

***Fármacos que modifican el funcionamiento del sistema
hematológico
Anticoagulantes, Antiagregantes plaquetarios y
Fibrinolíticos***

**Juan Diego Maya
Programa de Farmacología Molecular y Clínica
ICBM
Facultad de Medicina**



2020



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Importancia en Kinesiología

- Comprender la farmacología en el contexto de intervenciones kinésicas
 - Trombosis venosa profunda
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Infarto agudo del miocardio
 - Fibrilación auricular
 - Insuficiencia cardiaca
 - Accidente vascular cerebral isquémico

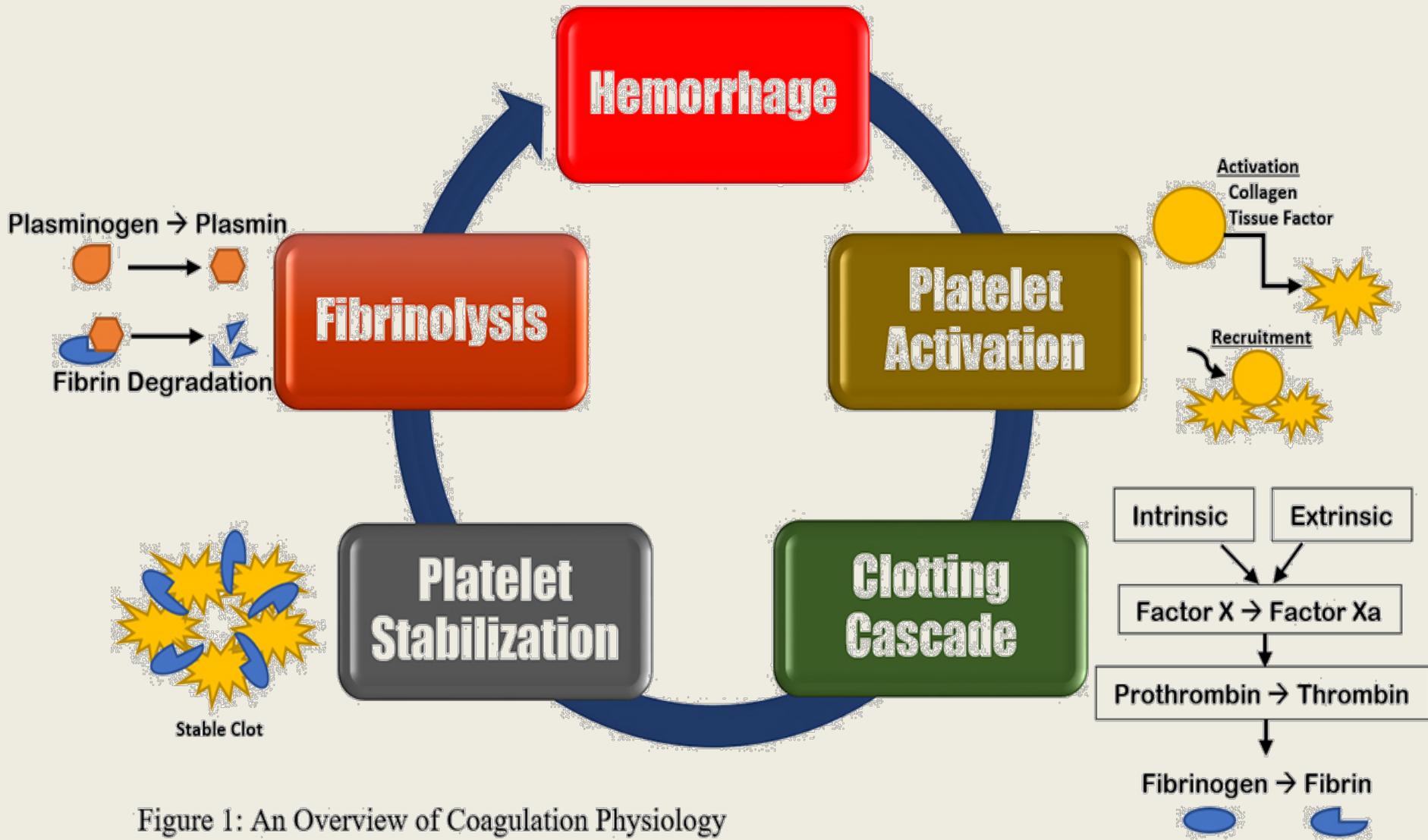


Figure 1: An Overview of Coagulation Physiology

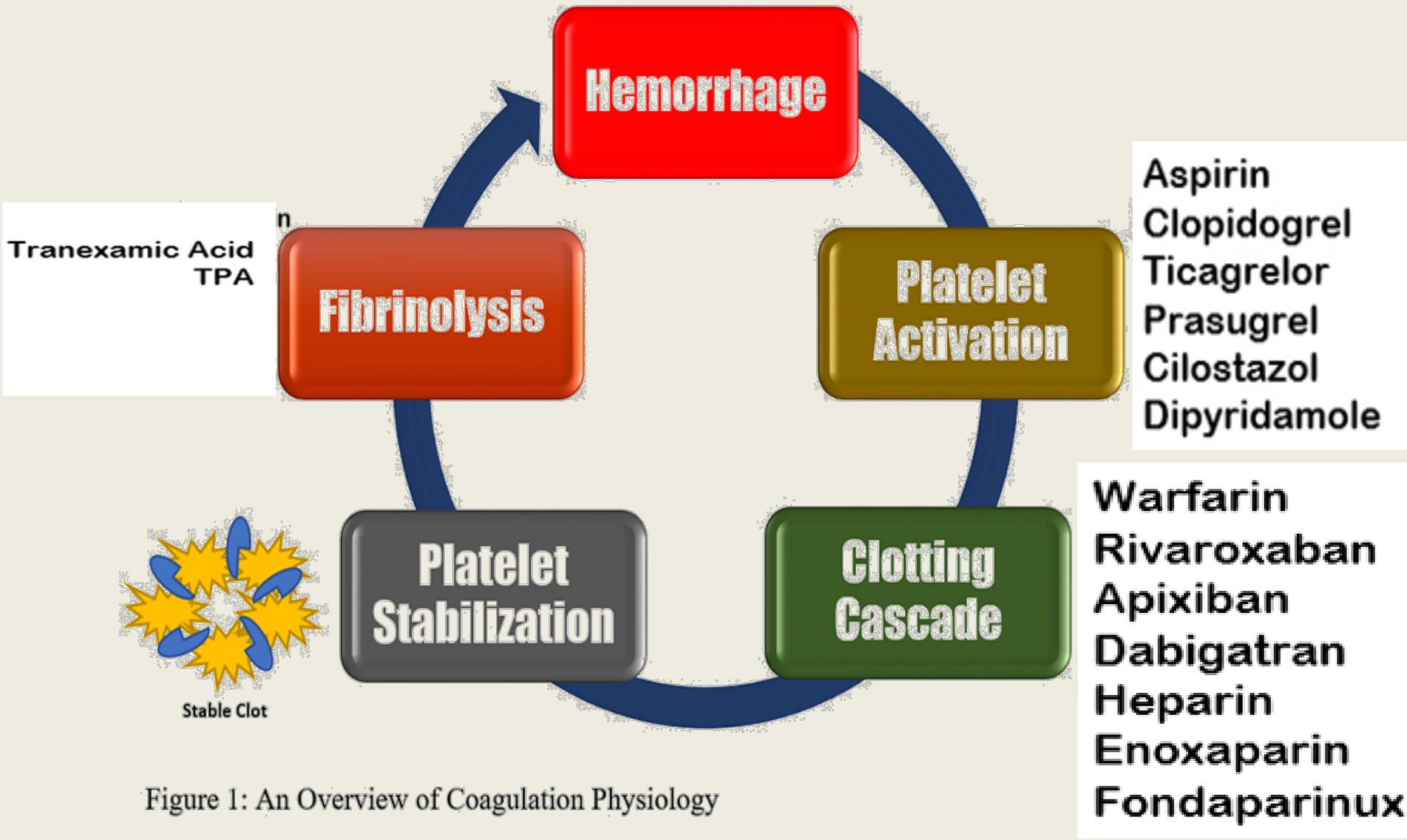


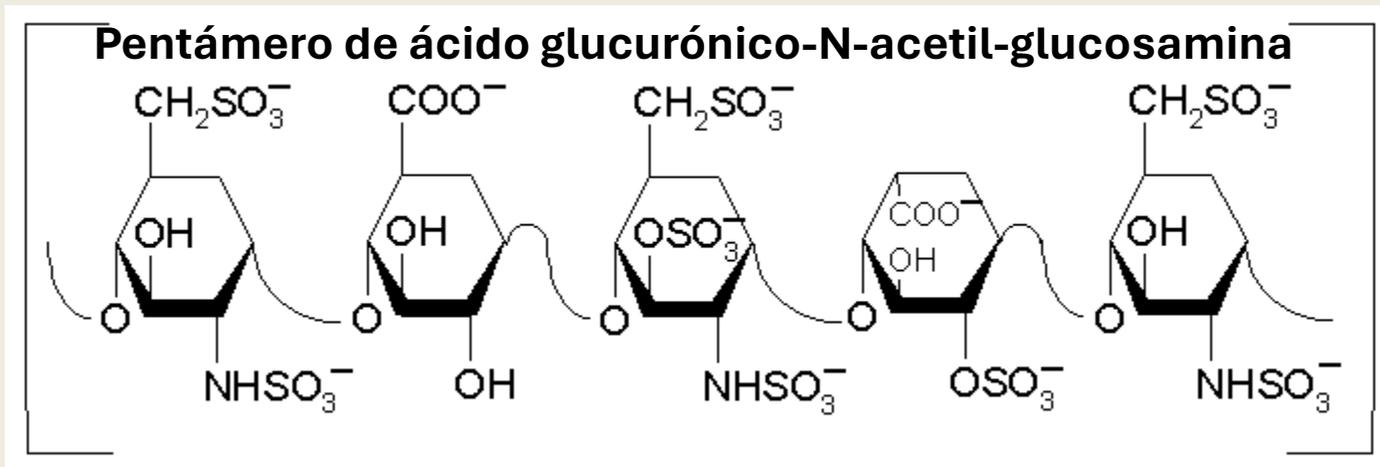
Figure 1: An Overview of Coagulation Physiology

Anticoagulantes parenterales

- Heparina no fraccionada
- Heparinas de bajo peso molecular
- Inhibidores selectivos de Xa
- Inhibidores directos de trombina

HEPARINA

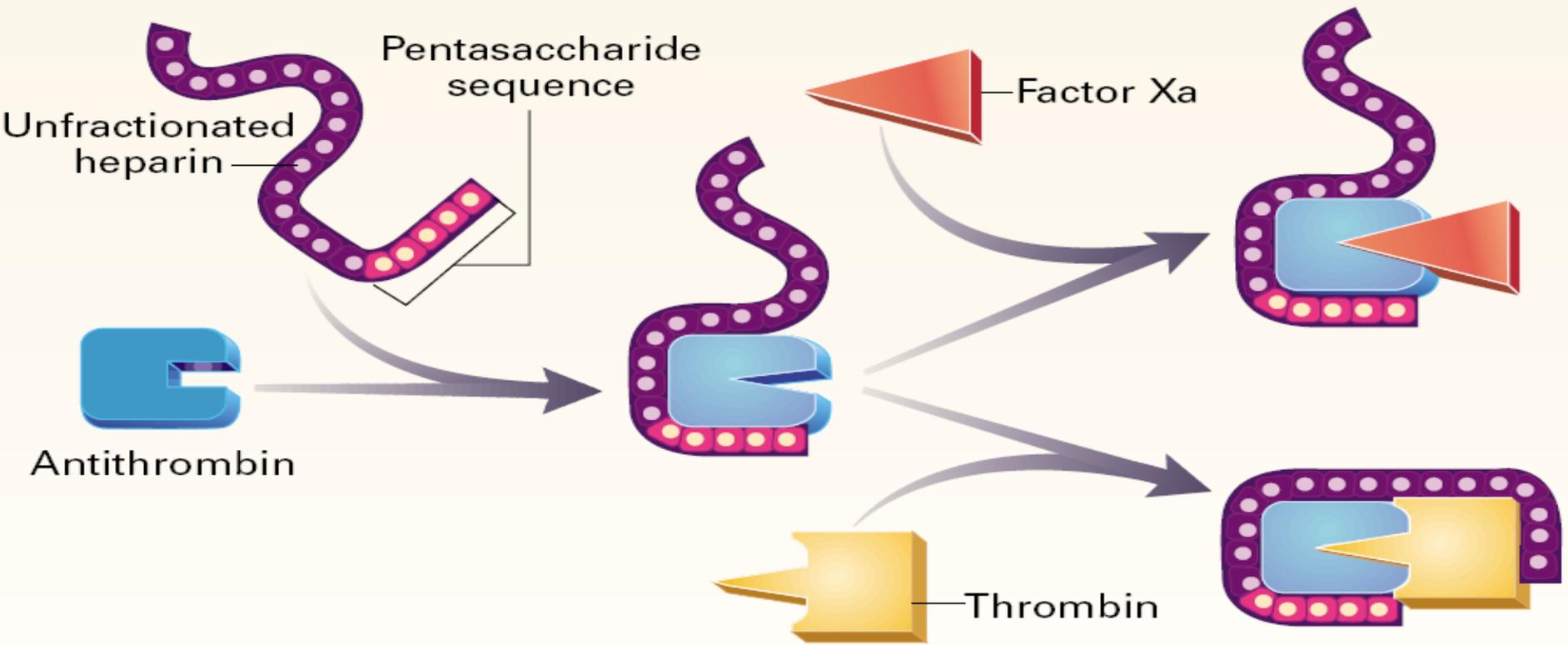
- Mucopolisacárido sulfatado
- Peso Molecular: 1 -30 kDa
- Origen bovino o porcino
 - La unidad mínima activa es un pentasacárido



Heparinas de No Fraccionada

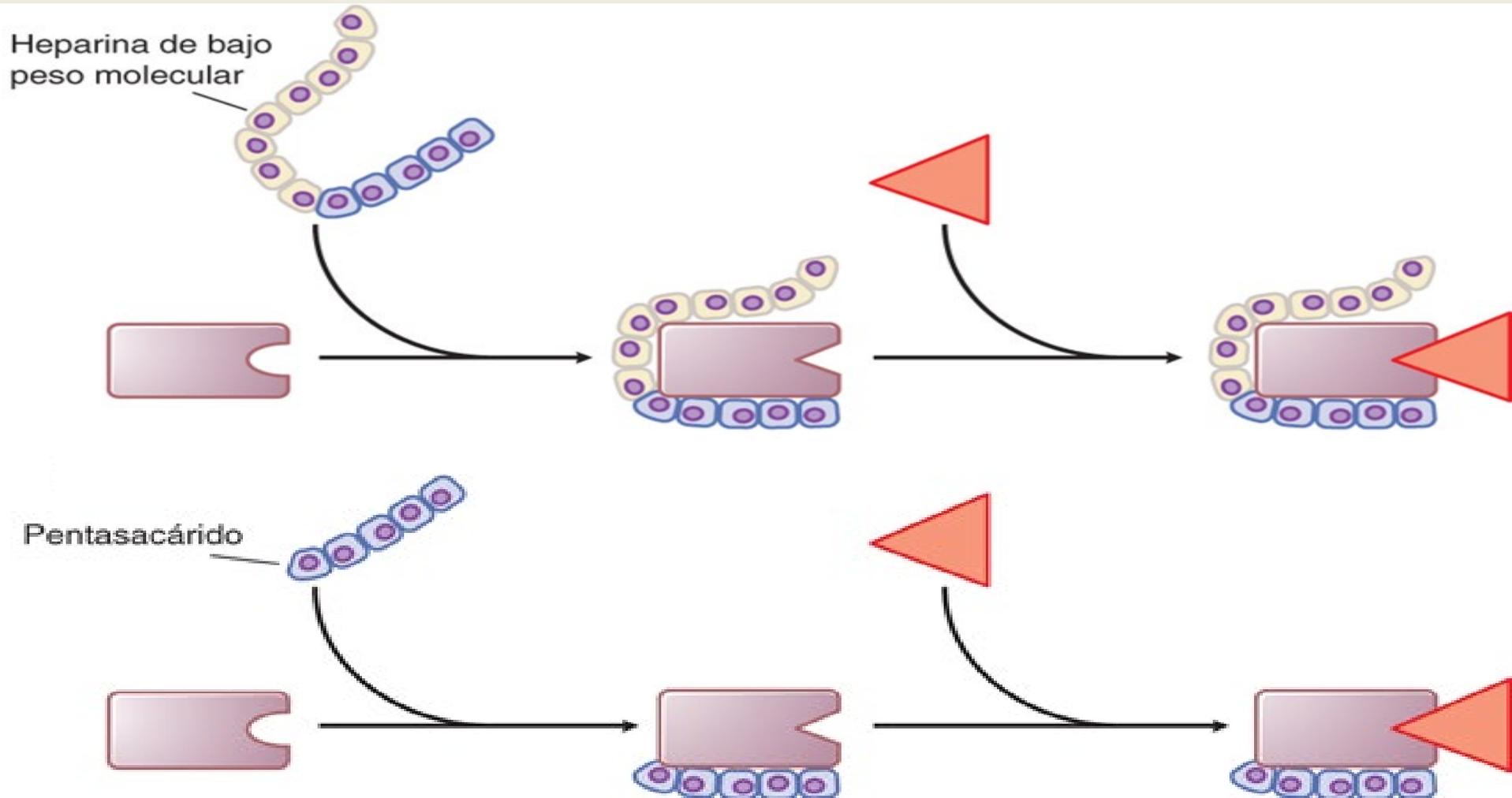
Mecanismo de acción

- Unión de alta afinidad con Antitrombina III
 - ↑ 1000 veces actividad para inhibir enzimas coagulación
 - Antitrombina inhibe a trombina (IIa), IXa y Xa
- También se unen e inhiben Factor Xa



Heparinas de Bajo Peso Molecular (1-5 kDA); Mecanismo de acción

- Unión con Antitrombina III y Factor **Xa**
- Mejor biodisponibilidad S.C. y mayor vida media
- **Enoxaparina**: tiene eficacia similar a heparina
- **Fondaparinux** pentasacárido sintético



Anticoagulantes parenterales

- Enoxoparina y fondaparinux tienen poco efecto sobre plaquetas
- Heparina es intravenosa; Fondaparinux y enoxoparina son subcutáneas
- Usos:
 - Tratamiento anticoagulante inicial en TVP y embolia pulmonar
 - Angina inestable; Infarto agudo
 - Angioplastia coronaria (no fondaparinux)
 - Trombopprofilaxis en pacientes inmovilizados por enfermedades médicas o cirugía mayor

Heparinas: Reacciones Adversas

- **Sangrado**
 - Riesgo de sangrado
 - Mayor riesgo en mujeres y en falla renal
 - La actividad se evalúa con TTPa*
 - Efecto anticoagulante se revierte con protamina (heparina no fraccionada)
- Trombocitopenia
 - Heparina, raro con fondaparinux
 - Anticuerpos anti complejos de heparina-factor plaquetario 4 (proteína que neutraliza a heparina, derivada de plaquetas)
 - Sangrado
 - Tromboembolismo
 - Bivalirudina, argatroban, viroxaban, fondaparinux

Inhibidores directos de trombina I.V.

- **Bivalirudina:**
 - Fragmento sintético de hirudina (20 aa);
 - Hirudina: Proteína (65 aa) extraída de saliva de sanguijuela (*Hirudo medicinalis*)
 - Hirudina recombinante (lepirudina, desidurina)
 - » Altamente eficaz: inhibición irreversible; se une a trombina libre y unida a fibrina.
 - » Administración parenteral; vida media corta
 - Aprobado para anticoagulación en durante tromboplastía;
 - vida media 20 minutos
- **Argatroban:**
 - Antagonista reversible de **t**rombina
 - Vía parenteral
 - Prevención de tromboembolismo en fibrilación auricular
 - Prolonga el TTPa
 - Trombocitopenia inducida por heparina
 - Anticuerpos antiheparina unida a plaquetas

Anticoagulantes Orales

- Warfarina
- Acenocumarol

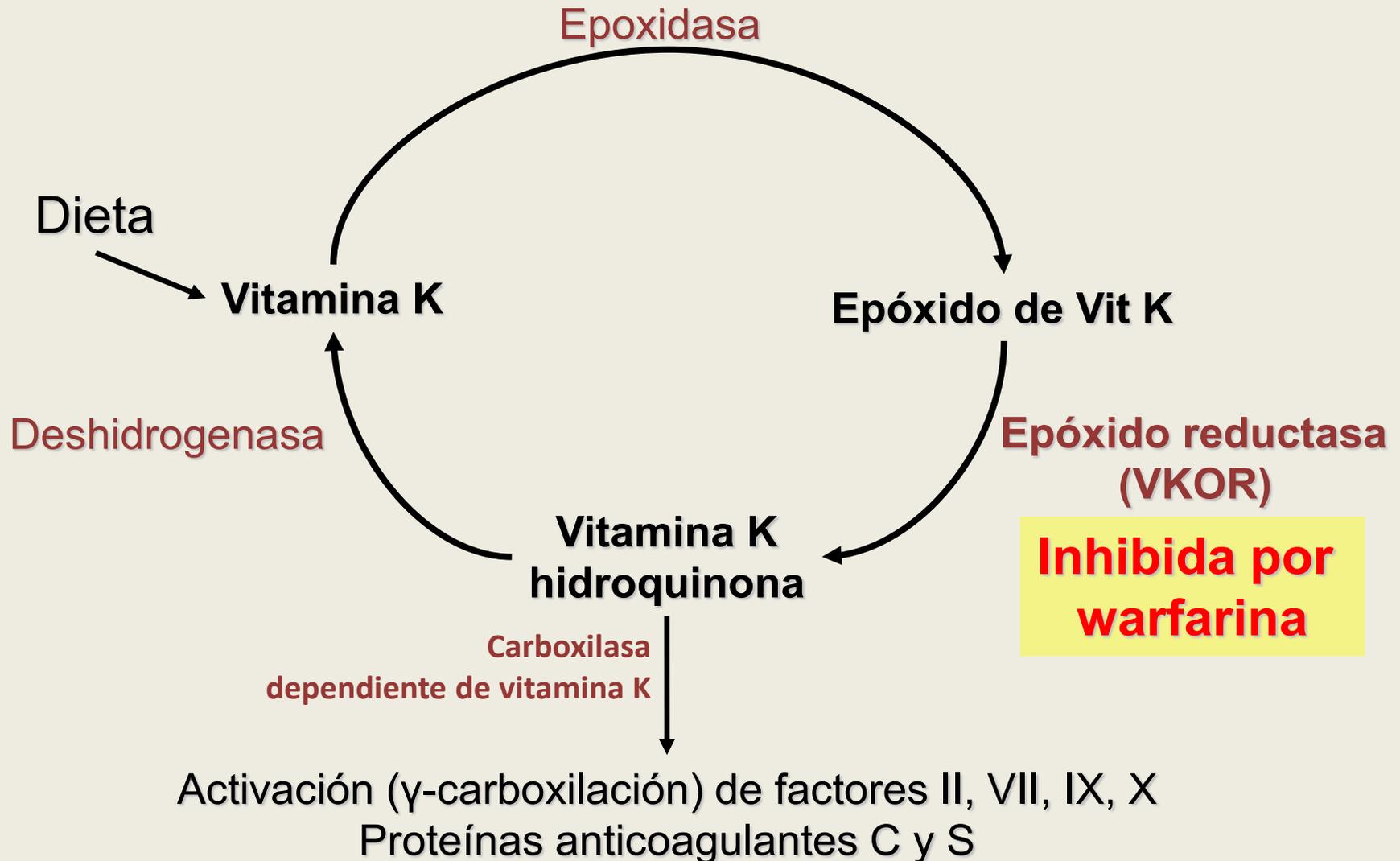


FARMACOCINÉTICA:

- 100% biodisponibilidad
- Altísima unión a proteínas
- Vida media prolongada (24 - 36 horas)
- Metabolismo hepático
 - Polimorfismo CYP2C9 y VKORC1
 - Variabilidad en la respuesta
 - **Múltiples interacciones medicamentosas**

WARFARINA - ACENOCUMAROL

Mecanismo de Acción



WARFARINA - ACENOCUMAROL
Latencia del Efecto

Vida media de los factores de coagulación:

Factor VII: 6 horas

Factor IX: 24 horas

Factor X: 40 horas

Factor II: 60 horas

Latencia del efecto anticoagulante: 24-48 horas

WARFARINA -ACENOCUMAROL

- Usos
 - Manejo ambulatorio de
 - Trombosis venosa profunda
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Prevención de ACV y embolia en fibrilación auricular
- Índice internacional normalizado (INR) 2 a 3
 - Basado en tiempo de protrombina

WARFARINA -ACENOCUMAROL

- Reacciones adversas

- **SANGRADO**

- Si INR > 10 Vitamina K

- No es efecto inmediato, porque se requiere nueva síntesis de factores carboxilados

- Malformaciones congénitas

- Necrosis cutánea

- deficiencia de proteína C o S

- Consumo de vitamina K
 - Hombre adulto es de 120 microgramos (mcg).
 - Mujer adultas es de 90 microgramos.
 - Fitonadiona
 - Si bien consumir cantidades pequeñas de alimentos ricos en vitamina K no debería causar problemas, evita consumir **GRANDES** cantidades de:
 - Espinaca; Acelga; Berros
 - Repollitos de Bruselas; Repollos verdes; Brócoli; Coliflor
 - Espárragos
 - Té verde; Manzanilla
 - Jugo de arándanos; Etanol (alteran el metabolismo hepático de warfarina)
 - Flora intestinal sintetiza grandes cantidades de la vitamina K

- Hipovitaminosis K
 - Tendencia mayor a las hemorragias
 - Proteínas dependientes de la vitamina K en hueso, (osteocalcina y la proteína Gla de la matriz),
 - podría explicar por qué pueden surgir anomalías óseas fetales con la administración de warfarina a la madre en el primer trimestre del embarazo

Anticoagulantes Orales

- **Inhibidores directos de la trombina**

- Dabigatran

- Bloquea de manera competitiva e irreversible el sitio activo de la trombina libre y unida al coágulo.
 - Tiempo de protrombina diluido
 - Tratamiento de la tromboembolia venosa aguda después de al menos cinco días de anticoagulación parenteral
 - Prevención secundaria de la tromboembolia venosa
 - Prevención de ACV en fibrilación auricular
 - RAM: **SANGRADO**

Anticoagulantes Orales

- **Inhibidores directos orales del factor Xa**

- **Rivaroxabán, apixabán**

- No requieren vigilancia rutinaria de la coagulación
- No requiere tratamiento previo con heparinas
- USOS
 - Prevención del accidente vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular
 - Tratamiento de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar
 - Trombopprofilaxis posoperatoria en artroplastia de cadera o rodilla
 - Rivaroxaban combinado con Aspirina en enfermedad arterial coronaria o periferica
- RAM:
 - **SANGRADO**
 - » Hemorragia *digestiva*

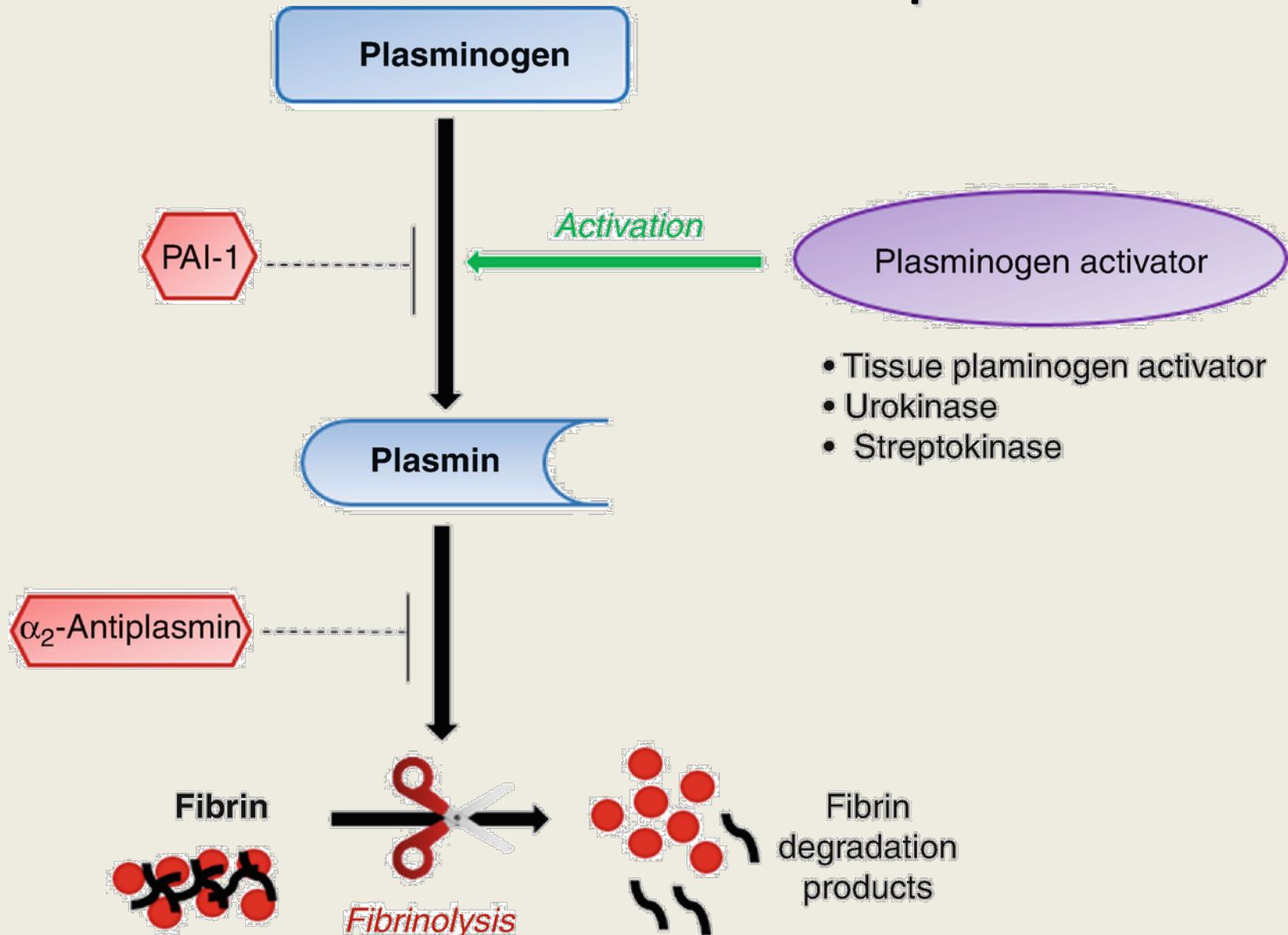
- Sangrado por anticoagulantes
 - **Protamina** → Heparina de alto peso molecular
 - **Vitamina K** → Warfarina
 - **Idarucizumab** (anticuerpo monoclonal humanizado)
→ Dabigatran
 - **Andexanet α** (factor Xa recombinante) → Ribaroxaban

Fibrinolíticos

Catalizan la formación de plasmina generando un estado lítico generalizado

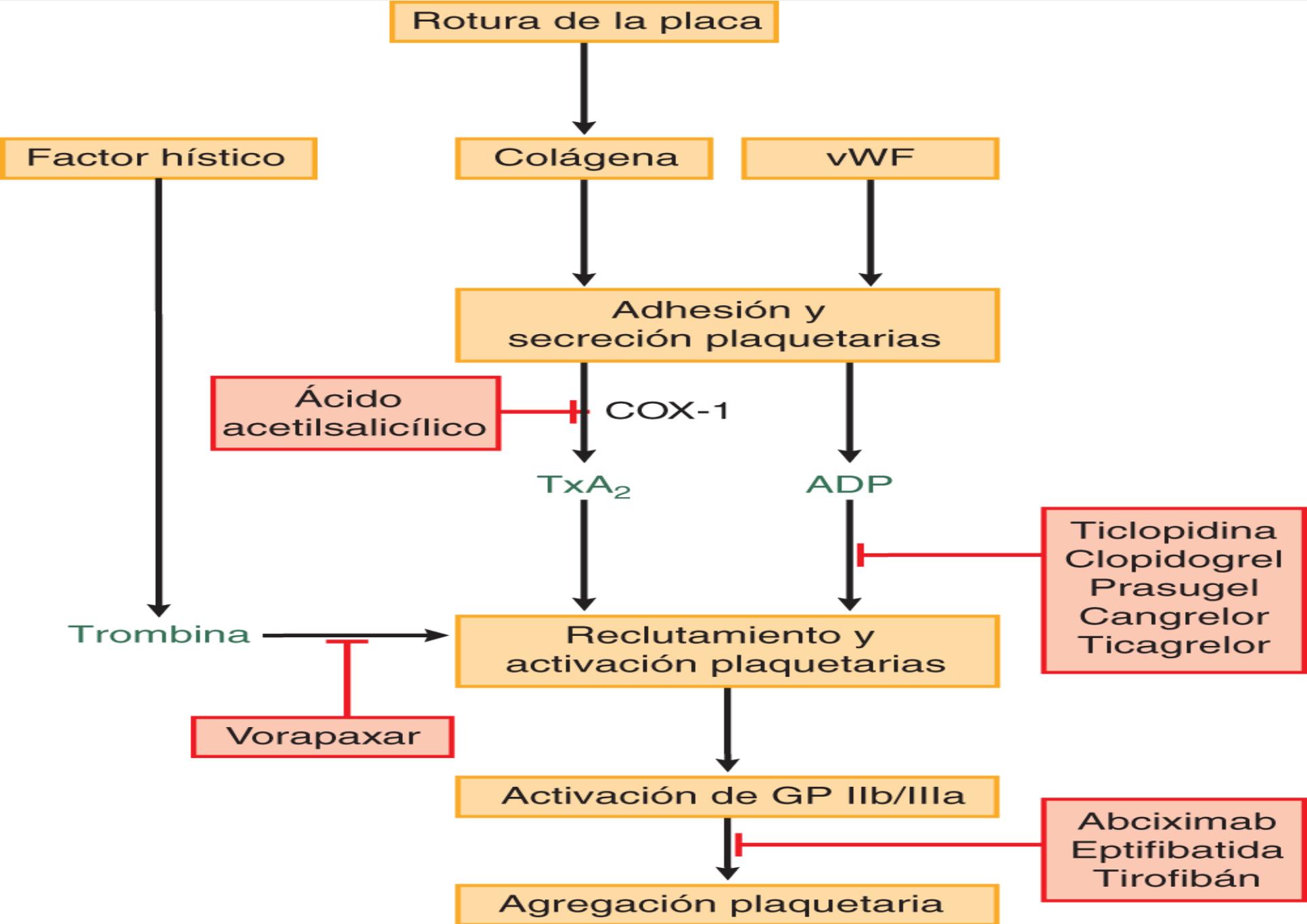
- **Factor activador del plasminógeno tisular (t-PA)**
 - Activa al plasminógeno unido a fibrina evitando (en teoría) activación sistémica
 - Infarto miocárdico agudo
 - Accidente cerebrovascular isquémico
 - Embolia pulmonar
 - **Tenecteplase, alteplase**
- Estreptokinasa (no es una enzima); Urokinasa
 - Se prefiere el alteplase

Acción fibrinolítica de la plasmina



- **Ácido tranexámico**
 - Inhibidor de la fibrinólisis
 - compite por el sitio de unión de lisina sobre el plasminógeno y plasmina impidiendo la interacción de plasmina con la fibrina

Agentes Antiagregantes Plaquetarios



Antiagregantes Plaquetarios

- **Aspirina**

- Inhibición de COX1 Plaquetaria
 - Tromboxano A₂
- 100 mg/día
 - Dosis mayores intensifican RAM
- No es efecto compartido con otros AINES reversibles

- **Clopidogrel - Prasugrel**

- Inhibidor irreversible del receptor P2Y₁₂ plaquetario
- Debe ser activado en hígado, por lo que el inicio de acción es lento (2 h)
 - Polimorfismos en CYP2C19
- Prasugrel: síndrome coronario agudo

Antiagregantes Plaquetarios

- **Ticagrelor**

- Inhibidor reversible del receptor $P2Y_{12}$
 - Comienzo y desaparición de acción más rápidos
- Inhibición más intensa y previsible de la agregación plaquetaria
- Ticagrelor y Prasugrel mayor riesgo de hemorragia intracranial

- **Varopaxar**

- Antagonista competitivo de los receptores PAR-1
- Inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina
- Se administra en combinación con clopidogrel o aspirina

- *Abciximab* (anti-receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$); *eptifibatida*, *tirofibán* (inhibidor del receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$)

Resumen de Fármacos

- **Anticoagulantes parenterales**

- Heparina No fraccionada
- Enoxoparina
- Fondaparinux
 - *Protamina*
- Bivalirudina
- Argatroban

- **Anticoagulantes orales**

- Warfarina
- Acenocumarol
 - *Vitamina k*
- Dabigatran
 - *Idarucizumab*
- Ribaroxaban
 - *Andexanet α*

- **Fibrinolíticos**

- Alteplase
- Tenecteplase

- **Antifibrinolíticos**

- Ácido Tranexámico

- **Antiagregantes plaquetarios**

- Aspirina
- Clopidogrel
- Ticagrelor
- Varopaxar

Fármacos Hematínicos y Hematopoyéticos

Agentes hematínicos y hematopoyéticos

- **Factores de crecimiento**

- **Eritropoyetina**
- Factores estimulantes del crecimiento de colonias
 - Granulocitos
 - Monocitos
 - Macrófagos
- Trombopoyetina

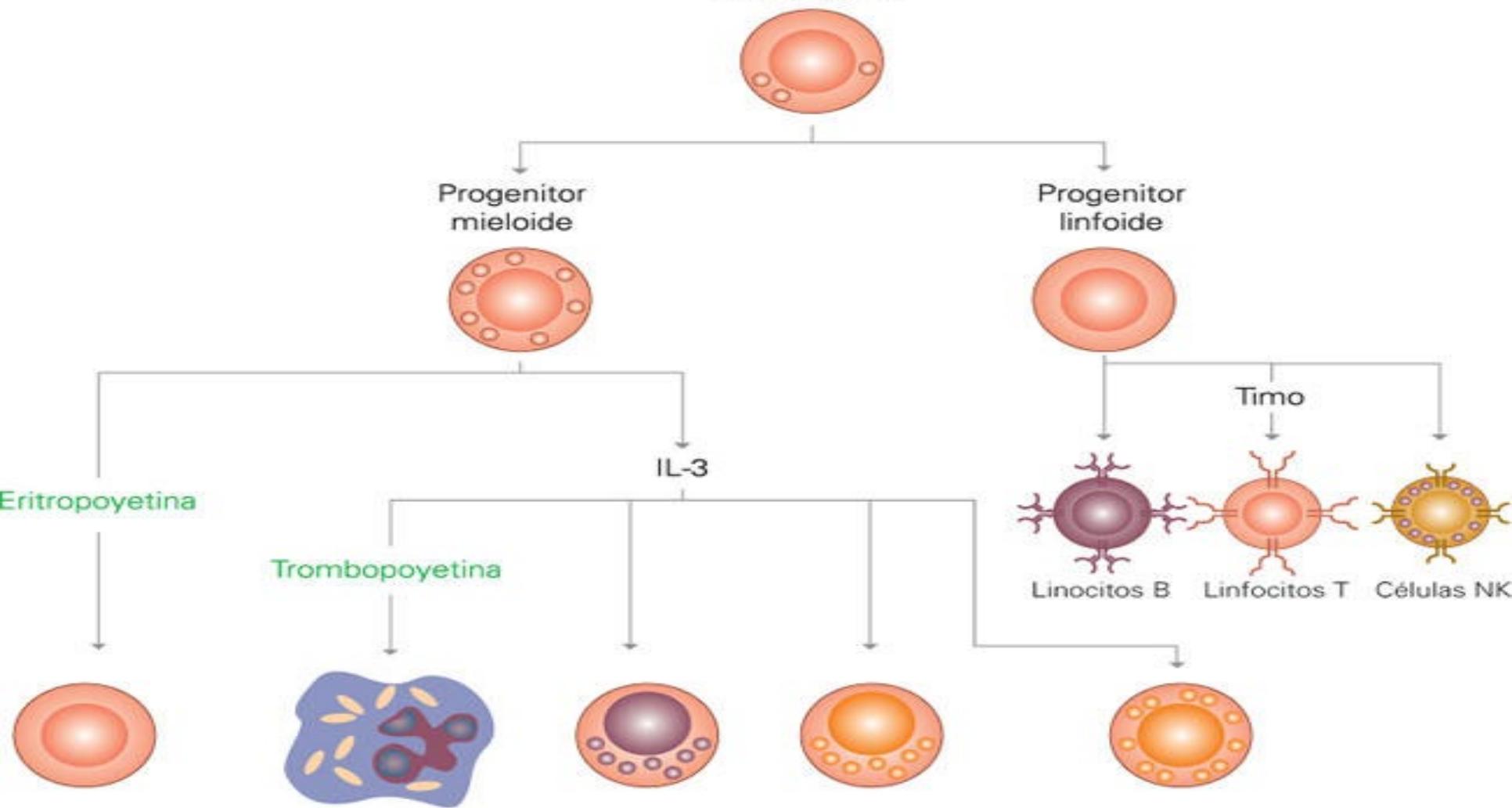
- **Minerales**

- **Hierro**
- Cobre
- Cobalto

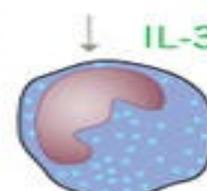
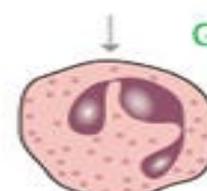
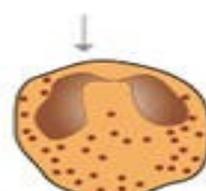
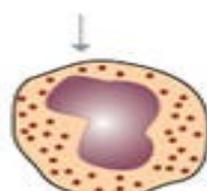
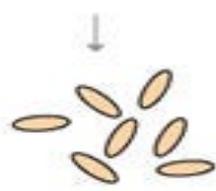
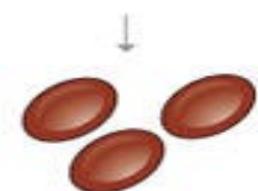
- **Vitaminas**

- **Ácido Fólico**
- **Vitamina B12**
- Piridoxina
- Acido Ascórbico
- Riboflavina

Célula multipotente

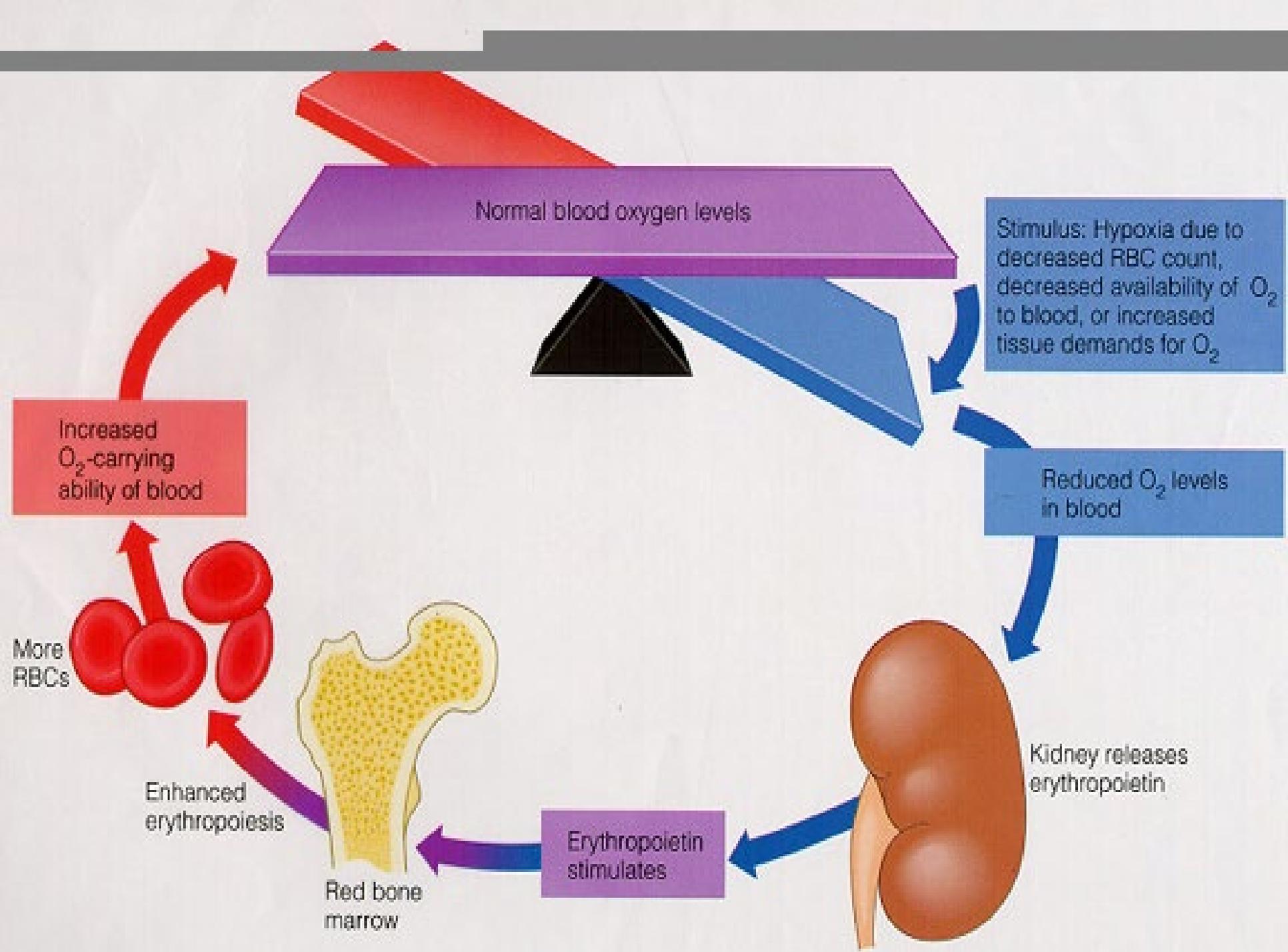


Células precursoras



G-CSF
IL-3

IL-3



Eritropoyetina

- Aumento
 - Anemia
 - Hipoxia
- Disminución
 - Insuficiencia renal
 - Infección o estado inflamatorio
 -

Eritropoyetina



- Eritropoyetina recombinante humana
 - Epoetin α , β , ζ , ω)
 - Casi idéntica a la nativa que es **muy** glicosilada
 - Las modificaciones post-traduccionales son ligeramente diferentes
 - » Detección en atletas*
 - Uso parenteral: SC o IV
 - Aclaramiento en 4-8 horas, administración una vez a la semana
 - \$3000 a \$150000
 - No produce reacciones alérgicas
 - Asociar ingesta adecuada de hierro

Eritropoyetina

- Anemia por
 - **Insuficiencia renal,**
 - Neoplasias malignas hematológicas
 - Quimioterapia
 - *Prematuridad*
 - Hemoglobinopatías
 - Enfermedades autoinmunes
- Pacientes en diálisis
 - Aumento de trombosis
- Deshidratación
 - Trombosis por hiperviscosidad
- Aplasia de células rojas
 - Anticuerpos
 - Neoplasia
 - Infección
 - Enfermedad hematológica subyacente
 - Deficiencias vitamínicas
 - Hemolisis

The World Anti-Doping Code
THE 2008 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL STANDARD

PROHIBITED METHODS
M1. ENHANCEMENT OF OXYGEN TRANSFER

- The following are prohibited:
1. Blood doping, including the use of autologous, homologous or heterologous blood or red blood cell products of any origin.
 2. Artificially enhancing the uptake, transport or delivery of oxygen, including but not limited to perfluorochemicals, efaproxiral (RSR13) and modified haemoglobin products (e.g. haemoglobin-based blood substitutes, microencapsulated haemoglobin products).

Una palabras acerca del “blood doping”

- Como la resistencia atlética está determinada por la VO2max, el aumento de Hb incrementa VO2max
- Aumentar capacidad de transportar oxígeno
 - Transfusiones
 - EPO
- Si a los atletas se les detecta eritropoyetina, las sanciones pueden ir desde suspensiones de dos años a la prohibición de por vida de la competencia
 - Riesgo de muerte por embolia pulmonar, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio



Fármacos útiles en anemias hipocrómicas

- Hierro y sales de hierro
 - Anemia ferropénica
 - Ingesta inadecuada, malabsorción, sangrado, aumento de requerimientos (embarazo)
 - Otros efectos
 - Hemoproteínas: mioglobina, citocromos, catalasa, peroxidasa, xantina oxidasa, α -glicerofosfato oxidasa mitocondrial
 - Hierro natural: óxido o hidróxido de hierro sin actividad biológica

Contenido corporal total de Fe		
	Mg/kg peso corporal	
	hombres	Mujeres
Fe esencial		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina y enzimas	6	5
Depósitos de Fe	13	4
Total	50	37

HIERRO DIETÉTICO

14.4 mg/día;
6 mg/1 000 kcal

MUCOSA INTESTINAL

absorción 1 mg/día

HIERRO PLASMÁTICO

reserva: casi 3 mg;
recambio: 10 veces al día

MÉDULA ÓSEA ERITROIDE

captación de casi 25 mg/día

ERITROCITOS CIRCULANTES

reserva: 2 100 mg;
recambio diario: 18 mg

LÍQUIDO INTERSTICIAL

INTERCAMBIO EN EL PARÉNQUIMA (en especial en el hígado)

6 mg/día

RESERVAS DE FERRITINA

TEJIDO RETICULOENDOTELIAL

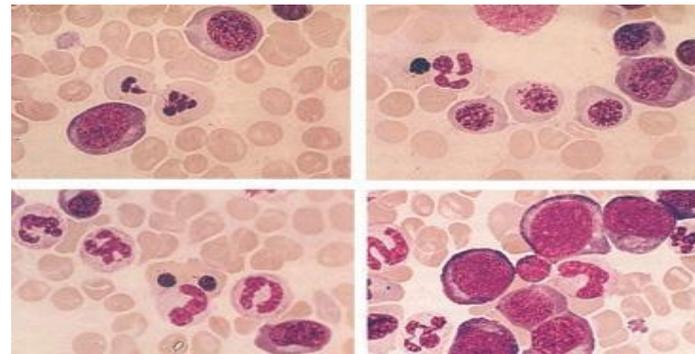
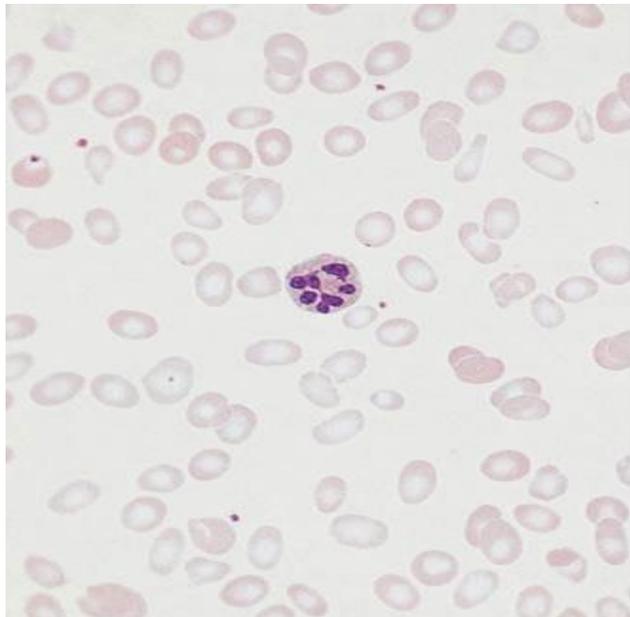
25 mg/día de la masa eritroide

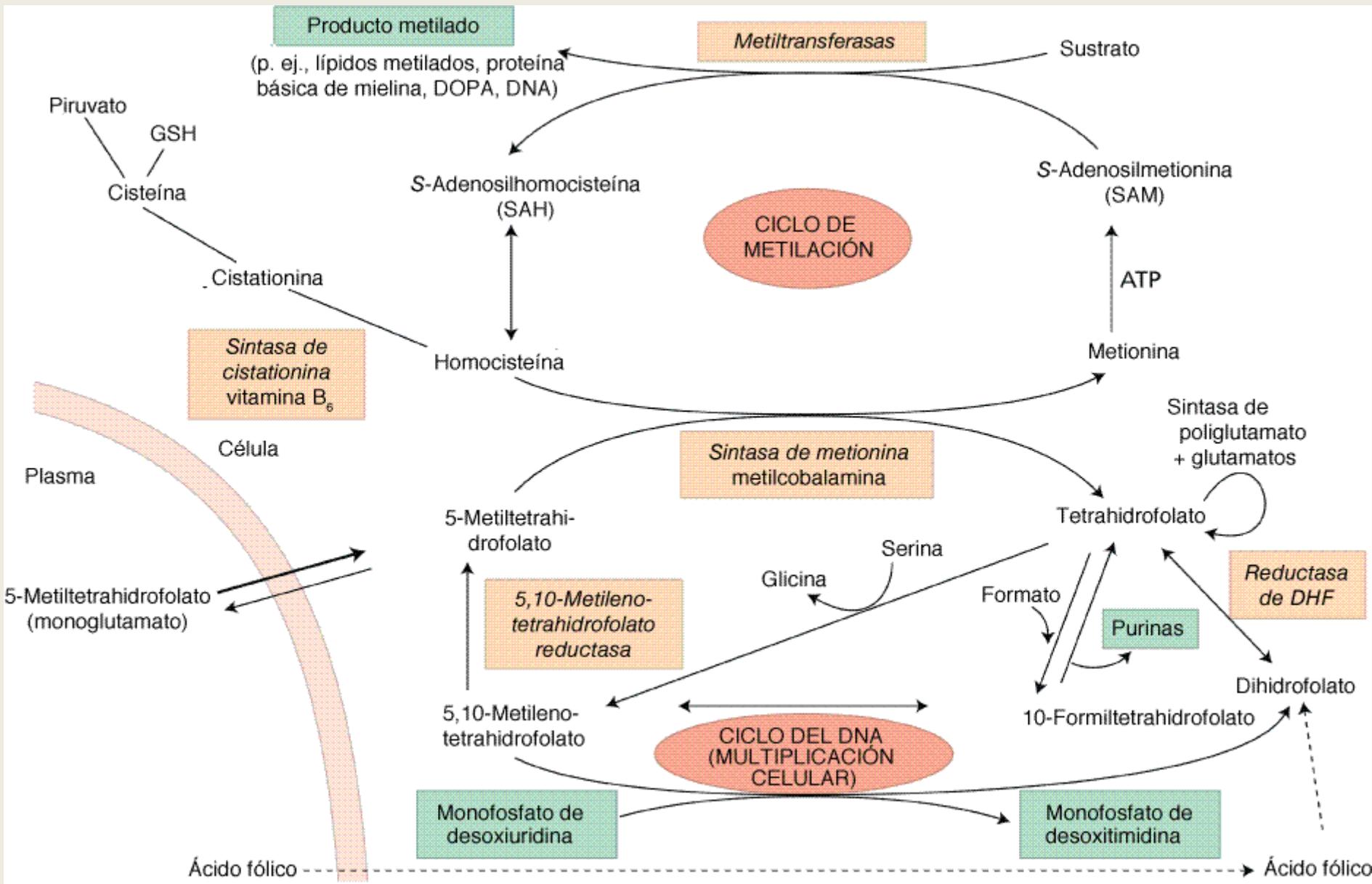
Fármacos útiles en anemias hipocrómicas

- Hierro oral
 - Sulfato Ferroso [fumarato, succinato, gluconato, etc]
 - 3 veces mas absorción que sales férricas
 - La dosis se calcula en base al contenido de Fe elemental
 - 20% Fe elemental en $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
 - Ácido ascórbico aumenta absorción en 30% y también las RAM
 - No se recomienda usar en combinaciones
 - La respuesta al tratamiento se evalúa con niveles de Hb
- Respuesta a la terapia con Fe:
 - Severidad de la anemia
 - Tolerancia del paciente al Fe
 - Efecto techo en la absorción
 - A lo más 40-60 mg/día: a mayor dosis menor tasa de absorción
 - Otras Enfermedades concurrentes
 - Se evalúa con hematocrito y reticulocitos y solo después de 4 semanas
 - RAM (25% -40% casos)
 - Dispepsia, pirosis, náusea, malestar gástrico, diarrea o constipación

Fármacos útiles en anemias megaloblásticas

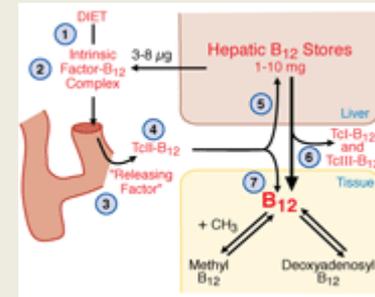
- Vitamina B12 y Ácido fólico
 - Esenciales para transferencia de grupos metilo
 - Síntesis de DNA, Síntesis proteica, reacciones de metilación, síntesis de poliaminas





Vitamina B₁₂

- Fuentes:
 - Productos de origen animal
 - Vegetales contaminados con microorganismos que la producen
- Absorción y distribución
 - Factor intrínseco; transporte activo
 - Transcobalamina II
- Patología
 - Anemia megaloblástica
 - Desmielinización → neuropatía y demencia (B₁₂)
- Terapia
 - Oral; I.M. → ausencia de factor intrínseco



Bibliografía

Golan, D., Armstrong, E. y Armstrong, A. (2017). Principios de farmacología : bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico .<http://www.bibliografias.uchile.cl/2358>.

Katzung & Trevor, Farmacología. Examen & revisión, 13e (2021)
Bertram G. Katzung, Marieke Kruidering-Hall, Rupa Lalchandani
Tuan, Todd W. Vanderah, Anthony J. Trevor
Disponible en
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3116§ionid=265803593>

