

BLOQUE IV: FARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

TEMA 19. FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

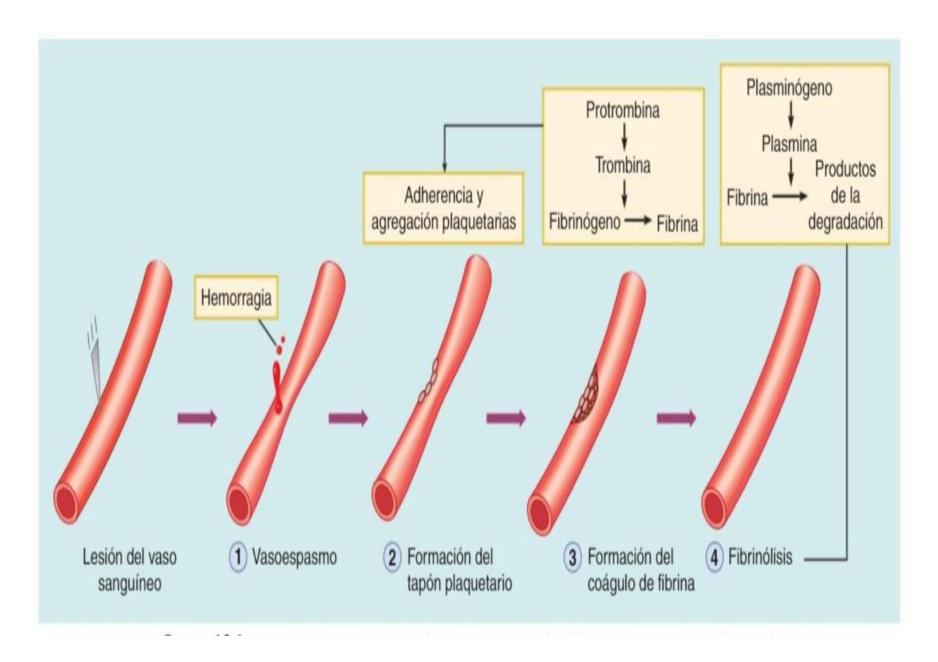
# TEMA 19. FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

- 1. Hemostasia.
- 2. Tratamiento farmacológico:
  - Anticoagulantes
  - Antiagregantes
  - Fibrinolíticos

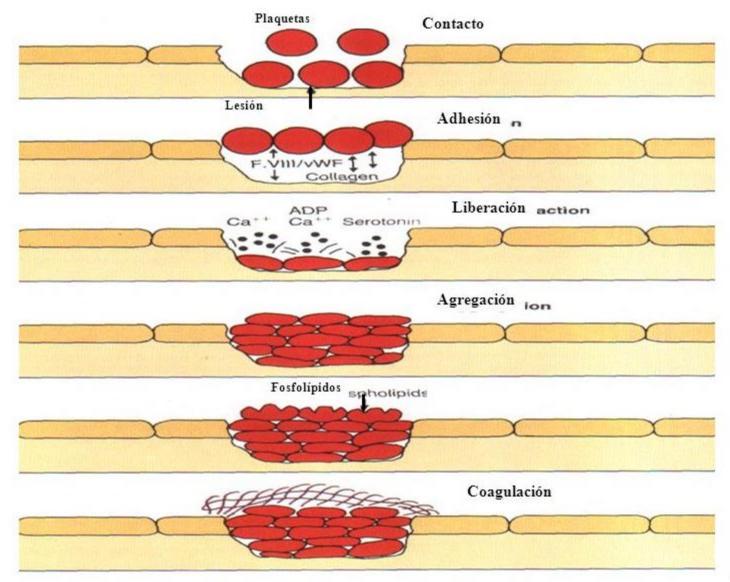
# **BIBLIOGRAFÍA:**

Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020), <u>Capítulo 12.</u> <u>Farmacología de la hemostasia</u>

# **HEMOSTASIA NORMAL**



# LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA:





### LA HEMOSTASIA SE PRODUCE EN TRES FASES:

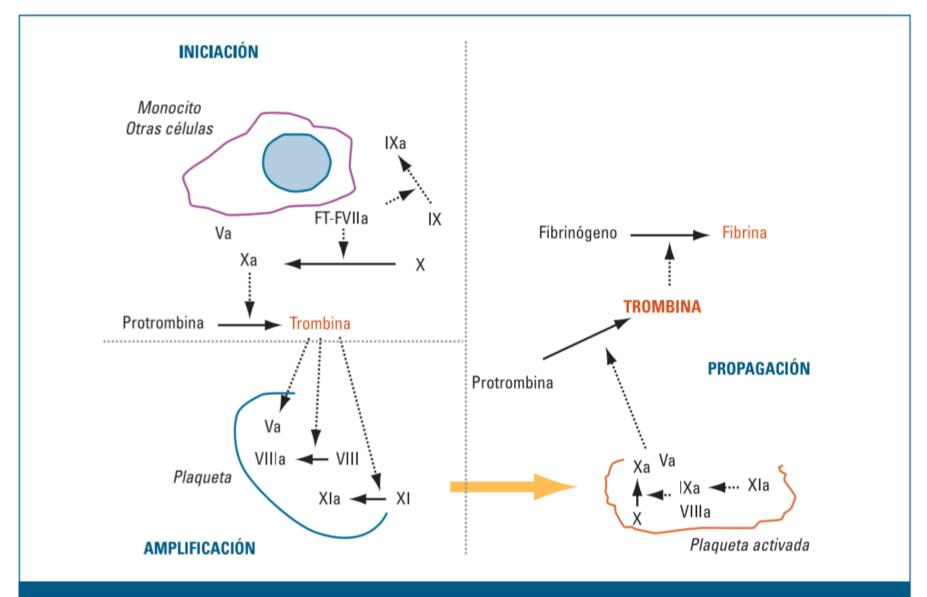
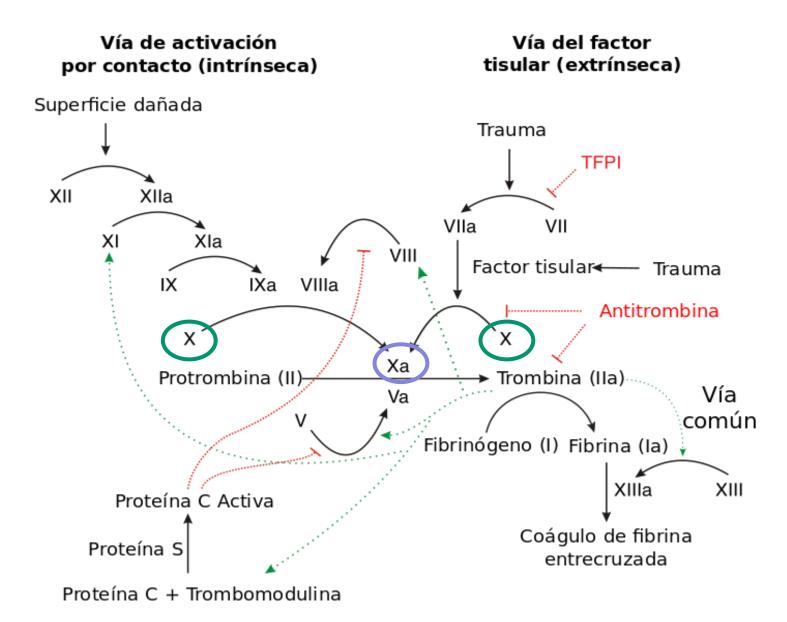


Figura 6. Secuencia de la coagulación en vivo.

# **ACTIVACIÓN DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN:**





# Células endoteliales Plaquetas VIIIa Va IXa IX Xa Fibrinógeno lla VIIa TF.

TF

Fibrina

TF

TF

TF

### Células de músculo liso/macrófagos

TF

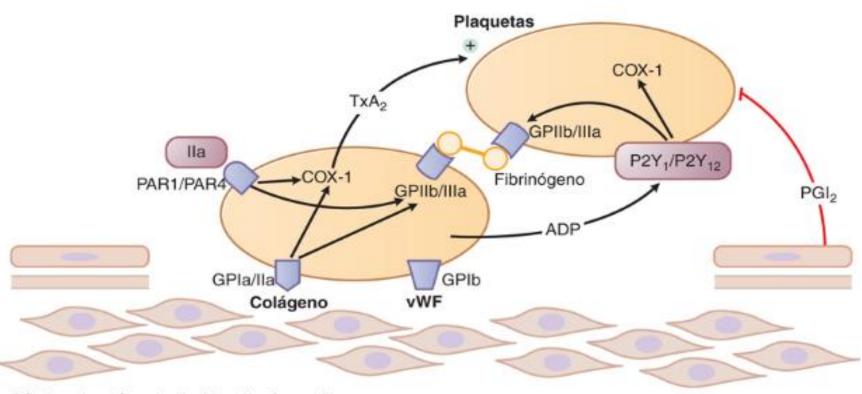
Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

TF



TF

### Células endoteliales



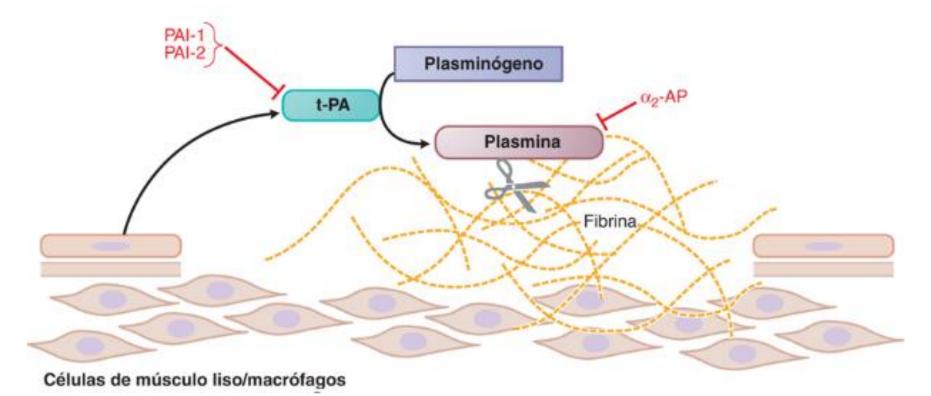
### Células de músculo de fibra lisa/macrófagos

Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.



# SISTEMA ENZIMÁTICO FIBRINOLÍTICO:





Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.



# TROMBOSIS: FORMACIÓN DE UN COÁGULO

Es consecuencia de una respuesta hemostática alterada.

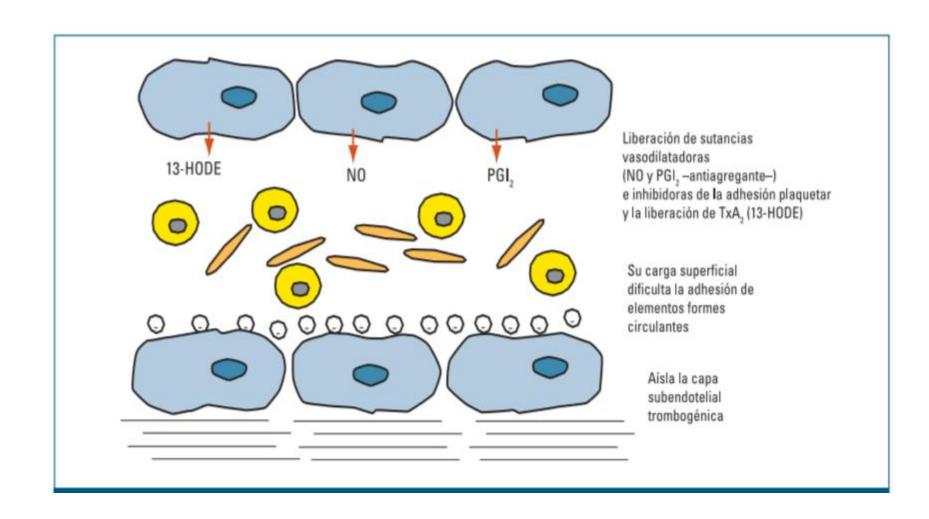
# Distinguimos:

### 1. TROMBOS ARTERIALES.

- Se asocian a patologías vasculares que dan lugar a un flujo sanguíneo turbulento y adherencia de componentes celulares de la sangre (lesión endotelial: aterosclerosis).
- Se desarrollan en áreas de flujo rápido y a nivel de las bifurcaciones arteriales
- Se componen de <u>agregados de plaquetas rodeados por una fina malla de fibrina</u>
  - IAM
  - ACCIDENTES CEREBRALES VASCULARES
  - CLAUDICACIONES INTERMITENTES EN LAS ARTERIAS PERIFÉRICAS



### **EL ENDOTELIO VASCULAR:**



### 2. TROMBOS VENOSOS:

- Se asocian a:
  - trastornos que causan estasis del flujo sanguíneo (cirugías, hospitalizaciones, embarazo, edad)
  - discrasias en la fase plasmática de la coagulación (hepatopatías, anticonceptivos hormonales)
- Están compuestos por glóbulos rojos entremezclados con <u>abundante fibrina y</u> <u>escaso número de plaquetas</u>
- Concentraciones aumentadas de los factores de la coagulación
  - TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)
  - EMBOLISMO PULMONAR



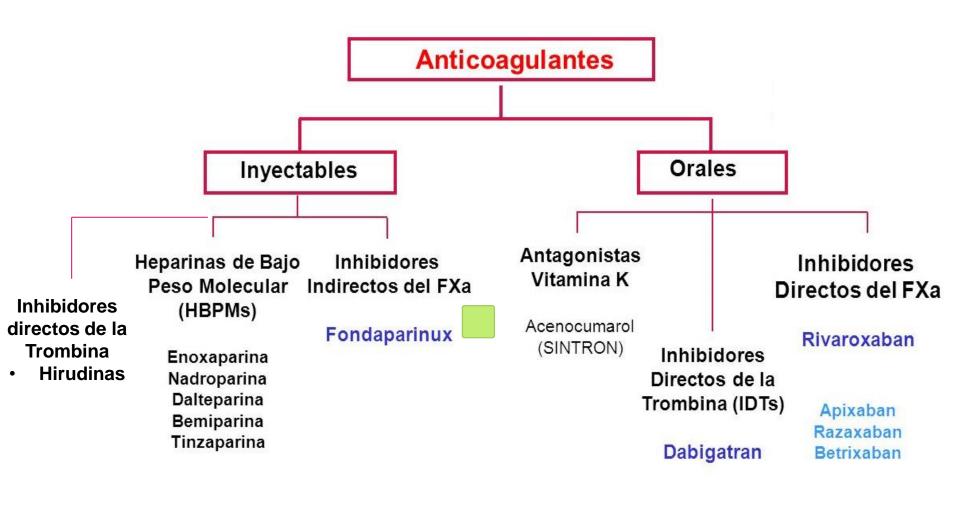
# **ANTICOAGULANTES:**

- Enfermedades de las cavidades cardiacas:
  - IAM (3 meses)
  - Miocardiopatía dilatada (si fibrilación auricular o FE< 20%) (indefinida)</li>
  - Fibrilación auricular (indefinida)
- <u>TVP y EP</u>:
  - Postoperatoria, inmovilización prolongada (3-6 meses)
  - Causas persistentes (indefinida)
- Patología valvular (indefinido)
  - Prótesis biológicas y prótesis valvulares mecánicas.
  - Otras patologías (estenosis o prolapso mitral)

# **ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

- Fase aguda:
  - Accidentes isquémicos arteriales (coronarios y cerebrovasculares)
  - Procedimientos de cardiología intervencionista
- Prevención primaria y prevención secundaria de accidentes isquémicos





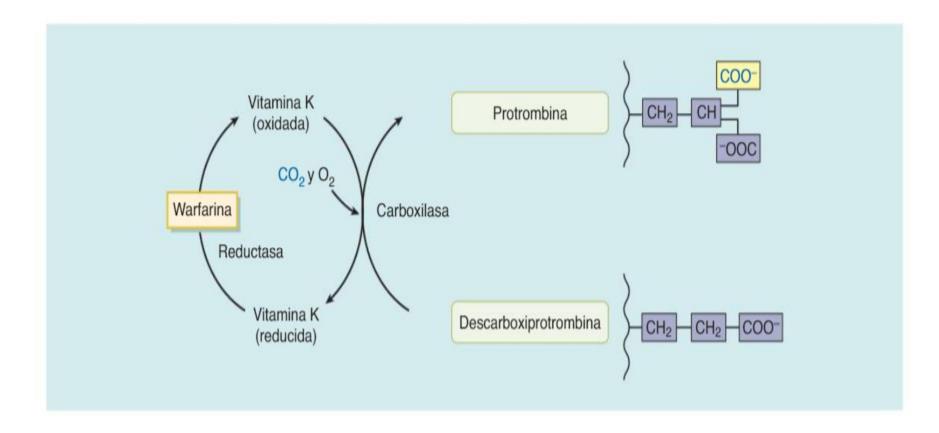
Heparinas no Fraccionadas (HNF)



### **ANTICOAGULANTES ORALES**

### 1. ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K : ACENOCUMAROL

Bloquean la formación del <u>epóxido de vitamina K</u>, necesaria para la síntesis de los factores II, VII, IX y X. ⇒ Protrombina



# INR (International normalised ratio) = (TP / TPc)<sup>ISI</sup>

- INR 2.00 3.00
- INR 3.00 4,50 pacientes portadores de prótesis valvular cardiaca o que sufren embolización sistémica recurrente

<u>Tiempo de protrombina (TP)</u>: se añade tromboplastina a una muestra de sangre determinando el tiempo que tarda en coagular. Debido a la existencia de muchas tromboplastinas se estandarizó el método mediante el parámetro INR:

INR = (Tp paciente/Tp normal)ISI, (ISI:índice de sensibilidad)

# Margen de seguridad del INR: 2-4,5

El INR se debe de controlar periódicamente:

- El primer control se debe de realizar cada 2-3 días durante 1-2 semanas
- El segundo a los 7 días
- Los siguientes a las 4-8 semanas, siempre según los resultados obtenidos y siempre que el paciente se mantenga estable



# **PAUTA POSOLÓGICA:**

- Horario estricto. Se administran en dosis única diaria por vía oral. Si se olvida una dosis duplicarla al día siguiente.
- <u>Numerosos factores pueden modificar su efecto</u> (edad, sexo, enfermedades concomitantes, disfunción hepática, diarrea, actividad física, consumo elevado de alcohol, ayuno, ...)
- Desarrollan su acción máxima en 2-3 días. No sirven para tratamiento de urgencia
- Necesidad de monitorización (cada 4-6 semanas): la dosis se ajusta según INR
- Sólo indicados en la profilaxis (sustituir por heparina 2 días antes de cirugía menor o exploraciones endoscópicas)



### **EFECTOS ADVERSOS:**

- Hemorragias (INR > 4,5) que pueden ser:
  - <u>Poco significativas</u> (gingivorragia, hematomas, epistaxis leve), <u>importantes</u> (hematuria, epistaxis recidivante) o <u>graves</u> (cefalea brusca intensa, pérdida de la conciencia, disnea brusca asociada a dolor torácico, melenas, ..)
  - El riesgo se incrementa en:
    - > 65 años, anemia
    - Insuficiencia renal, ACV, lesiones gástricas, HTA no controlada
    - Alcoholismo, situaciones de inmovilidad

Antídoto: Vitamina K por vía oral, s.c., IV directa (1mg/min) o i.m. Dmáx: 40 mg/día, su efecto comienza 3-4 h

En casos urgentes: administrar los factores que faltan (sangre fresca o concentrados del factor IX

En <u>hemorragias muy graves:</u> administrar el factor VIIa recombinante.

Monitorizar el tiempo de protrombina

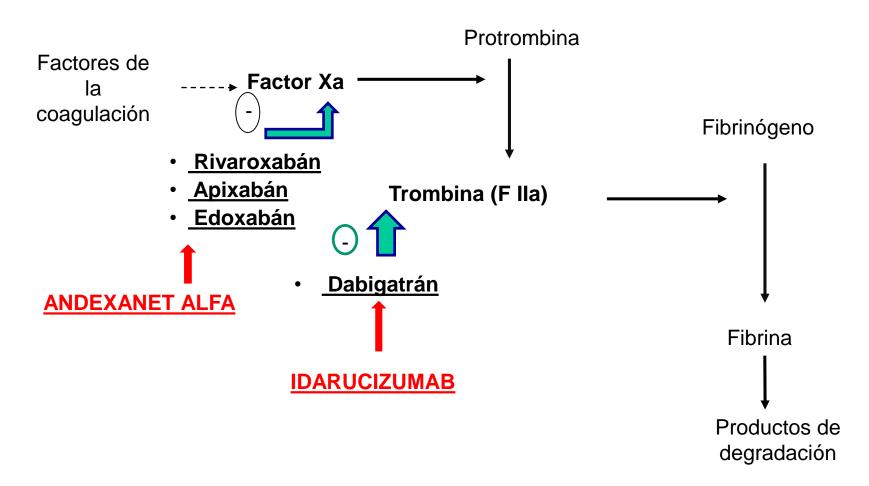


- Reacciones de hipersensibilidad,
- Alteraciones dermatológicas (prurito, urticaria), anemia, riesgo de fracturas, intolerancia digestiva (diarrea, náuseas), alopecia.

MUCHAS INTERACCIONES CON FÁRMACOS Y DIETA (ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA K).



# 2. <u>NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES</u> (INHIBIDORES DIRECTOS)





# **INDICACIONES** (sólo en prevención):

- TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera y rodilla.
- Ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)
- Prevención de la TVP y la EP

# FARMACOCINÉTICA: Se elimina por filtración glomerular.

# **DABIGATRÁN**

- Contraindicado en pacientes con CICr < 30 mL/min</li>
- Ajustar dosis con CICr 30-50 mL/min

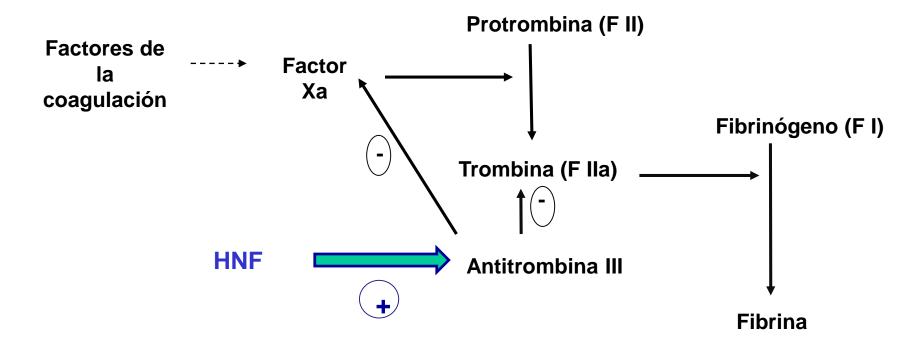
# APIXABÁN,...

- Contraindicado en pacientes con CICr < 15 mL/min</li>
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con IH leve o moderada

### **ANTICOAGULANTES INYECTABLES**

# 1. <u>HEPARINAS CONVENCIONALES NO FRACCIONADAS (HNF)</u>:

- HEPARINA SÓDICA (administración IV en bolo (1 min) o en perfusion (4-24 h), s.c.)
- **HEPARINA CÁLCICA** (sólo s.c.)



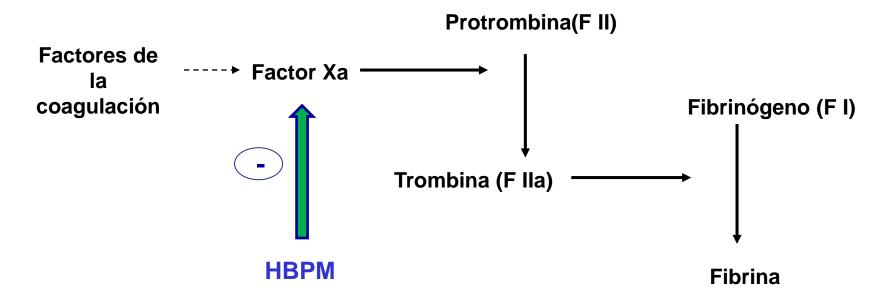
\*- Monitorizar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)



# **INDICACIONES**:

- <u>Situaciones agudas (efecto anticoagulante rápido junto con trombolíticos)</u>:
  - <u>IAM e ICTUS</u>, administrar rápidamente tras su confirmación por vía IV (recomendada en > 75 años),
  - en procedimientos de <u>intervencionismo cardiaco</u> y mantenimiento de circuitos extracorpóreos en cirugía cardiaca
  - en la <u>fase aguda de las oclusiones arteriales periféricas</u>
  - <u>Trastornos tromboembólicos agudos (embolia periférica y EP)</u>
  - Trasfusiones de sangre
  - Diálisis renal
- Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

- 2. <u>HEPARINAS DE BAJO PM (HBPM)</u> (administración s.c., en situaciones de urgencia se pueden administrar IV)
  - <u>BEMIPARINA</u>
  - **ENOXAPARINA**



# **INDICACIONES**:

- Profilaxis de la TVP (1 administración/día)
- <u>Complicaciones isquémicas</u> de la angina inestable, IM, SCA, angioplastia,
- De elección durante el embarazo (las heparinas no atraviesan la BP)

# **VENTAJAS FRENTE A LAS HNF. Mejores características farmacocinéticas**:

- Acción más larga, mejor biodisponibilidad.
- Menor unión a proteínas plasmáticas menor riesgo de interacciones
- Menor riesgo de efectos adversos
- No necesario monitorizar y ajustar parámetros de coagulación (su relación dosisrespuesta es más predecible)

### **EFECTOS ADVERSOS**:

Hemorragia

Antídoto: sulfato de protamina (IV, 15 min)

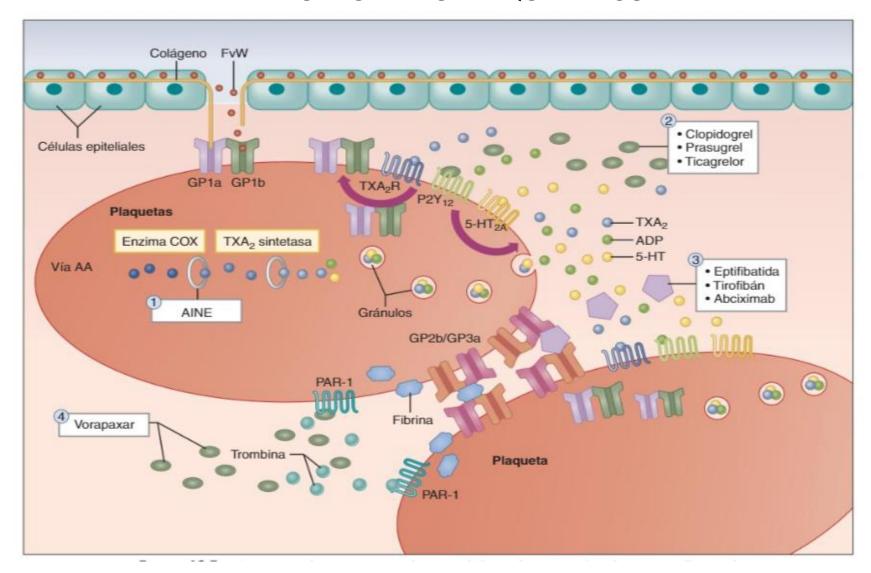
<u>Trombopenia</u> y osteoporosis (tras tratamientos prolongados)

Todas las heparinas se excretan por filtración glomerular (valorar presencia de IR, CICr

< 30 mL/min requiere reajuste de dosis)

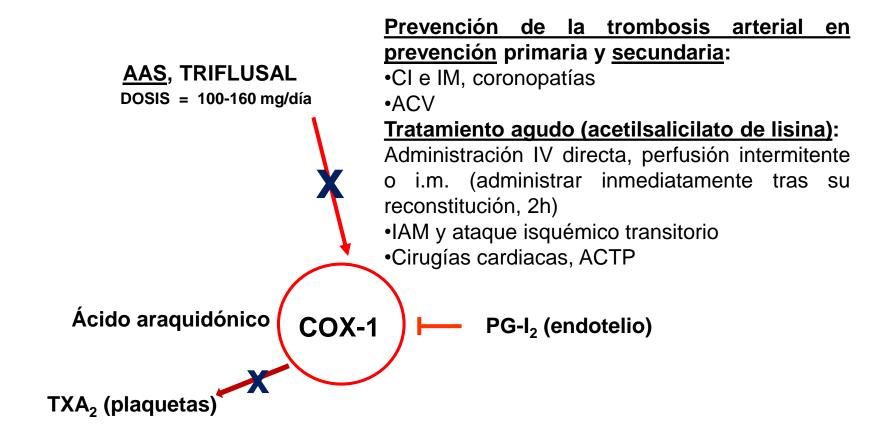


# **ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**





# 1. <u>INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA</u>



### 2. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ADP

**CLOPIDOGREL** (75 mg/día, 1 **comprimido**/día)

# Efecto antiagregante desde el primer día

# **INDICACIONES**:

- 1. prevención de accidentes aterotrombóticos:
  - Prevención de IAM en pacientes con SCA (incluidos los pacientes con angina inestable
  - Prevención secundaria de ACV isquémico
- 2. en combinación con AAS:
  - En pacientes con stent tras ACTP
  - En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o IAM sin onda Q)
- 3. <u>Prevención de accidentes aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular</u> en pacientes que no son elegibles para tratamiento con acenocumarol y que tienen un índice de hemorragia bajo

# 3. ANTAGONISTAS DEL COMPLEJO GPIIb/IIIa

**ABCIXIMAB** (Reopro®)

**TIROFIBÁN** (sólo indicado en pacientes con IAM elevación del segmento ST)

Administración sólo IV en bolo (1 min) seguido de una perfusión durante 12h (siempre debe filtrase la solución)

Antes de su administración tener monitorizado al paciente (recuento de plaquetas, tiempo de coagulación (TCA) y tiempo de tromboplastina (TTPA)

# **INDICACIONES:**

- Intervención coronaria percutánea
- Angina inestable (reducción a corto plazo del riesgo de IM)

Inhiben el 80% de la agregación a los 5 min.

Se combinan con heparina (IV en bolo) antes de la ACTP y AAS (oral)

### **EFECTOS ADVERSOS**:

- Hemorragias (1-10%)
- trombopenias y reacciones alérgicas



# FIBRINOLÍTICOS O ACTIVADORES DE LA FIBRINOLISIS

# SON FÁRMACOS CAPACES DE ACTIVAR EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO ....



### GRANDES CONCENTRACIONES DE PLASMINA

Se administran por vía IV en perfusión (preferiblemente <u>antes de transcurridas 6h</u> tras el inicio de los síntomas)

# **INDICACIONES:**

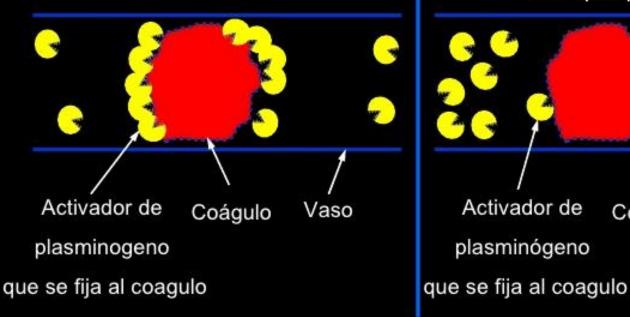
Sólo en la urgencia médica: IAM, ACVC sistémico profundo, trombosis venosas profundas de MI, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso

**EFECTO ADVERSO:** Hemorragia



# Afinidad por la fibrina: Relevancia clinica

Agentes que se fijan al coágulo (Alteplase, Tenecteplase)



Agentes que no se fijan al coágulo (Urokinasa, Reteplase, Estreptoquinasa)

Coagulo

Vaso

Activador de

plasminógeno

# **FÁRMACOS:**

- AGENTES FIBRINOLÍTICOS O INESPECÍFICOS, estimulan la fibrinolisis donde exista plasminógeno
- Estreptoquinasa (vía oral) (Streptococcus B-hemolitico), es capaz de producir
  Ac que lo inactivan (exposición previa o una infección— respuesta variable)
- Uroquinasa (origen humano). Administración en perfusion continua
  - Tromboembolismo
  - Trombosis coronaria
  - Hemorragias intraoculares

# Monitorizar tiempo de trombina



# 2. AGENTES ESPECÍFICOS O TROMBOLÍTICOS

Activan la fibrinolisis únicamente donde existe un trombo (tromboespecificidad), se comportan como el activador tisular del plasminógeno (tPA).

- ALTEPLASA. Se administra en perfusión, generalmente, asociado a heparina para evitar la reoclusión
- **RETEPLASA** (en bolus, hasta 2 inyecciones separadas 30 min)
- <u>TENECTEPLASA</u> Se administra un único bolo
  - Presenta mayor resistencia al PAI-1 y mas especificidad por la fibrina..... IAM

# **INDICACIONES:**

- IAM
- Embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica
- Ictus isquémico agudo

