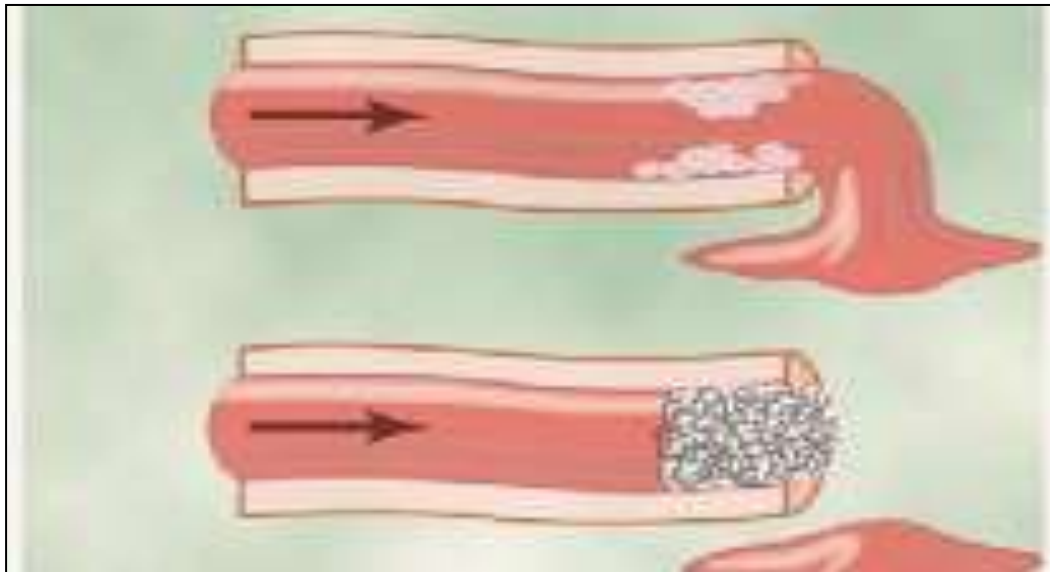


# Medicamentos que modifican la coagulación y la agregación de las plaquetas.



# SUMARIO

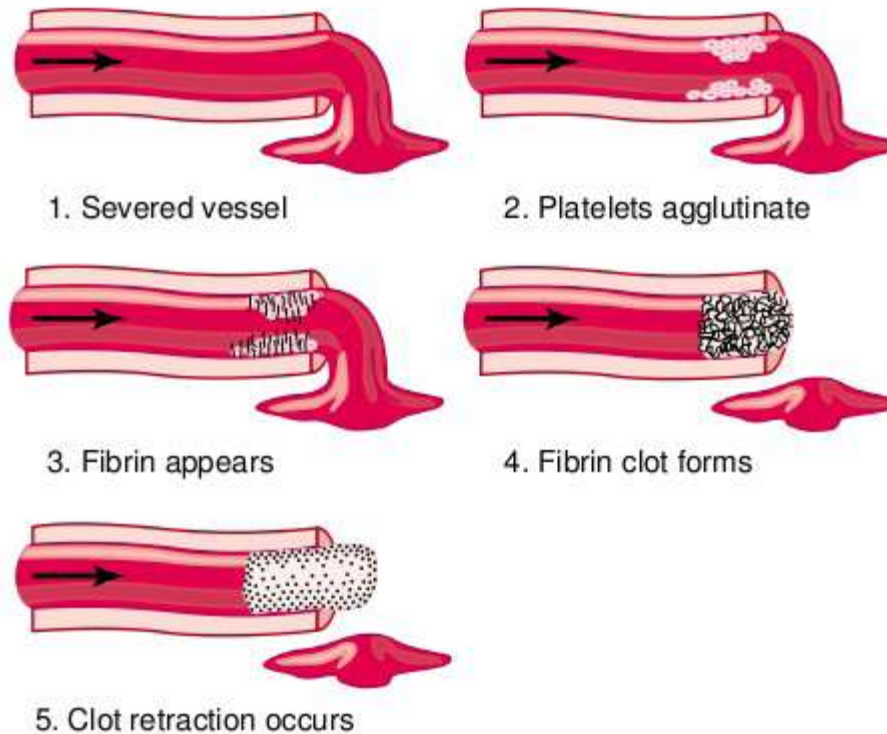
- Aspectos básicos de la Trombogénesis.  
Hemostasia primaria y secundaria.
- Fármacos Anticoagulantes
- Agentes Procoagulantes
- Fármacos que afectan el procesos fibrinolítico
- Fármacos que inhiben la función plaquetaria

# Objetivo

Caracterizar los medicamentos que modifican la coagulación y la agregación de las plaquetas sobre la base de:

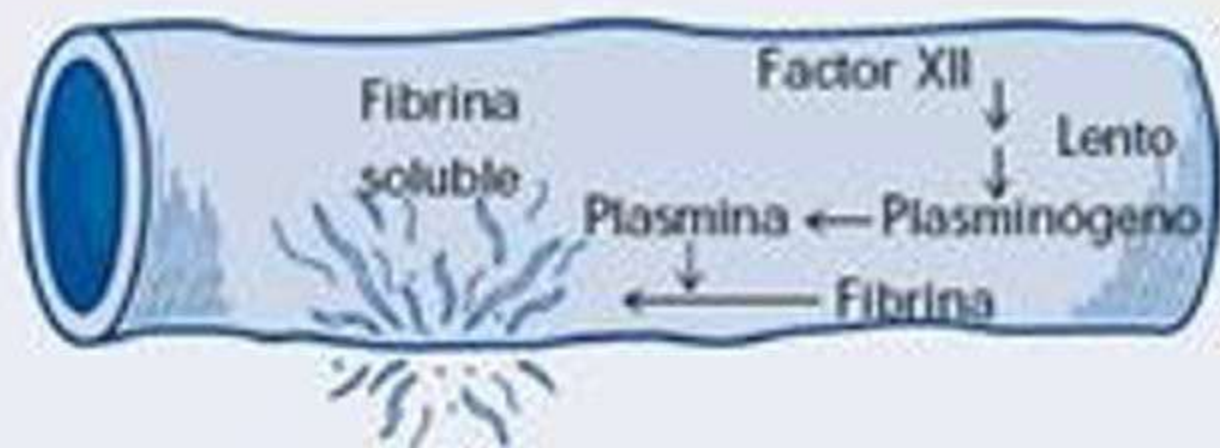
- 1. mecanismo de acción**
- 2. farmacocinética**
- 3. reacciones adversas**
- 4. interacciones**
- 5. indicaciones**

# PROCESO DE COAGULACIÓN



**Figure 36-1**

Clotting process in a traumatized blood vessel. (Modified from Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Courtesy of Charles C Thomas, Publisher, Ltd., Springfield, IL.)



# HEMOSTASIA

PREVENCIÓN DE LA PÉRDIDA DE SANGRE.

Cuando un vaso es desgarrado:

- Espasmo vascular
- Coagulación sanguínea
- Crecimiento de tejido fibroso

Existen 30 sustancias que afectan la  
coagulación sanguínea :

PROCOAGULANTES y ANTICOAGULANTES

# ETAPAS

Formación Activador de Protrombina

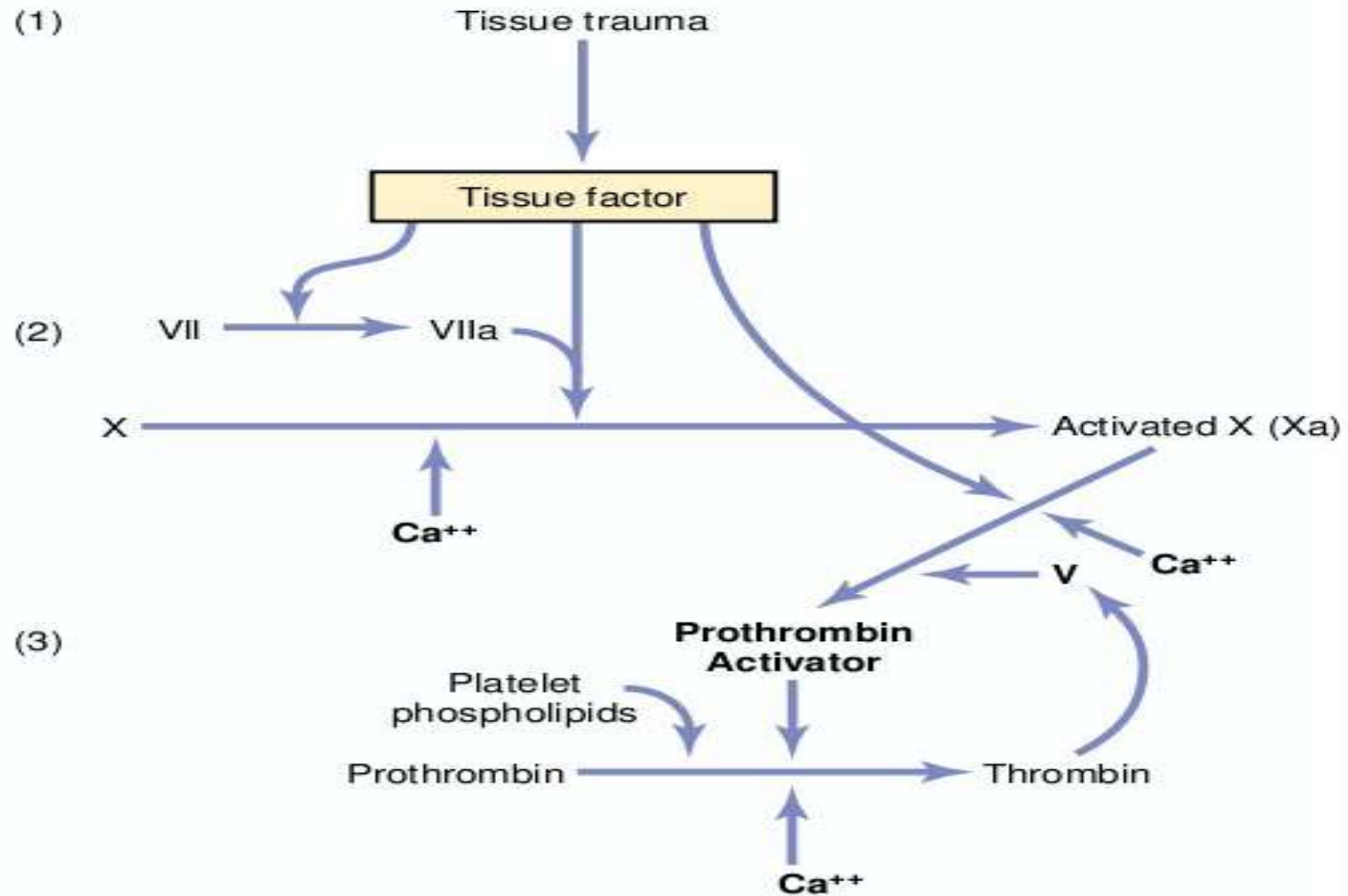
Protrombina \_\_\_\_\_ Trombina



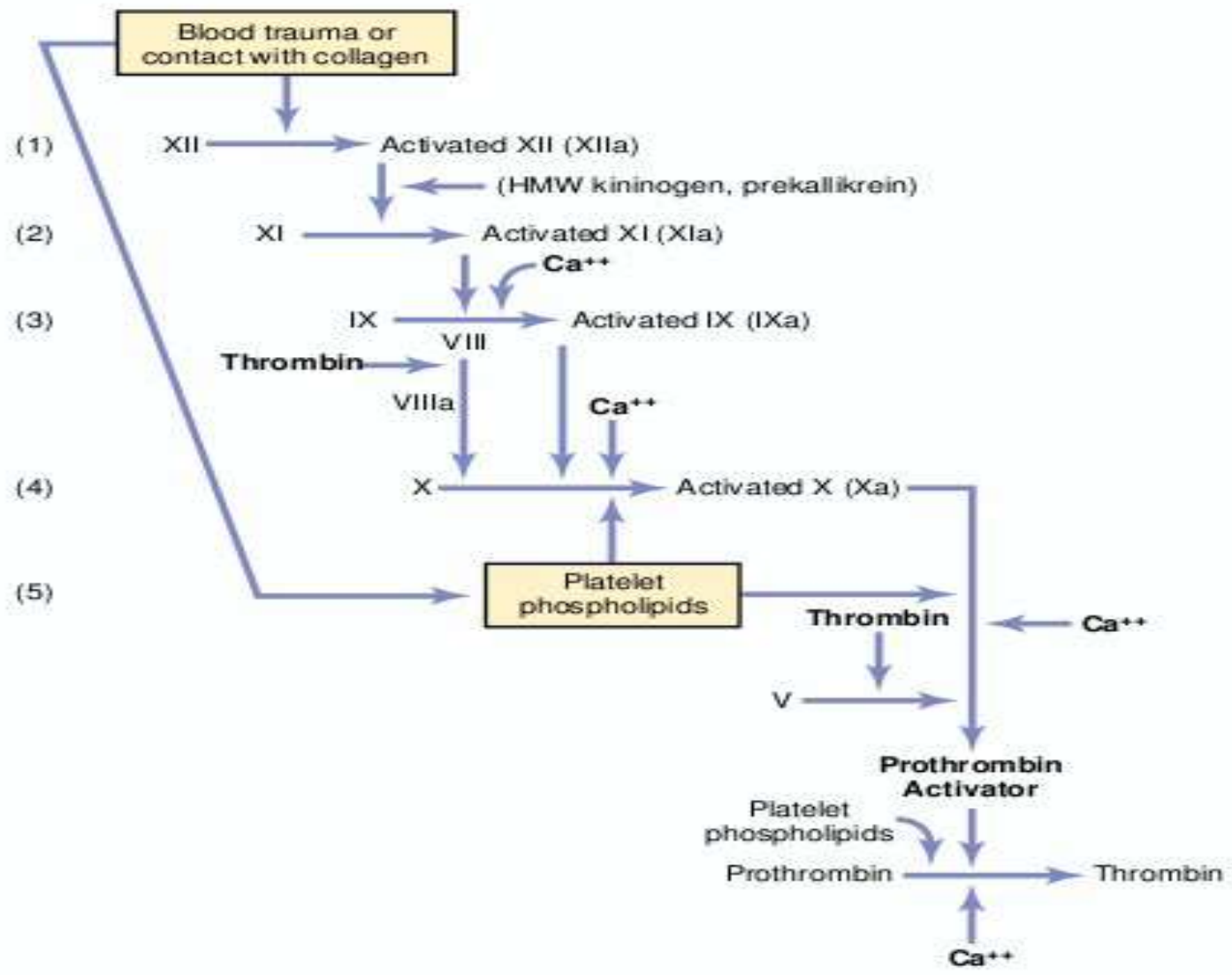
Fibrinógeno \_\_\_\_\_ Fibrina



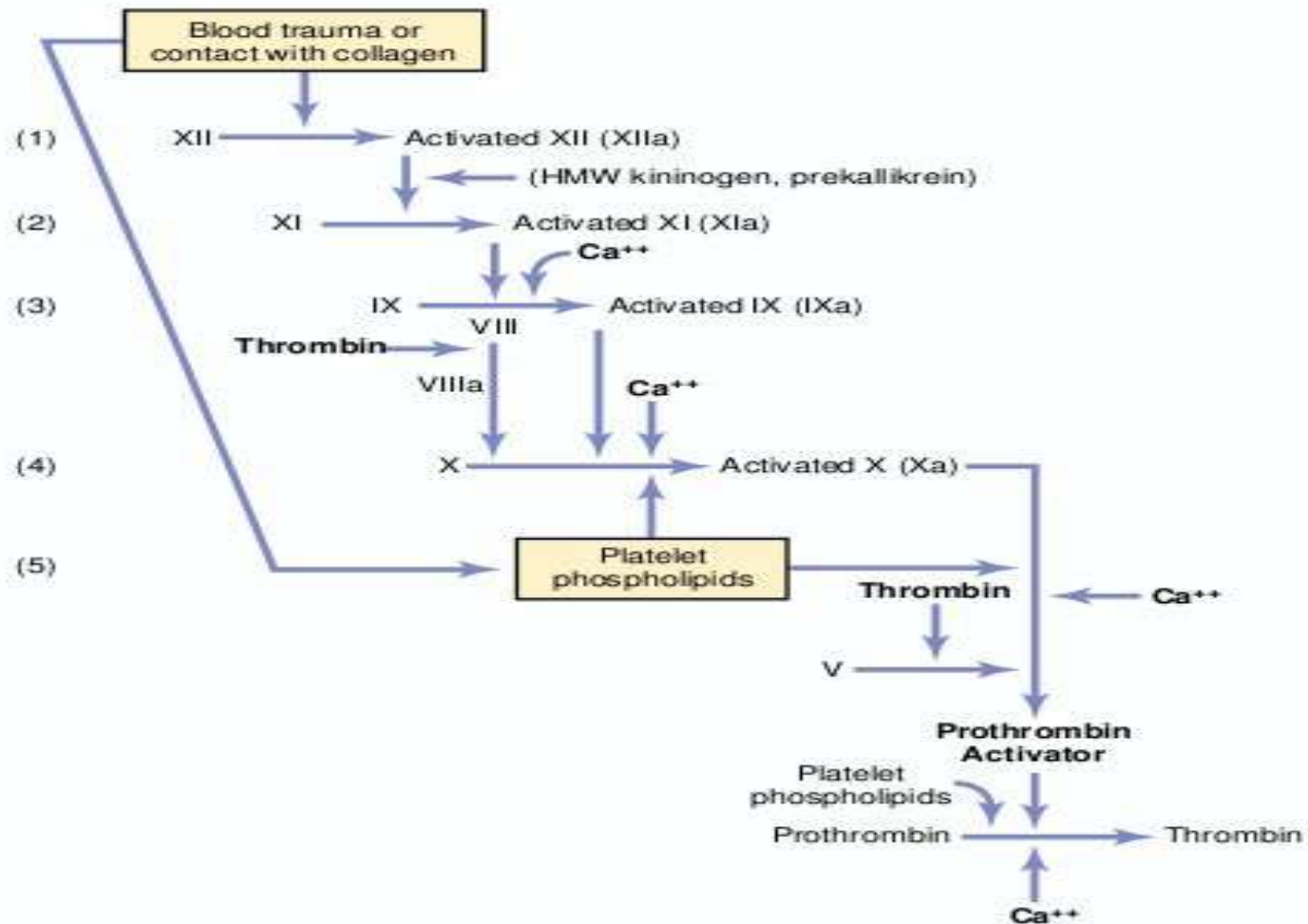
# Vía extrínseca







# Vía intrínseca



# ANTICOAGULANTES

Los AC previenen o limitan la extensión del proceso trombotico mediante dos vías:

- 1- IMPIDIENDO la síntesis de los factores de la coagulación
- 2- ACELERANDO la inactivación de los mismos

# ANTICOAGULANTES

## Fármacos que producen inactivación de los factores ya formados:

- Heparinas (**Heparina no fraccionada y Heparinas de bajo peso molecular**)
- Compuestos heparinoideos.

## Fármacos que impiden la síntesis hepática de los factores de la coagulación:

- Anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K.

# CLASIFICACION DE ANTICOAGULANTES

- I. Tipo directo: Heparina, Sust. Heparinoides  
(Impiden la formación de trombina y tromboplastina)
  
- II. Antagonistas de la Vitamina K: Dicumarol, Warfarina, Acenocumarol  
(Impiden la formación de protrombina)

# HEPARINA

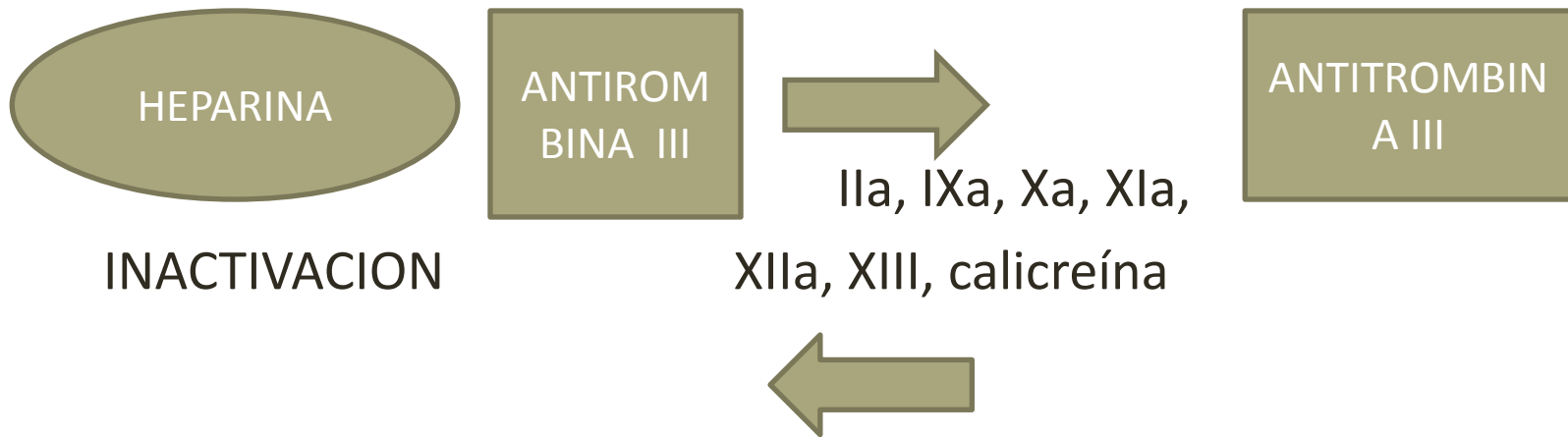
- Constituída por un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos .
- Se encuentra en mastocitos de hígado, pulmón y formando complejos con la histamina.

# HEPARINA

1. Molécula cargada negativamente (esencial para su acción anticoagulante)
2. Efecto inmediato in vivo e in vitro
3. Requiere presencia de antitrombina III (cofactor heparínico)
4. Inicio acción rápida y duración corta
5. No es activa por vía oral

# HEPARINA

## MECANISMO DE ACCIÓN



**ACCION ANTITROMBINICA INDIRECTA**



# HEPARINA

## MECANISMO DE ACCIÓN

Se une al cofactor, ANTITROMBINA III, que inactiva varios factores de la coagulación y por tanto impide la formación de trombina.

Esta unión , aumenta la afinidad de la Antitrombina III por los factores de la coagulación IIa, IXa, Xa; XIa, XIIa, XIIIa, INACTIVANDOLOS

# HEPARINA

Mecanismo de acción

ACCION ANTITROMBINICA DIRECTA, impidiendo la formación de trombina lo cual realiza a dosis menores.

A altas dosis, inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina

# HEPARINA

## Toxicidades

Sangramientos (hematuria, hemorragias gastrointestinales, epístaxis, equimosis, hematomas, hemartrosis)

Alopecia, diarreas, trombocitopenia, osteoporosis, fracturas espontáneas, cutánea, hipersensibilidad, necrosis, hipoaldosteronismo

# INTERACCIONES. HEPARINA.

## **Aumentan su efecto:**

1- Antiagregantes plaquetarios:

ASA y Ticlopidina

2- Fibrinolíticos

3- Anticoagulantes orales:

Warfarina y acenocumarol.

# INTERACCIONES. HEPARINA

Aumentan su efecto AC:

Salicilatos, Fenilbutazona, Corticoides, Indometacina

Disminuyen su efecto AC:

Contraceptivos , Vit. C, Antihistamínicos, Nicotina, Fenotiacinas

# HEPARINA

## USOS TERAPÉUTICOS:

- Tratamiento y prevención de trombosis venosas, arteriales e intracardíacas
- Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada
- Circulación extracorpórea (Diálisis)
- Accidente cerebrovascular en evolución
- Infarto agudo del miocardio

# HEPARINA

## CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- 1- Las diátesis hemorrágicas
- 2- HTA diastólica por encima de 120 mm Hg
- 3- Posoperatorio del SNC
- 4- Sospecha de hemorragia activa
- 5- Aneurisma disecante

# HEPARINA

## CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Hemorragias gastrointestinales
- Enfermedad hepática,
- Enfermedad bacteriana subaguda,
- Aneurismas torácicos o abdominales,
- Pericarditis como complicación del infarto agudo del miocardio.
- Antes de cirugía de pulmón, próstata, médula espinal o cerebro y
- Arteriopatía diabética.



# HEPARINA

Vías de administración:

E.V. (Heparinato de Ca y Na)

S.C. (Heparinato de Ca y Mg)

Inhalatoria

Tópica

HEMORRAGIAS POR HEPARINA:

- Sulfato de Protamina

# ANTICOAGULANTES

## Fármacos que producen inactivación de los factores ya formados:

- Heparinas (**Heparina no fraccionada y Heparinas de bajo peso molecular**)
- Compuestos heparinoideos.

## Fármacos que impiden la síntesis hepática de los factores de la coagulación:

- Anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K.

# ANTICOAGULANTES ORALES

- Warfarina Sodica (análogo  
estructural de la VitK)
- Biscoumacetato de etilo
- Fenindiona
- Difenadiona

# ANTICOAGULANTES ORALES

## CARACTERÍSTICAS GENERALES

- 1- Su acción AC no depende de su carga
- 2- No requiere la presencia de un cofactor
- 3- Inicio de acción lento y duración prolongada
- 4- Solo activos in vivo
- 5- Activos por vía oral

# ANTICOAGULANTES ORALES

Mecanismo de acción:

Impiden la síntesis hepática de los factores del complejo protrombínico (II, VII, IX, X) al inhibir competitivamente a la enzima **VITAMINA K REDUCTASA** mediante antagonismo con la Vitamina K.

Impiden el transporte de Vitamina K hasta su sitio de acción

# ANTICOAGULANTES ORALES

## Toxicidades:

- Hemorragias (gingivorragias, hematuria, sangramiento digestivo, nasal, genitourinario y de la piel.
- Teratogenia (condromalacia en el feto)
- Si se administra cerca del parto puede provocar hemorragia intracraneal en el niño durante el parto
- Trastornos gastrointestinales
- Alopecia, necrosis de las mamas, reacciones cutáneas

# ANTICOAGULANTES ORALES

Interacciones:

**POTENCIAN** su acción:

Fenilbutazona, Tolbutamida, Difenilhidantoína, Cimetidina, Metronidazol, Sulfametoxazol, Antidepresivos Tricíclicos

**DISMINUYEN** su acción:

Fenobarbital, Rifampicina, Carbamacepina, Griseofulvina, Vitamina K, Estrógenos

# ANTICOAGULANTES ORALES

NO INTERACTUAN CON:

Codeína

Benzodiazepinas

Dextropropoxifeno



# ANTICOAGULANTES ORALES

## INDICACIONES:

- 1- Encamamientos prolongados
- 2- Prótesis vasculares y cardíacas
- 3- Prevención de cardioembolismo
- 4- Fibrilación auricular
- 5- Infarto agudo de miocardio
- 6- Valvulopatía
- 7- Reemplazo valvular
- 8- Síndromes de hipercoagulabilidad

# ANTICOAGULANTES ORALES

## CONTRAINDICACIONES :

Hepatopatía crónica severa

Antecedentes de Diátesis hemorrágica

Úlcera péptica activa

Hipertensión Arterial no controlada

Insuficiencia renal crónica grave

Hemorragia cerebral reciente

Malformación vascular cerebral

Embarazo

# COAGULANTES

Promueven los procesos de la coagulación

- Sistémicos (Vit. K, Estrógenos conjugados)
- Locales (Trombina, Fibrina)

# Agentes procoagulantes

**Tabla 11.9.** Clasificación de los fármacos con acción coagulante tanto local como sistémica

---

## Agentes coagulantes

---

Agentes usados por su acción vascular

Fármacos que actúan por taponamiento hemostático

Celulosa oxidada  
Esponjas de gelatina o fibrina  
Tiras de fibrina humana disecada  
Trombina de plasma bovino

Fármacos que actúan produciendo vasoconstricción

Adrenalina  
Serotonina

Fármacos de acción específica (protectores capilares)

Etamsilato  
Dobesilato

Agentes usados por su acción plaquetaria

Transfusiones de sangre fresca o de concentrado de plaquetas  
Desmopresina

Agentes usados por su acción sobre la coagulación

Factores de la coagulación  
Vitamina K

Factor VIII  
Globulina antihemofílica humana  
Fitonadiona  
Menaquinona  
Menadiona

---

# COAGULANTES

## VITAMINA K

- K1 o Fitonadiona O Fitoquinona
- K2 o Menaquinona
- K3 o Menadiona
- K4 o Menadiol-Sodio-Difosfato

# COAGULANTES

Mecanismo de acción:

Promueven la *síntesis hepática* de los factores del complejo protrombínico (II, VII, IX y X) contrarrestando los efectos de los anticoagulantes orales

(favorece la carboxilación de los residuos de ácido glutámico, permite la unión del calcio a los factores de la coagulación para su activación)

# COAGULANTES

Toxicidades :

K1 por via EV: Disnea, rubor, dolor torácico, muerte súbita

K1 y K3 : Depresión función hepática en pacientes con hepatopatías

Menadiona: Anemia hemolítica, Kernícterus del recién nacido (Hiperbilirrubinemia)

# COAGULANTES

Los de ACCIÓN LOCAL:

Se usan tópicamente y se disuelven totalmente en los tejidos donde se reabsorben lentamente sin irritar ni impedir el proceso de reparación tisular

Usos :

- Sangramiento alveolar después de extracción dentaria
- Epístaxis
- Sangramientos pequeños vasos



# COAGULANTES

Los de ACCIÓN SISTÉMICA

Usos:

- 1- Hemorragia o peligro de hemorragia en recién nacidos
- 2- Sobredosificación de anticoagulantes orales
- 3- Hipovitaminosis K de origen diverso

# COAGULANTES

Vías de administración :

Oral

SC

IM

EV

# Fármacos que afectan el proceso fibrinolítico

**Tabla 11.10.** Clasificación de los fármacos fibrinolíticos

<b>Agentes fibrinolíticos</b>	
De primera generación	Estreptoquinasa Uroquinasa Plasmina Estafiloquinasa
De segunda generación	Activador tisular del plasminógeno (t-PA) Prouroquinasa Complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno APSAC (anistreplasa)
De tercera generación	rt-PA y scuPA (activador del plasminógeno urinario recombinante) Estafiloquinasa recombinante Anticuerpos monoclonales contra fibrina Activador del plasminógeno de murciélago

# FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

Sustancias que favorecen la disolución del coágulo:

Plasminógeno

Fibrinolisisina o

Plasmina

UROQUINASA

ESTREPTOQUINASA



ACTIVADOR TISULAR DE PLASMINOGENO



# Estreptoquinasa (1989)

Sustancia fuertemente antigénica

Mecanismo de acción:

Actúa de forma indirecta al formar un complejo con el plasminógeno, lo que aumenta considerablemente el paso de plasminógeno a plasmina.

Acción No Específica

# FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

La Plasmina solo actúa sobre trombo de reciente formación

Deben administrarse ANTES DE PASAR 12 HORAS de la  
formación del trombo

# FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

## Toxicidades:

Hemorragias, fiebre, reacciones alérgicas

## Usos Terapéuticos:

- Infarto agudo del miocardio
- Tromboembolismo pulmonar
- Trombosis venosas profundas.
- Isquemia arterial periférica
- Accidentes cerebrovasculares

# FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

## Contraindicaciones:

O Cirugía de menos de 10 días

- Sangramiento gastrointestinal serio menos de 3 meses antes
- HTA (presión arterial diastólica  $>110$  mm Hg)
- Sangramiento activo o desorden hemorrágico
- AVE o proceso intracraneal activo
- Disección aórtica
- Pericarditis aguda.



# FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

## INTERACCIONES

**AUMENTAN** su efecto:

- 1- Bloqueadores beta adrenérgicos
- 2- Aspirina
- 3- Inhibidores de los receptores de glicoproteínas IIa/IIIb

# ANTIFIBRINOLÍTICOS

En caso de presentarse un sangramiento por un efecto marcado de los agentes fibrinolíticos se utilizan los antifibrinolíticos:

1. Ácido epsilon aminocapróico (EACA).
2. Ácido tranexámico.
3. Aprotinina o Trasylol
4. PABA

Se administra oral o EV lenta ya que puede producir Hipotension y trastornos del ritmo cardíaco

# Fármacos que inhiben la función plaquetaria

**Tabla 11.1.** Clasificación de los medicamentos con acción antiagregante plaquetaria

<b>Antiagregantes plaquetarios</b>	
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Aspirina Sulfimpirazona Triflusal Indobufén
Bloqueadores del receptor de difosfato de adenosina	Ticlopidina Clopidogrel
Antagonistas de las glicoproteínas IIa/IIIb	Abciximab Tirofibán Eptifibatide Lamifibán
Inhibidores de la activación plaquetaria (aumento del AMP cíclico)	Dipiridamol Prostaciclina (PgI2)

# ASA

## MECANISMO DE ACCIÓN:

Inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangramiento

Inhibe la liberación de ADP por las plaquetas y su consecuente agregación mediante la acetilación irreversible de la enzima CICLOOXIGENASA PLAQUETARIA.

# ASA

## MECANISMO DE ACCIÓN:

Además, esta enzima es una de las vías del ácido araquidónico y conduce a la síntesis de PGs, endoperóxidos y tromboxanos, sustancias que intervienen directamente en la agregación

# ASA

Base del empleo de ASA (A DOSIS BAJAS) en la prevención de trombosis cerebral y coronaria

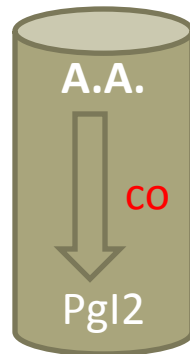
Su efecto está limitado (A DOSIS ALTAS) porque también inhibe la síntesis de Prostaciclina (Potente Antiagregante) en la pared vascular

# ASA

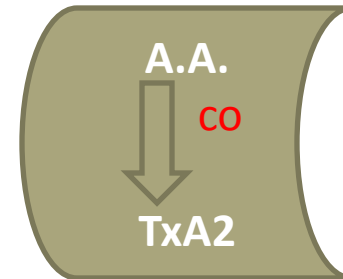
Pared Vascular

Plaqueta

A.A: ácido  
araquidónico



ciclooxigenasa  
Prostaglandina I2  
(antiagregante)



TXA2: Tromboxano A2 (proagregante)

# ASA

## Reacciones adversas:

- Trastornos gastrointestinales : dolor epigástrico, acidez y náuseas.
- Sangramiento digestivo (menos frecuente)



# ASA

## DOSIS RECOMENDADAS

En PREVENCIÓN PRIMARIA y SECUNDARIA

75 - 325 mg / día

# Fármacos que inhiben la función plaquetaria

**Tabla 11.1.** Clasificación de los medicamentos con acción antiagregante plaquetaria

<b>Antiagregantes plaquetarios</b>	
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Aspirina Sulfimpirazona Triflusal Indobufén
Bloqueadores del receptor de difosfato de adenosina	Ticlopidina Clopidogrel
Antagonistas de las glicoproteínas IIa/IIIb	Abciximab Tirofibán Eptifibatide Lamifibán
Inhibidores de la activación plaquetaria (aumento del AMP cíclico)	Dipiridamol Prostaciclina (Pgl2)

# Ticlopidina y Clopidogrel

Mecanismo de acción:

Interfieren en la activación plaquetaria.

Disminuyen la expresión de receptores para fibrinógeno en la membrana de las plaquetas.

Bloquean liberación de serotonina

Aumentan en la síntesis y actividad de prostaglandinas vasodilatadoras y antiagregantes, como prostaglandina E1, D2 y Pgl2.

# Ticlopidina y Clopidogrel

- Náuseas y diarreas
- Erupciones cutáneas maculopapulares y urticariformes
- Hemorragias leves y severas en 5 y 1 % de los pacientes respectivamente
- **Neutropenia severa** pero reversible en 1 % de los casos ( **Ticlopidina** )
- Aumento de los niveles de colesterol sérico pero no altera la relación HDL/LDL.

**¿Qué consecuencias tendría sobre el efecto farmacológico el uso combinado de los bloqueadores de la activación plaquetaria mediada por ADP con la ASA?**

Los efectos de los bloqueadores de la activación plaquetaria mediada por ADP son aditivos a los de aspirina.

# Fármacos que inhiben la función plaquetaria

**Tabla 11.1.** Clasificación de los medicamentos con acción antiagregante plaquetaria

<b>Antiagregantes plaquetarios</b>	
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Aspirina Sulfimpirazona Triflusal Indobufén
Bloqueadores del receptor de difosfato de adenosina	Ticlopidina Clopidogrel
Antagonistas de las glicoproteínas IIa/IIIb	Abciximab Tirofibán Eptifibatide Lamifibán
Inhibidores de la activación plaquetaria (aumento del AMP cíclico)	Dipiridamol Prostaciclina (PgI2)

# Dipiridamol

Mecanismo de acción:

Inhibe la enzima fosfodiesterasa y/o el bloqueo de la recaptación de adenosina.

Debe ser utilizado en asociación con otros Antitrombóticos (su potencia individual es baja)



# Dipiridamol

USOS CLÍNICOS:

( DIPIRIDAMOL + ASA)

- 1- Profilaxis primaria de tromboembolismo en pacientes con válvulas cardíacas protésicas
- 2- Posoperatorio de pacientes sometidos a revascularización miocárdica

# ANTAGONISTAS DE GLICOPROTEÍNAS IIa/IIIb

Vía final común de activación de plaquetas (Glicoproteínas IIa/IIIb)

Bloqueadores selectivos de Glicoproteínas IIa/IIIb :

Abciximab \*

Eptifibatide

Lamifibán

Tirofibán

\* Trombocitopenia

# ANTAGONISTAS DE GLICOPROTEÍNAS IIa/IIIb

## USOS CLÍNICOS:

- 1- Tratamiento inmediato de los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto no Q)
- 2- Transoperatorio de pacientes sometidos a procesos de revascularización

**Tabla 11.2.** Principales indicaciones de los antiagregantes plaquetarios

---

**Utilidad clínica de la terapia antiagregante plaquetaria**

---

Enfermedad cerebrovascular	Isquemia cerebral transitoria Prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular
Enfermedades cardiovasculares	Angina inestable Prevención primaria de infarto de miocardio Prevención secundaria de la enfermedad coronaria Posoperatorio de puentes coronarios
Enfermedades renales	Válvulas cardíacas protésicas Mantenimiento de la actividad de renales fístulas arteriovenosas Reducción de la progresión de la enfermedad glomerular

---

# UTILIDAD CLINICA DE ANTITROMBOTICOS

TROMBOS DE FIBRINA (Sistema Venoso)	TROMBOS DE PLAQUETAS (Sistema Arterial)
TROMBOSIS VENOSA	TROMBOS ARTERIALES
DROGAS ANTICOAGULANTES	DROGAS ANTIAGREGANTES