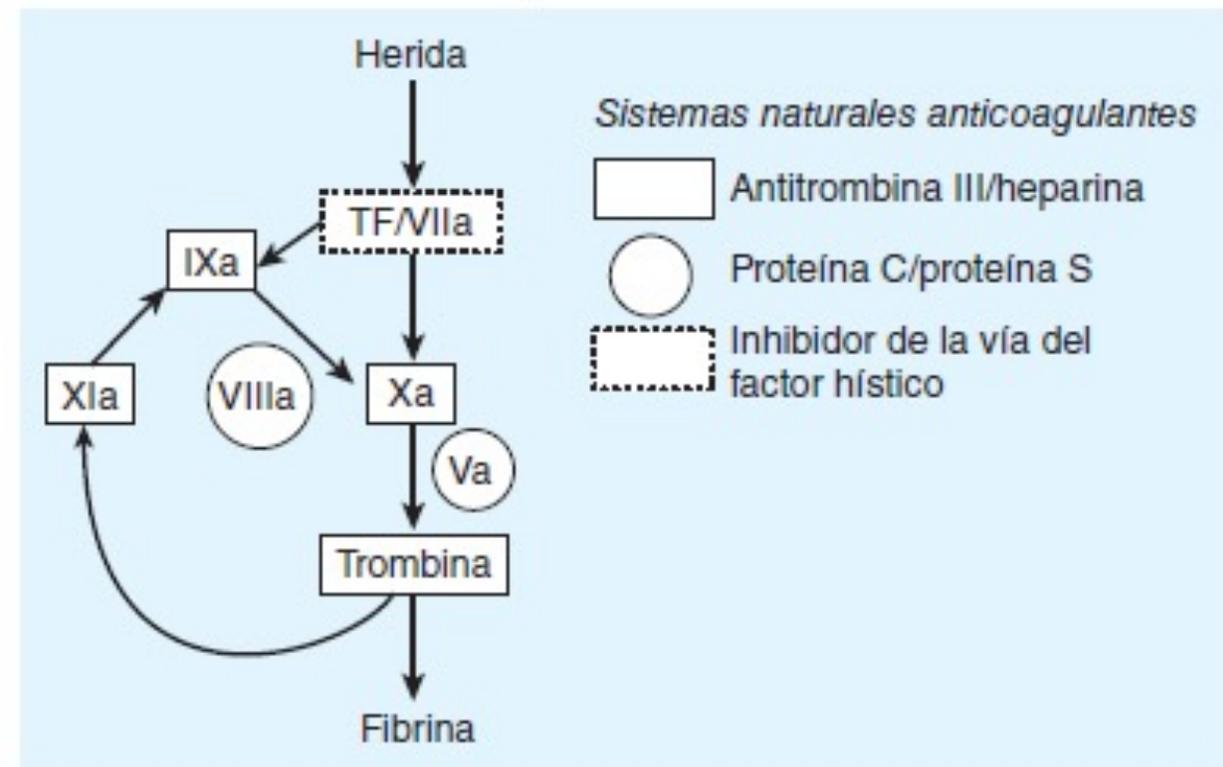
Hemostasia
primaria
Hemostasia
secundaria
Trombo blanco
Trombo rojo

MECANISMOS DE LA COAGULACIÓN

Coagulación en el laboratorio



Coagulación *in vivo*



MECANISMOS DE LA COAGULACIÓN

CUADRO 34-1 Factores de la coagulación sanguínea y fármacos que los afectan¹

Componente o factor	Sinónimo común	Blanco para la acción de:
I	Fibrinógeno	
II	Protrombina	Heparina (IIa); warfarina (síntesis)
III	Tromboplastina hística	
IV	Calcio	
V	Proacelerina	
VII	Proconvertina	Warfarina (síntesis)
VIII	Factor antihemofílico (AHF)	
IX	Factor de Christmas, componente tromboplastínico del plasma (PTC)	Warfarina (síntesis)
X	Factor de Stuart-Prower	Heparina (Xa); warfarina (síntesis)
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática (PTA)	
XII	Factor de Hageman	
XIII	Factor estabilizante de fibrina	
Proteínas C y S		Warfarina (síntesis)
Plasminógeno		Enzimas trombolíticas, ácido aminocaproico

¹Véanse la figura 34-2 y el texto para detalles adicionales.

MECANISMOS DE LA FIBRINOLISIS

Anticoagulantes naturales; Antitrombina (II, IX, X, XI, XII)
Proteínas C, S (V, VIII)

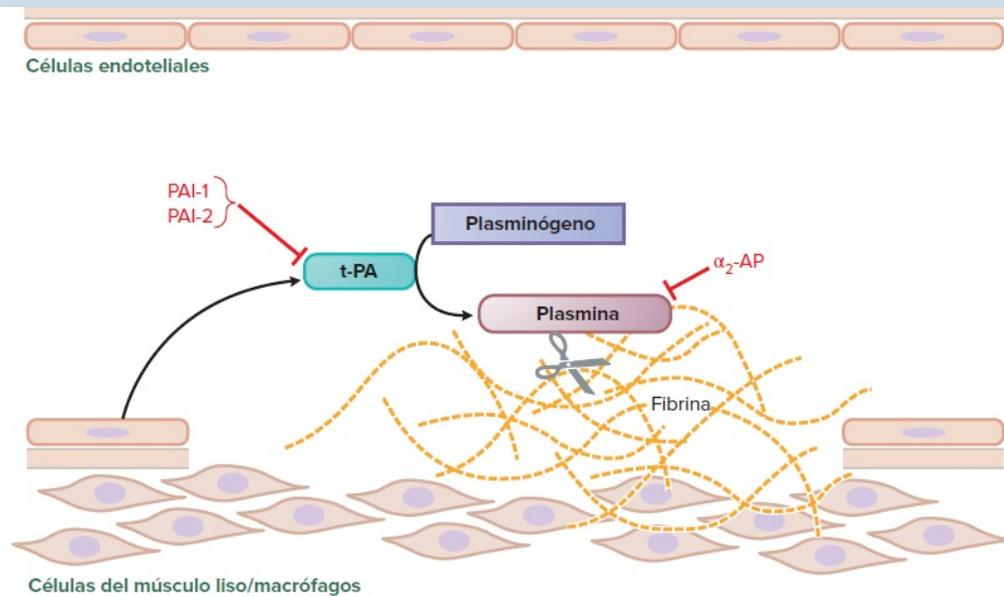
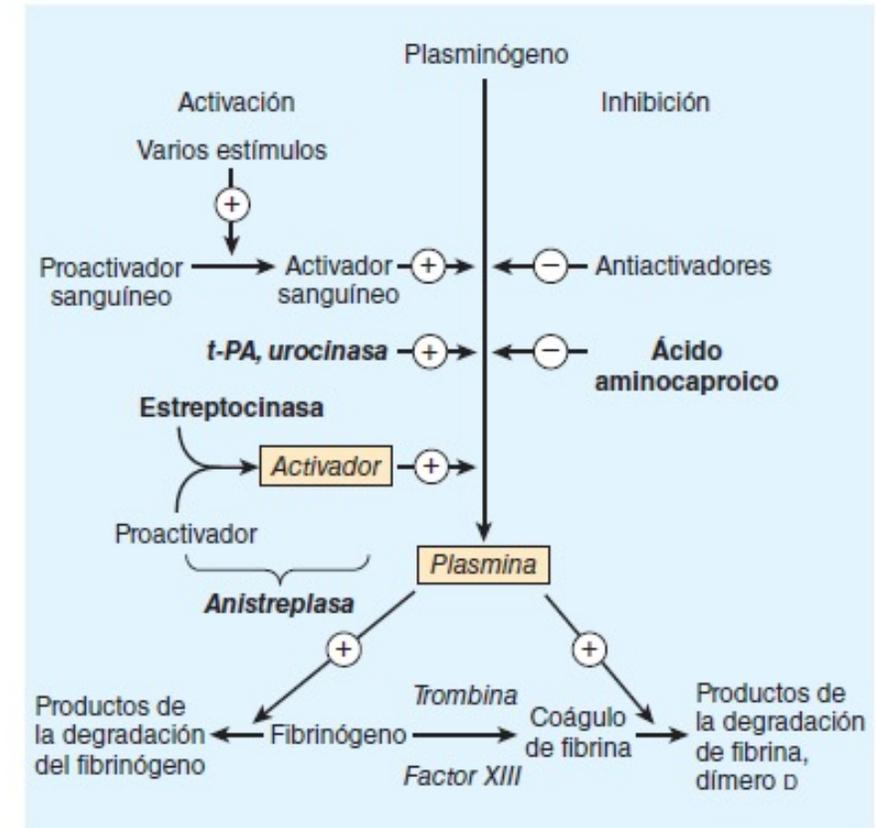
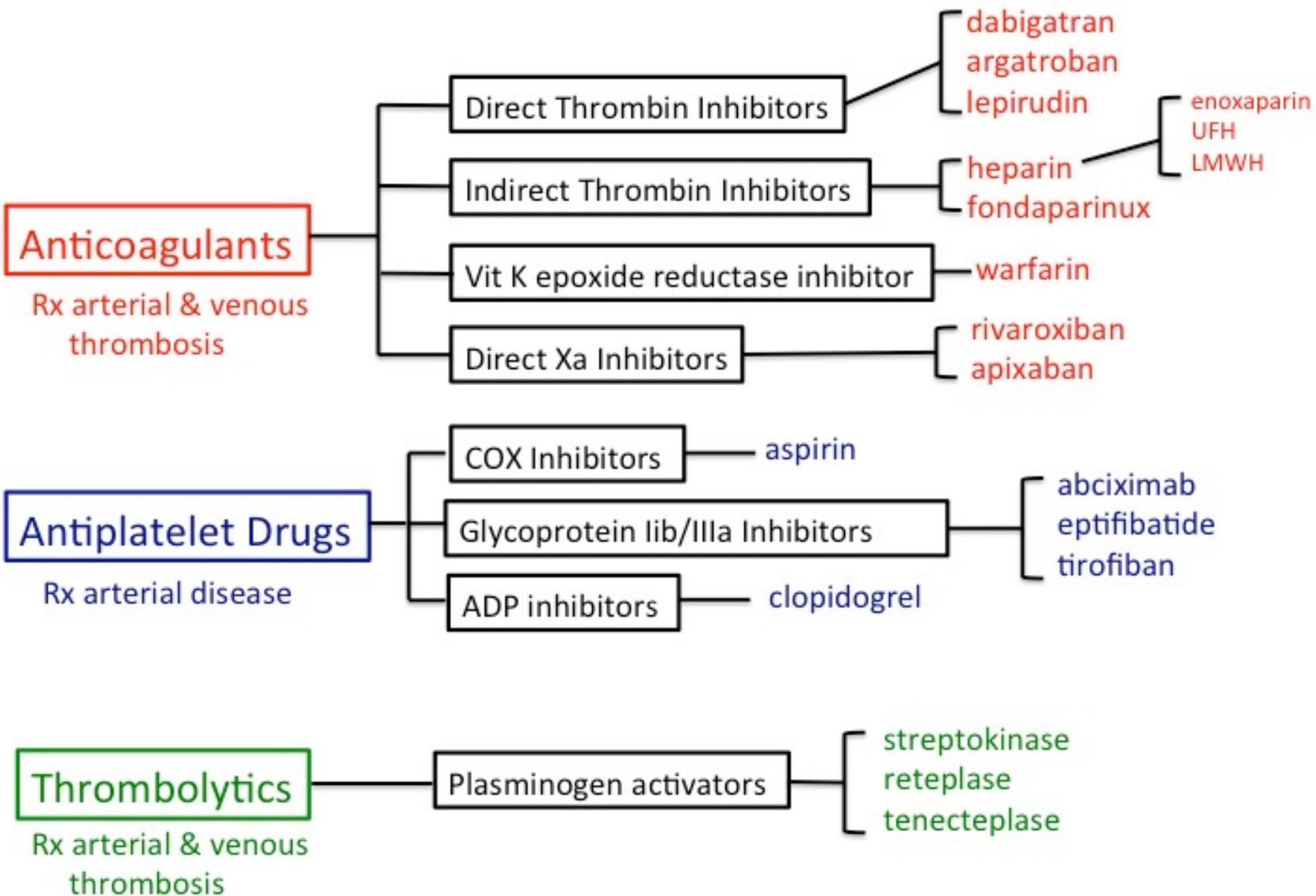


Figura 32-3 Fibrinólisis. Las células endoteliales secretan t-PA en los sitios de la lesión. El t-PA se une a la fibrina y convierte el plasminógeno en plasmina, que digiere la fibrina. PAI-1 y PAI-2 inactivan t-PA; α_2 -AP inactiva la plasmina.



Drugs Used to Treat Clotting Disorders

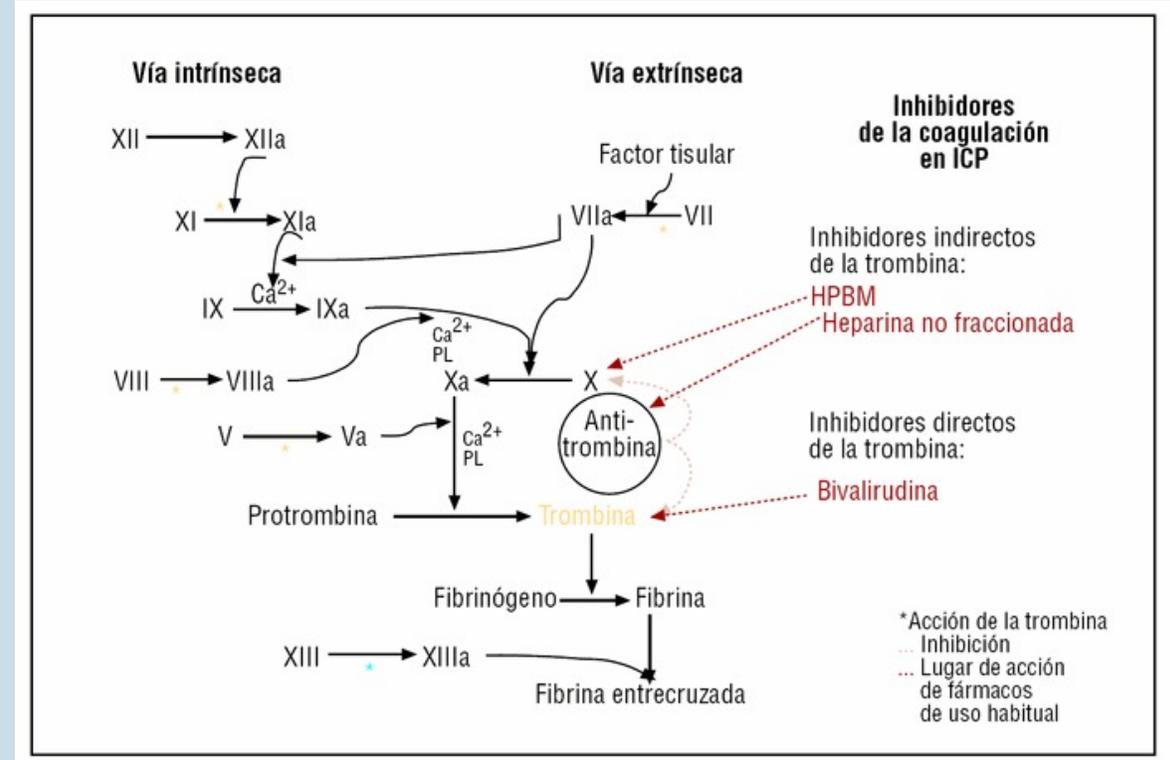


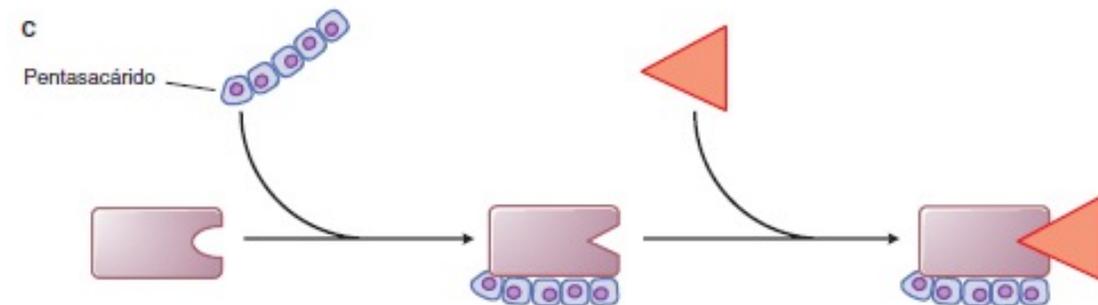
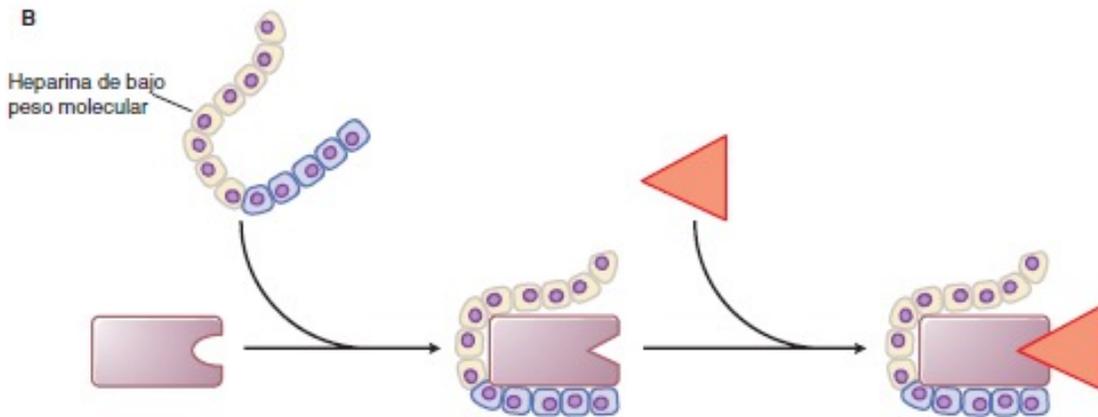
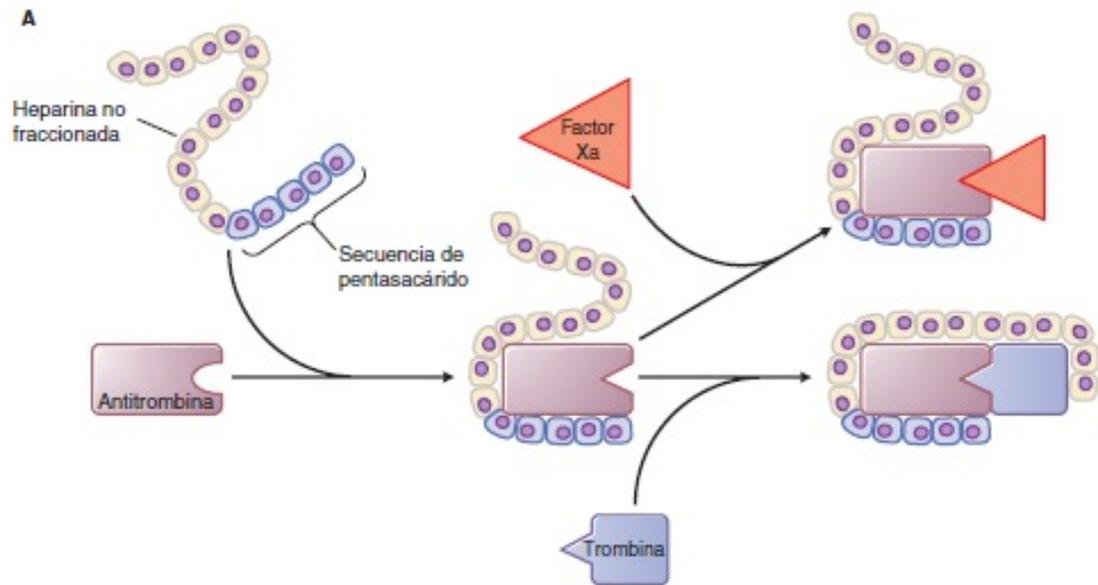
ANTICOAGULANTES INHIBIDORES INDIRECTOS DE LA TROMBINA

- **HEPARINA NO FRACCIONADA**
- **HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR**
- **FONDAPARINUX**

Grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta, con propiedades anticoagulantes.

**INTERACCIÓN CON ANTITROMBINA
ACELERANDO LA VELOCIDAD CON LA QUE
INHIBEN LAS PROTEASAS DE LA COAGULACIÓN
(IIa, IXa, Xa)**





HEPARINAS

HEPARINA NO FRACCIONADA..SÓDICA

Inhibe los factores de la coagulación de tipo proteasa IIa, IXa y Xa

Aceleran 1000 veces estas reacciones

Peso molecular de 5000 a 30000

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Enoxaparina, dalteparina, tinzaparina

Suprimen el factor Xa y menor efecto sobre trombina

FONDAPARINUX

inhibidor del factor Xa

HEPARINA NO FRACCIONADA

- **Farmacocinética:**

- *La heparina sódica no es efectiva por administración oral y debe administrarse por inyección intravenosa o inyección subcutánea profunda*
- La dosis de heparina sódica debe ajustarse de acuerdo con los resultados de la prueba de coagulación del paciente TTP
- La heparina es metabolizada por el hígado.

- **Indicaciones:**

- El agente de elección para la **terapia anticoagulante a corto plazo** que incluye:
 - profilaxis y tratamiento de la **trombosis venosa, embolia pulmonar**
 - **Fibrilación auricular con embolización.**
 - Diagnóstico y tratamiento de coagulopatías de consumo agudas y crónicas (coagulación intravascular diseminada).
 - Anticoagulación en **cirugía arterial y cardíaca.**
 - Profilaxis y tratamiento de la embolia arterial periférica.
 - Como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea, procedimientos de diálisis y en muestras de sangre con fines de laboratorio.

HEPARINA NO FRACCIONADA

- **Efectos Adversos:**

- **Hemorragia.**

- **Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)**: trombocitopenia transitoria en el 25% o más de los pacientes, y una trombocitopenia grave en el 5%. La TIH es una reacción grave mediada por anticuerpos resultante de la agregación plaquetaria.

- **Trombocitopenia inducida por heparina y trombosis (TTIH)**. trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa cerebral, isquemia de las extremidades, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis cutánea, gangrena de las extremidades que puede conducir a la amputación

- *Los recuentos plaquetarios deben realizarse con frecuencia en pacientes que reciben heparina.*

- **osteoporosis** y fracturas, Alopecia reversible, alergias

- **Contraindicaciones:**

- Pacientes con sangrado no controlado o trombocitopenia grave, ertensión grave, enfermedad hepática o renal avanzada.

- **categoría C del embarazo** y solo debe administrarse si "**estrictamente necesario**".

- **Antídoto:**

- ***Sulfato de protamina*** 1mg por cada 100 u de heparina

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

ENOXAPARINA

Farmacocinética:

Administración SC (no es efectivo por vía oral)

Alta biodisponibilidad (90-100%) cuando se administra s.c.

Vida media más larga que la heparina no fraccionada

Indicaciones:

para la ***profilaxis de la trombosis venosa profunda***, que puede conducir a embolia pulmonar, como en pacientes quirúrgicos

Profilaxis de complicaciones isquémicas de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, cuando se administra simultáneamente con aspirina.

Efectos secundarios:

Sangrado

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT) menos frecuente que con heparina no fraccuionada

HEPARINAS

FONDAPARINUX

- **Farmacocinética:**

- Administrado por inyección subcutánea una vez al día (15 horas de vida media).

- **Indicaciones:**

- **Profilaxis de la trombosis venosa profunda** que puede conducir a embolia pulmonar (por ejemplo, pacientes sometidos a fractura de cadera o cirugía de reemplazo de rodilla)
- **Tratamiento de trombosis venosa profunda aguda o embolia pulmonar aguda** cuando se administra con warfarina
- **Anticoagulación en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT)**
 - En pacientes con TIH, se suspende la heparina y se tratan con fondaparinux o un inhibidor directo de la trombina

ANTICOAGULANTES INHIBIDORES INDIRECTOS DE LA TROMBINA HEPARINA

Cuadro 30-1

Comparación de las características de la heparina, las heparinas de bajo peso molecular (LMWH) y el fondaparinux

CARACTERÍSTICAS	HEPARINA	LMWH	FONDAPARINUX
<i>Origen</i>	Biológico	Biológico	Sintético
<i>Peso molecular (Da)</i>	15 000	5 000	1 500
<i>Estructura en que actúa</i>	Factores Xa y IIa	Xa y IIa	Xa
<i>Biodisponibilidad (%)</i>	30	90	100
<i>Semivida (h)</i>	1	4	17
<i>Excreción renal</i>	No	Sí	Sí
<i>Efecto del antídoto</i>	Completo	Parcial	Ninguno
<i>Trombocitopenia</i>	<5%	<1%	<1%

ANTICOAGULANTES
INHIBIDORES ORALES
DEL FACTOR XA



Ribaroxabán; Apixabán



Vía oral, buena biodisponibilidad, semivida 10h,
aclaramiento renal (33%)



Profiláctico en cirugías de cadera y rodilla;
Fibrilación auricular



10 mg VO QD



Agente de reversión: Andexanet alfa

ANTICOAGULANTES INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA PARENTERALES

Lepirudina: obtenido de la saliva de las sanguijuelas,

Inactivan la trombina y trombina unida a trombos, eliminación renal no hay antídoto

Indicación: *Trombocitopenia inducida por heparina*

Bivalirudina:

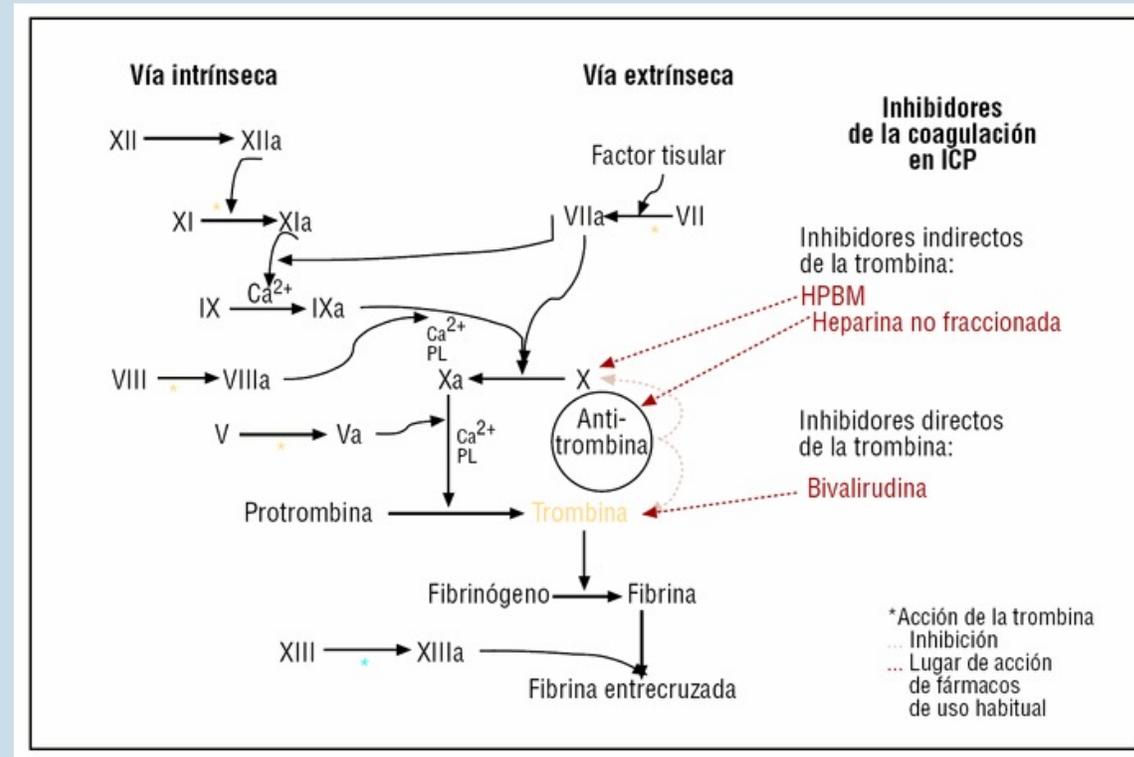
Semivida breve, eliminación renal (20%)

Inhíbe la activación plaquetaria

Indicación en angioplastia coronaria

Argatrobán:

Iguals indicaciones, precaución en enf hepáticas.



ANTICOAGULANTES INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA ORALES

Dabigatrán: (PRADAXA)

Etexilato de dabigatrán

Profármaco.....dabigatrán

Biodisponibilidad 3 al 7%

Se necesitan 2 h para alcanzar el efecto deseado

Semivida 12 a 17 horas

Interacciones: ketoconazol, amiodarona, quinidina, clopidrogel

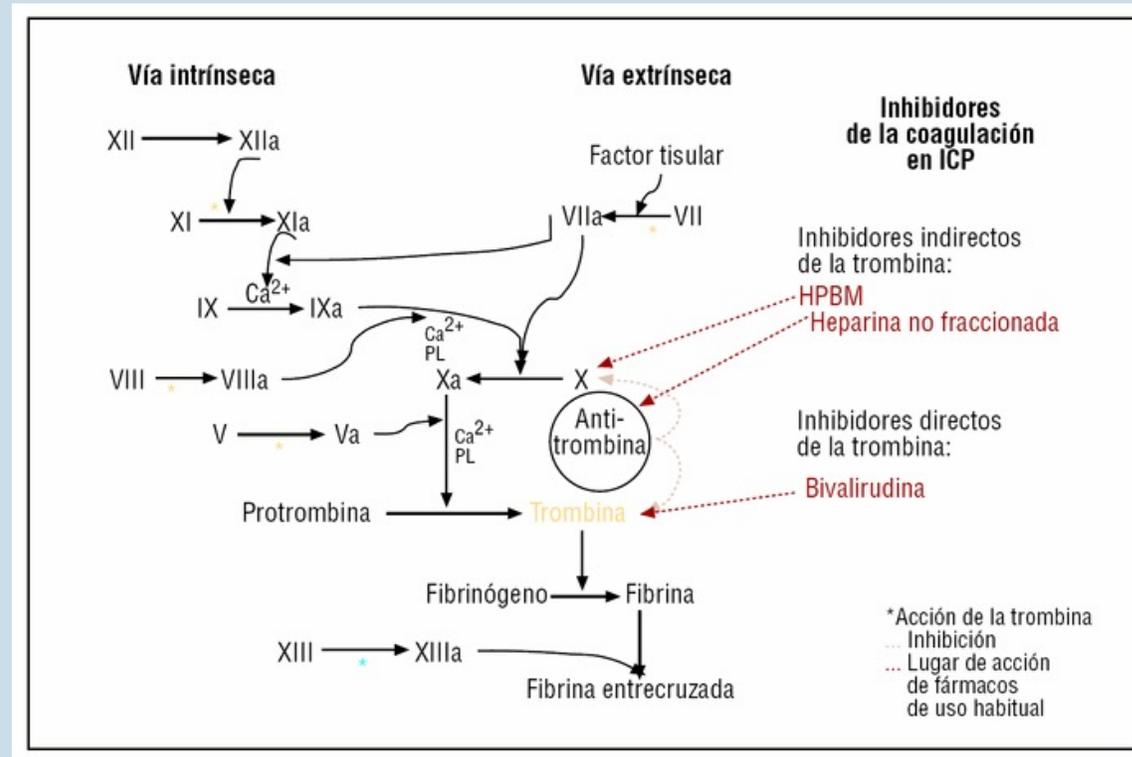
Ajustar la dosis en Ins Renal.

Indicaciones:

prevención de TEP en cirugías de cadera y rodilla y FA

Dosis: 75 a 150 mg c/12h

Agente de reversión: Idarucizumab

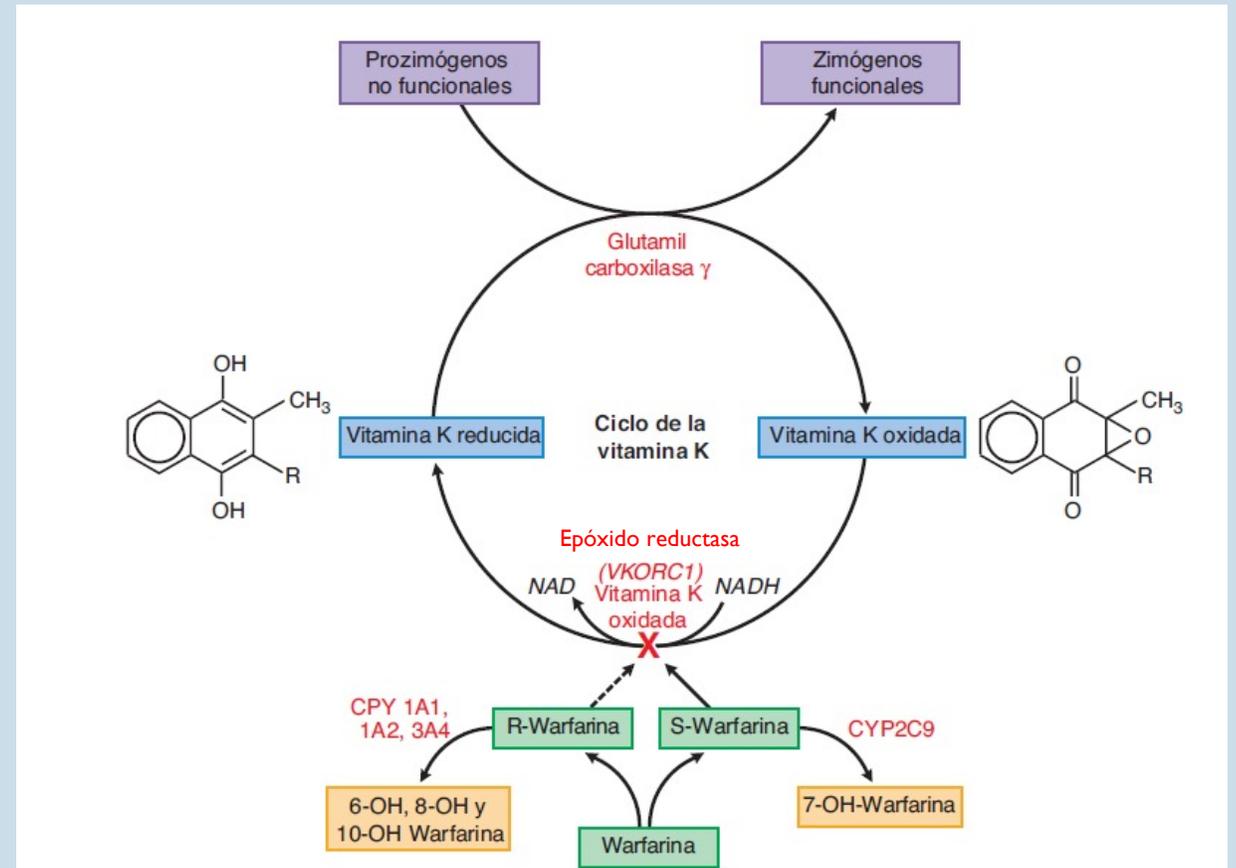


ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS WARFARINA

Cumarinas: dicumarol, **warfarina** y fendidiona.

Winsconsin **A**lumni **R**esearch **F**oundation

- 1950.....fármaco antitrombótico para uso en seres humanos
- Mecanismo de acción:
 - Antagonistas de la Vit K y factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas anticoagulantes C, S
 - Evitan la carboxilación de estos factores



ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS WARFARINA

- **Farmacocinética:**
 - **100% de biodisponibilidad**
 - El 99% se une a la albúmina plasmática, vida media de 36 horas.
 - Hay un **retraso de 8-12 horas en la acción de la warfarina** debido al tiempo que tardan en degradarse los factores de coagulación dentro de la circulación.
 - **La warfarina es un compuesto racémico que sufre metabolismo hepático por múltiples isoenzimas P-450.**
- **Interacciones farmacológicas importantes:**
 - Inducción enzimática, la inhibición de enzimas o la reducción de la unión a proteínas plasmáticas.
 - Fluconazol, amiodarona, sulfametoxazol/TMP, metronidazol, cimetidina, rifampicina

ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS WARFARINA

- **Indicaciones:**

- Profilaxis y/o tratamiento de la **trombosis venosa** y **embolia pulmonar** extendida
- Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con **la fibrilación auricular y/o el reemplazo valvular cardíaco**

- **Contraindicaciones:**

- **Embarazo Categoría X.**: aborto espontáneo, mortalidad neonatal defectos de nacimiento o sangrado en un bebé por nacer.
- La warfarina puede atravesar la placenta y causar trastornos hemorrágicos en el feto.
- La warfarina también tiene **efectos teratogénicos**, lo que resulta en defectos de nacimiento

ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS WARFARINA



EFFECTOS ADVERSOS

Hemorragia

Cruza la
placenta.....trastornos
hemorrágicos en el feto

Formación anormal de los huesos
Necrosis cutánea en extremidades,
mamas, tej. graso.....Proteína C



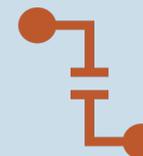
Dosis:

Inicio 5 a 10 mg

Mantenimiento 5 a 7 mg/d.....TP
actividad disminuida en el 25% de
lo normal

INR (International Normalized
Ratio)....proporción TP pcte/TP
laboratorio normal

INR recomendado es de 2 –
3.....en algunos casos 2.5 a 3.5



Reversión del efecto

Interrupción del fármaco

Administración de V K
(fitonadiona)

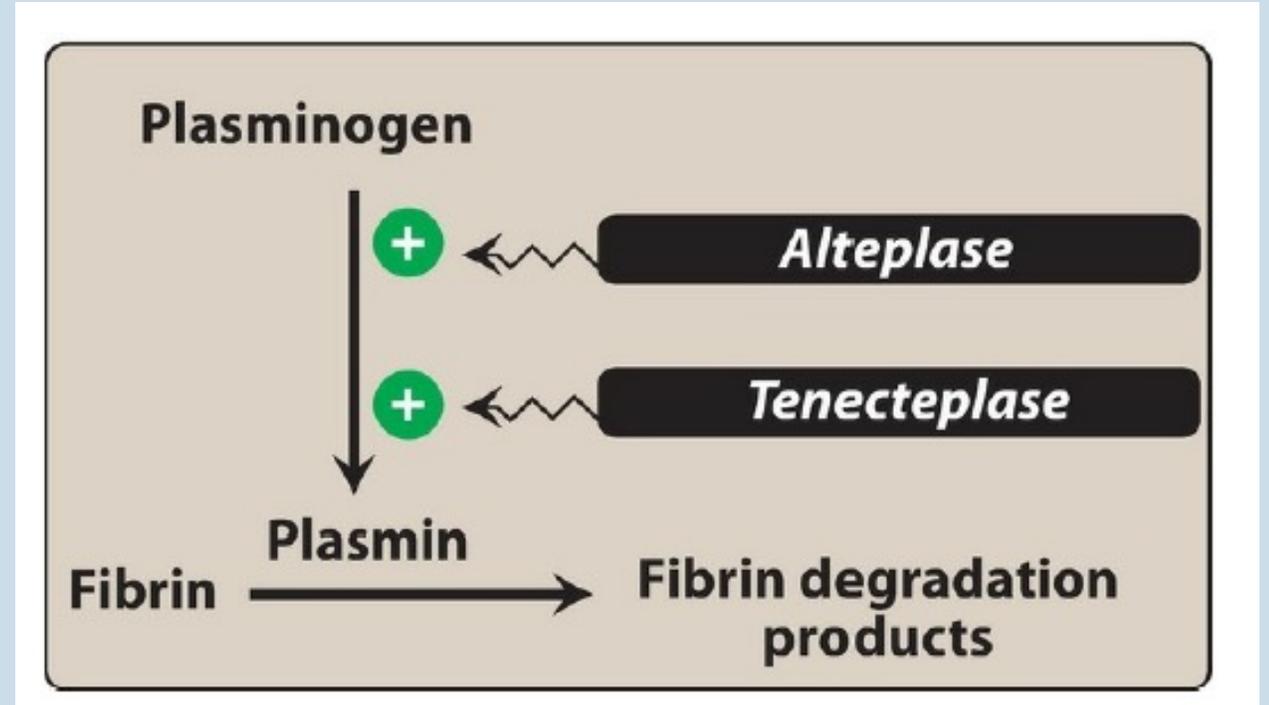
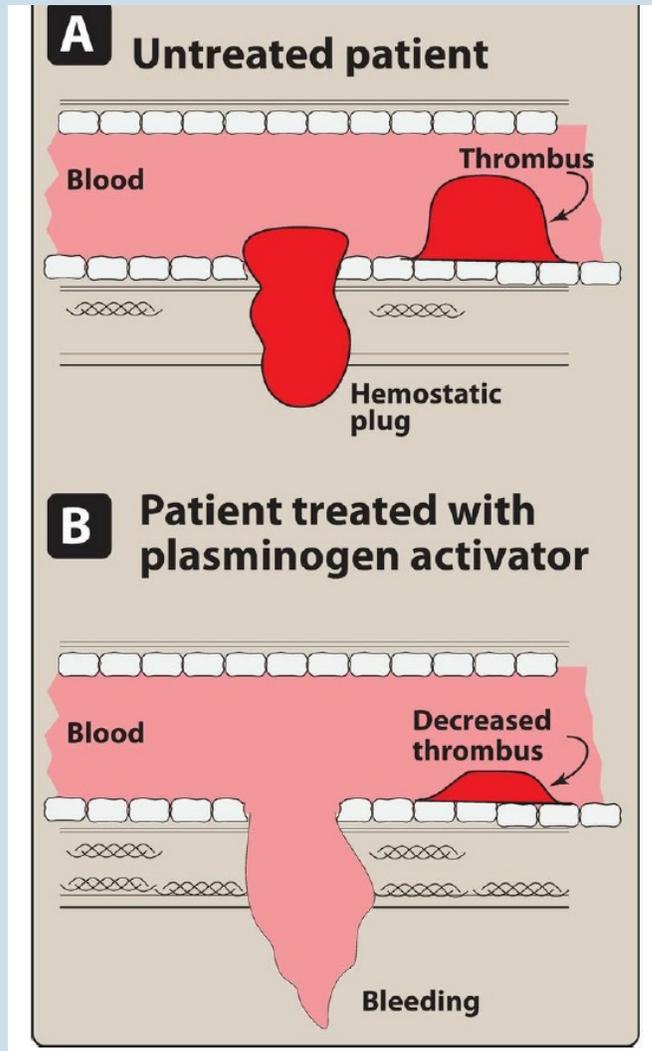
PFC, Concentrados de complejo
de protrombina y factor
recombinante VIIa

ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS WARFARINA

CUADRO 34-2 Farmacocinética y farmacodinámica e interacciones corporales de los anticoagulantes orales

Aumento del tiempo de protrombina		Disminución del tiempo de protrombina	
<i>Farmacocinética</i>	<i>Farmacodinámica</i>	<i>Farmacocinética</i>	<i>Farmacodinámica</i>
Amiodarona	Fármacos	Barbitúricos	Fármacos
Cimetidina	Ácido acetilsalicílico (dosis altas)	Colestiramina	Diuréticos
Disulfiram	Cefalosporinas de tercera generación	Rifampicina	Vitamina K
Metronidazol ¹	Heparina		Factores corporales
Fluconazol ¹	Factores corporales		Resistencia hereditaria
Fenilbutazona ¹	Hepatopatía		Hipotiroidismo
Sulfipirazona ¹	Hipertiroidismo		
Trimetoprim-sulfametoxazol			

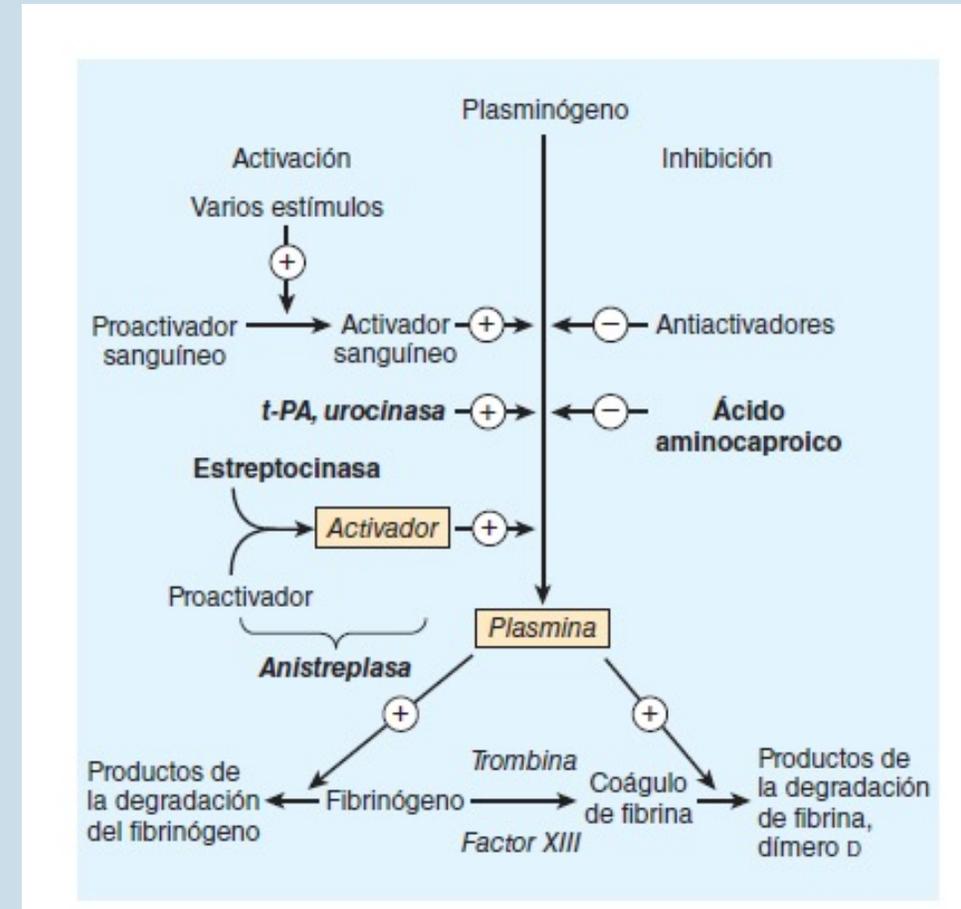
FIBRINOLÍTICOS



INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
TEP MASIVO
ACV

FIBRINOLÍTICOS

- **Estreptoquinasa**
- Fibrinolítico de la Generación
- **Mecanismo de Acción:**
 - *La estreptoquinasa es una proteína sintetizada por estreptococos que se combina con plasminógeno (tanto unidas a coágulos como formas circulantes) y aumenta su conversión a plasmina activa*
 - **Es menos selectiva contra los coágulos en comparación con dosis más bajas de tPA, lo que aumenta el riesgo relativo de sangrado sistémico con estreptoquinasa vs tPA.**
- **Indicaciones:**
 - **Los trombolíticos siguen siendo muy importantes para el tratamiento de la oclusión coronaria en situaciones en las que la caterización coronaria no está disponible**
 - IAM: estreptoquinasa 250000U seguido de 100000U/h durante 24 a 72H
 - Embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica
 - Trombosis venosa profunda grave, tromboflebitis ascendente



FIBRINOLÍTICOS

Alteplasa (forma recombinante de t-PA)

• Mecanismo de Acción:

- t-PA **se une selectivamente a la fibrina en un trombo y convierte el plasminógeno atrapado en plasmina.....dosis**

• Indicaciones:

- El manejo del **infarto agudo de miocardio (IAMCEST)** en adultos para la mejora de la función ventricular después del infarto agudo de miocardio
 - **Los fibrinolíticos NO están indicados para la isquemia miocárdica sin elevación del ST (IAMSEST) ASA**
 - Manejo de la **embolia pulmonar** masiva aguda
- Manejo del **accidente cerebrovascular isquémico agudo**

• Contraindicaciones:

- recuento bajo de plaquetas
- antecedentes recientes de sangrado intracraneal
- antecedentes recientes de trauma o cirugía

• Farmacocinética:

- Normalmente se administra en bolo, seguido de dos infusiones consecutivas de 30 y 60 minutos

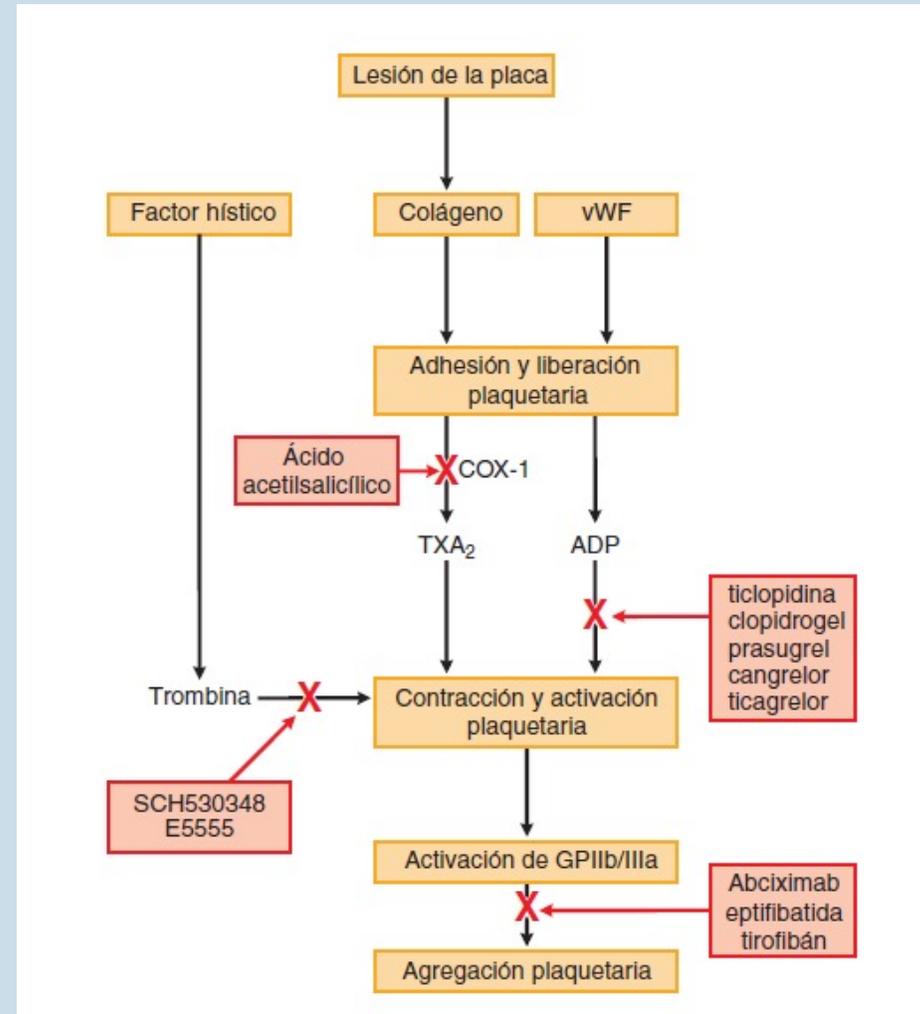
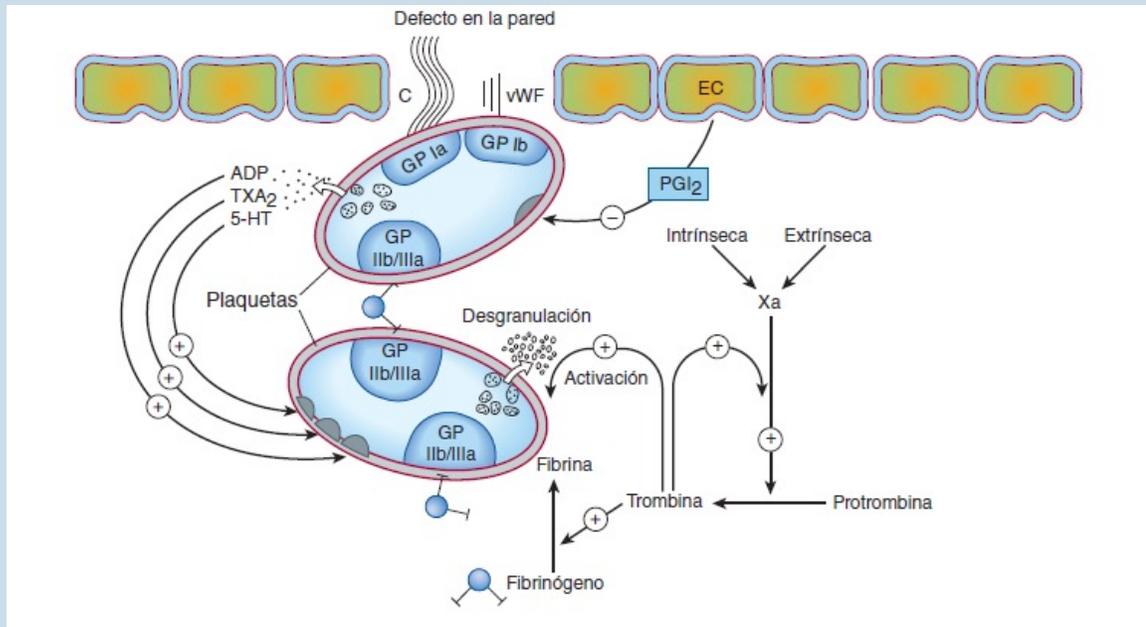
• Efectos secundarios:

- **Sangrado**

Otros: Reteplasa, tenecteplasa

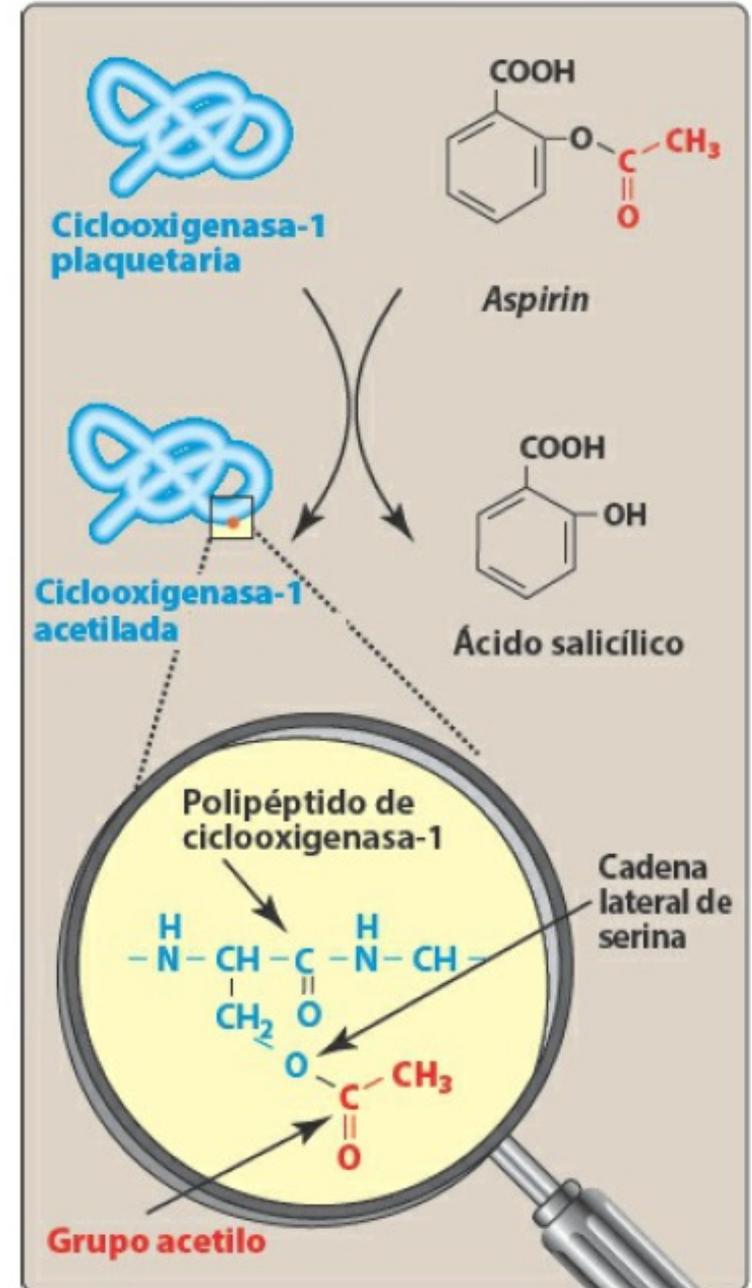


FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS



ASPIRINA

- **ASA (Ac Acetilsalicílico)**
- **Mecanismo de acción**
- La aspirina (ácido acetilsalicílico) **acetila un residuo de serina en los sitios activos tanto para COX-I como para COX-2, lo que inhibe irreversiblemente estas enzimas **dependiente de la dosis****
- **Dosis bajas** de aspirina inhiben selectivamente la **COX I**. medicamento antiplaquetario selectivo
- Inhibe la síntesis de tromboxano A2 por acetilación de COX
- Interfieren con la agregación plaquetaria
- Prolongan el tiempo de hemorragia
- El efecto dutran toda la vida de la plaqueta (7 a 10 días)
- **A dosis más altas**, la aspirina inhibe ambas isoformas de **COX** efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios



ASPIRINA

- **Farmacocinética:**

- La aspirina se hidroliza rápidamente principalmente en el hígado a ácido salicílico, que se conjuga con glicina y ácido glucurónico y se excreta principalmente en la orina.
- La semivida plasmática de la aspirina es de aproximadamente 15 minutos; la del salicilato se alarga a medida que aumenta la dosis:
 - Las dosis de 300 a 650 mg tienen una vida media de 3,1 a 3,2 horas
 - Las dosis de 1 gramo tienen una vida media de 5 horas y con 2 gramos se aumenta a unas 9 horas
- Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón.

- **Indicaciones:**

- **Antiinflamatorio, Analgesia., Antipirético.**
- **Efectos antiplaquetarios.** Las dosis bajas únicas de aspirina (81 mg diarios) producen un tiempo de sangrado ligeramente prolongado,
- **Profilaxis del IM:** La aspirina está indicada para reducir el riesgo de muerte y/o infarto de miocardio no mortal en pacientes con un infarto previo o angina de pecho inestable.
- **Ataques isquémicos transitorios:** La aspirina está indicada para reducir el riesgo de ataques isquémicos transitorios (AIT) recurrentes o accidentes cerebrovasculares en hombres que tienen isquemia cerebral transitoria debido a los émbolos de fibrina.

ASPIRINA

- **Efectos secundarios:**

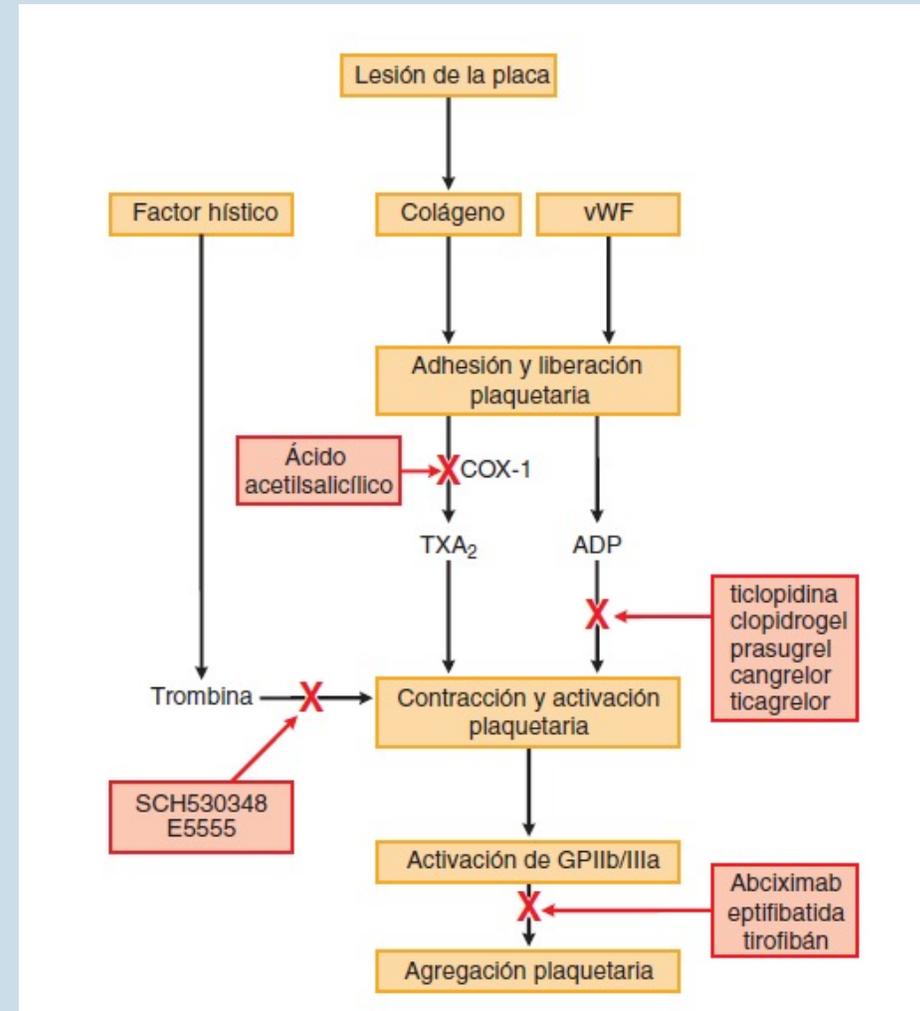
- La aspirina puede desencadenar **síntomas asmáticos** en algunos pacientes
- Otros efectos secundarios esperados dependen de la dosis
 - Con dosis terapéuticas:: **malestar gástrico, úlceras gástricas y duodenales** son los efectos secundarios más comunes
 - Con dosis más altas:: "**salicilismo**" puede ocurrir - vómitos, tinnitus, disminución de la audición, vértigo (reversible)
 - Con dosis muy grandes;; Hiperpnea , **alcalosis respiratoria hipertermia grave**
 - A **dosis** progresivamente más altas y **potencialmente mortales** (300 a 500 mg/kg) (o 20-35 comprimidos de 325 mg de concentración completa): **Pueden ocurrir convulsiones, coma, edema pulmonar y colapso cardiovascular**

- **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los AINE o antecedentes de trastornos hemorrágicos,
- No se recomienda durante el embarazo, pero puede ser valioso en el tratamiento de la preeclampsia-eclampsia.
- **Los niños y adolescentes no deben usar este medicamento para los síntomas de varicela o gripe** antes de que se consulte a un médico sobre el **síndrome de Reye**,

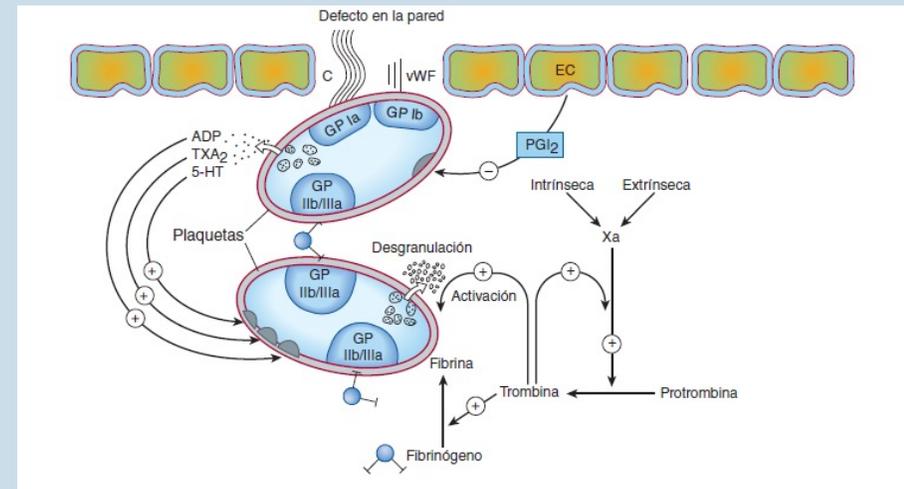
FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

- **TICLOPIDINA, CLOPIDOGREL, PRASUGREL**
- Inhibición de la vía del ADP plaquetario al antagonizar el receptor en la plaquetas de forma irreversible
- Inhiben la agregación plaquetaria
- **Ticlopidina:**
- Náusea, dispepsia, diarrea, leucopenia (1%), púrpura trombocitopénica trombótica
- Dosis 250 mg c/12h...de segunda elección
- **Clopidogrel**
- Profármaco, metabolismo por CP450
Dosis 300 mg/d.....75 mg +ASA
- Menos efectos adversos que ticlopidina
- **Prasugrel**
- Dosis 60 mg.....10 mg/d + ASA
- Resistencia farmacológica al ASA y clopidogrel



FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES PLAQUETARIOS DE LA GLUCOPROTEÍNA IIB /IIIB
- Receptor de fibrinógeno y fribronectina, y FVW
- Inhiben la agregación plaquetaria
- Fármacos de administración IV



Cuadro 30-4

Características de los antagonistas de GPIIb/IIIa

CARACTERÍSTICAS	ABCIXIMAB	EPTIFIBATIDA	TIROFIBAN
<i>Descripción</i>	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal murino humanizado	Heptapéptido cíclico que contiene KGD	RGD mimético no peptídico
<i>Especificidad por GPIIb/IIIa</i>	No	Sí	Sí
<i>Semivida plasmática</i>	Breve (minutos)	Larga (2.5 h)	Larga (2.0 h)
<i>Semivida de unión a plaquetas</i>	Larga (días)	Breve (segundos)	Breve (segundos)
<i>Eliminación renal</i>	No	Sí	Sí

KGD, lisina-glicina-aspartato; RGD, arginina-glicina-aspartato.

FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

- OTROS ANTIPLAQUETARIOS (vasodilatadores)
- **Dipiridamol**
- Vasodilatador
- Incrementa la concentración de AMPc
- Inhibición de la captación de adenosina y actividad de la fosfodiesterasa de GMPc
- Efecto en combinación con ASA o warfarina
- **Cilostazol**
- vasodilatador

FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS HEMORRAGICOS

- Vit K....
- II, VII, IX, X
- Sustancia liposoluble que se encuentra en vegetales KI (fitonadiona)
- Sintetizada por bacterias Intestinales y se halla en tejidos humanos (menaquinona)
- Requieren sales biliares para su absorción
- KI disponible por vía oral y parenteral,
- El efecto a las 6 horasmax a las 24h
- La inyección IV lenta, la inyección rápida.....dolor torácico, disnea, muerte
- Actualmente VKI para prevenir la enfermedad hemorrágica del RN

CUADRO 34-3 Productos terapéuticos para el tratamiento de los trastornos de la coagulación

Factor	Estado deficiente	Concentraciones hemostáticas	Semivida del factor administrado	Fuente de reposición
I	Hipofibrinogenemia	1 g/100 ml	Cuatro días	Crioprecipitados FFP
II	Deficiencia de protrombina	30-40%	Tres días	Concentrados del complejo de protrombina (concentrados del factor IX de pureza intermedia)
V	Deficiencia del factor V	20%	Un día	FFP
VII	Deficiencia del factor VII	30%	4-6 h	FFP Concentrados del complejo de protrombina (concentrados del factor IX de pureza intermedia) Factor VIIa recombinante
VIII	Hemofilia A	30-50% 100% para hemorragia mayor o traumatismo	12 h	Productos del factor VIII recombinante Concentrados de alta pureza derivados del plasma Crioprecipitados ¹ Algunos pacientes con deficiencia leve responden a DDAVP
IX	Hemofilia B Enfermedad de Christmas	30-50% 100% para hemorragia o traumatismo mayores	24 h	Productos del factor IX recombinantes Concentrados de alta pureza derivados del plasma
X	Defecto del factor de Stuart-Prower	25%	36 h	FFP Concentrados del complejo de protrombina
XI	Hemofilia C	30-50%	Tres días	FFP
XII	Defecto del factor de Hageman	No se requiere		No se requiere tratamiento
von Willebrand	Enfermedad de von Willebrand	30%	Casi 10 h	Concentrados de pureza intermedia del factor VIII que contienen factor de von Willebrand. Algunos pacientes responden a DDAVP Crioprecipitados ¹
XIII	Deficiencia del factor XIII	5%	Seis días	FFP Crioprecipitados

FFP, plasma fresco congelado; DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS HEMORRÁGICOS INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS

- **Ac. Aminocapróico:**
- Inhibidor sintético de la fibrinólisis
- Anula la activación del plasminógeno
- Buena absorción oral y eliminación renal
- Dosis 6g c/6h
- **Ac Tranexámico**
- Análogo del Ac aminocapróico
- Dosis 15 mg/kg....30 mg /kg c/6h
- Utilidad clínica: tratamiento de la hemofilia, hemorragias GI, Postquirúrgica, etc
- Efectos adversos. Trombosis intravascular, hipotensión, miopatía, diarrea, obstrucción nasal.