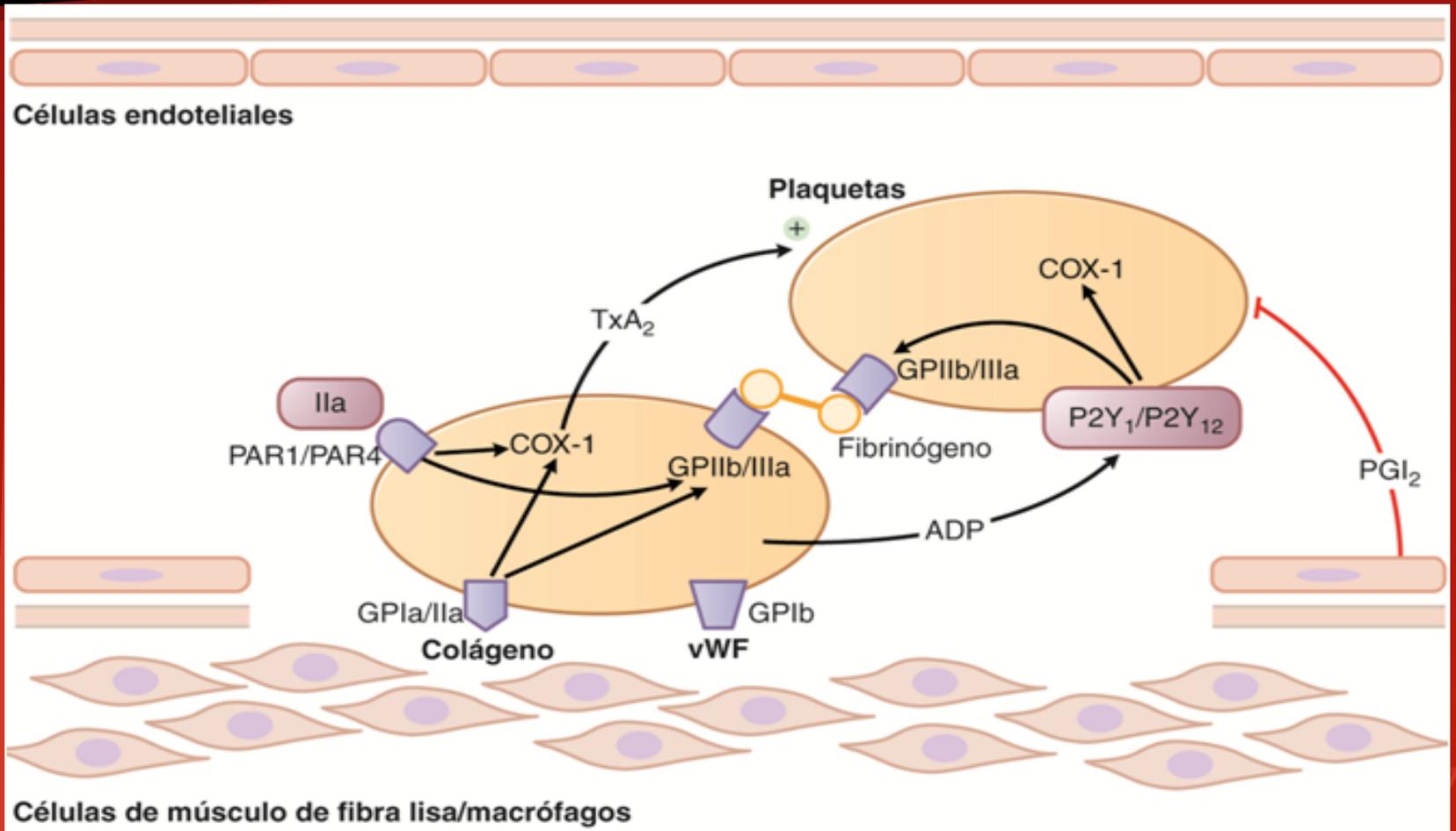


★ ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES

LEANDRO BARBOZA (dpto. farmacología y terapéutica)

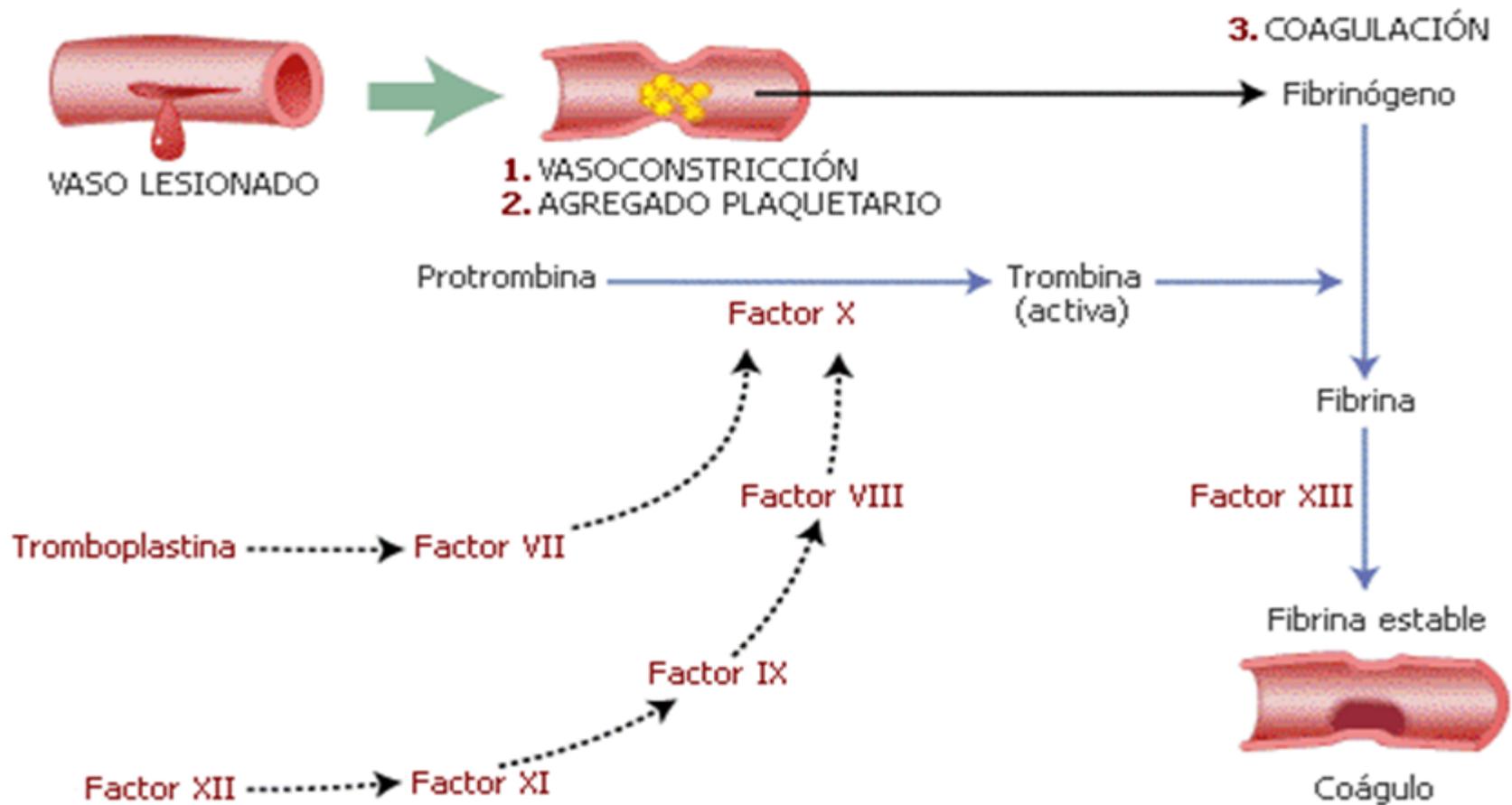
★ mecanismos de agregación plaquetaria



★ SISTEMAS DE COAGULACIÓN

- Proteasas: II, VI, IX, X, XI, XII y XIII
- cofactores no enzimáticos: V y VIII, factor hístico
- factores vit K dptes: II, VII, XI y X

★ fisiología de la hemostasis



★ anticoagulación fisiológica

- antitrombinas: (sulfato de heparano)
 - inhibe factor IIa y Xa
- sistema de proteína C
 - inhibe factores Va y VIIIa
 - vitamina K dpte
 - cofactor proteína S
- sist fibrinolítico
 - plasminógeno en plasmina
 - degrada fibrina



1. Anticoagulantes

- Orales: Warfarina/ Nuevos: Dabigatrán y rivaroxabán
- Parenterales: Heparina y HBPM

2. Antiagregantes Plaquetarios

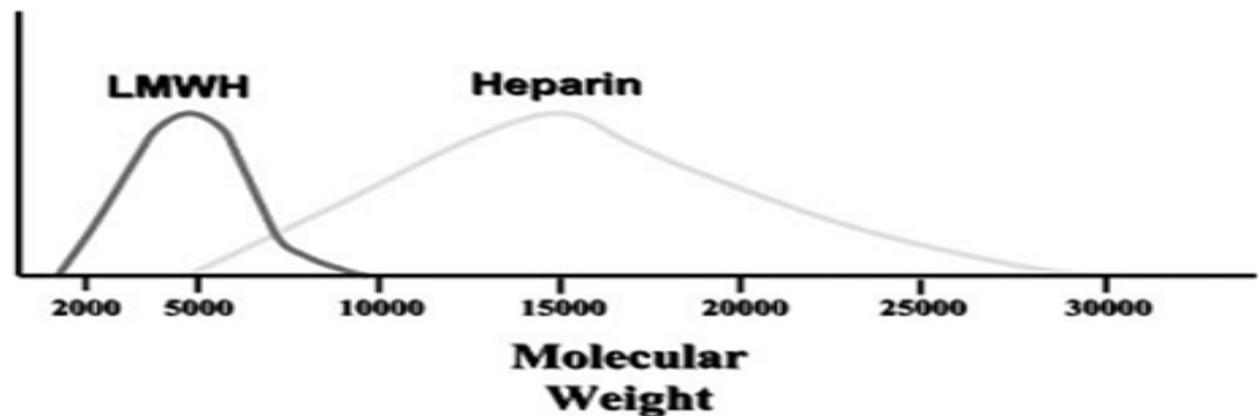
- Aspirina
- Clopidogrel y Prasugrel
- Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa

3. Fibrinolíticos

- Estreptoquinasa
- rt-PA

★ ANTICOAGULANTES parenterales

- HEPARINA NO FRACCIONADA:
 - cálcica o sódica
- FRACCIONADA O DE BAJO PESO MOLECULAR
 - enoxaparina o nadroparina



★ HEPARINA NO FRACCIONADA

MECANISMO DE ACCIÓN:

- Unión a AT III:

A través de secuencia pentasacárida de alta afinidad

Potencia su efecto X 1000

Inhibe irreversiblemente la trombina

Inhibe Factores IXa, Xa, XIa y XIIa

Prolonga el aPTT (vía intrínseca)



EFECTOS:

- El efecto anticoagulante varía ampliamente entre pacientes y es **difícil de predecir**, ya que parte de la heparina queda inactivada.
- En procesos tromboembólicos, la UPP aumenta para obtener un efecto anticoagulante óptimo se necesitan **dosis elevadas de heparina**.

FARMACOCINÉTICA:

- ★ sódica: i/v o s/c
- ★ cálcica: s/c
- ★ UPP y células plasmáticas es variable
- ★ Excreción: un mecanismo rápido saturable y otro más lento de primer orden.
 - fase saturable, celular.
 - el mecanismo lento es principalmente renal.
- cinética de la respuesta anticoagulante de la heparina no es lineal, si aumenta la dosis, crece la intensidad como la duración de su efecto.
- no cruza placenta, ni se excreta en leche materna.

EFFECTOS ADVERSOS.

- Hemorragia: (3%)

Mayor i/v intermitente que continua

Asociada a causa primaria generalmente

- Trombocitopenia: (disminución 50% plaq)

- Generalmente aparece a los 5 a 10 dias de tto

- generalmente es un problema transitorio que cede con la suspension del tto.

- puede generar trombosis (excepcional)

● Osteoporosis:

Por estímulo de los osteoclastos

Usos prolongados

- Hiperpotasemia, por inhibición de la aldosterona

Contraindicaciones:

∅ Sangrado activo o alto riesgo

∅ Plaquetopenia < 100.000

∅ Hipersensibilidad



DOSIS:

Terapéutica: Bolo: 80 UI/Kg

Mantenimiento: 15 - 18 UI/Kg/hora

Profiláctica: 5.000 UI c/8 - 12 horas.

Monitorización: aPTT (vía intrínseca)

Antídoto: Sulfato de Protamina 1mg cada
100 UI de Heparina

★ HEPARINA BAJO PESO MOLECULAR

Características generales:

- Respuesta más predecible
- Eliminación Renal, no saturable, vida media más larga
- Menor unión a plaquetas y riesgo de Trombocitopenia
- Menor unión a osteoclastos, menor osteopenia

MECANISMO DE ACCIÓN:



Escasa unión a Trombina y a ATIII.

Alta unión a Factor Xa.

FARMACOCINÉTICA:

-Vía s/c

-Alta BD: 90%

-Vida media: 3 - 6 horas

-Eliminación Renal, cinética de orden 1

EFFECTOS ADVERSOS: similares heparinas no fraccionada

DOSIS:

- Profiláctica:

Enoxaparina 40 - 60 mg s/c / día

- Terapéutica:

1 mg/kg cada 12 horas o 1,5mg/kg/día (ETEVE)

★ WARFARINA (anticoag oral)

CARACTERÍSTICAS GENERALES:

- Estrecho rango terapéutico
- Importante variabilidad inter e intra individual en su respuesta
- Múltiples interacciones con fármacos y alimentos
- Requiere monitorización terapéutica paraclínica
- Riesgos elevados de no cumplir con la adherencia y monitorización

MECANISMO DE ACCIÓN:

- antagonista de la vitamina K (inhibe enzima epóxido reductasa). (glutamil carboxilasa gamma)
- inicio de acción depende de la vida media de los factores de coagulación:
 - ej factor II (50 HS)
 - prot c(8 HS), EFECTO PROCOAGULANTE, por tanto asociar con heparinas

FARMACOCINÉTICA.

- Buena BD v/o pero variable
- Alta unión a proteínas plasmáticas
- Cruza la placenta
- No pasa a la leche materna
- vida media 40 hs (duracion de accion 2 a 5 días)
- Metabolismo hepático: citocromo P450 / CYP 2C9
 - 30% de la población variante alélica: metabolizadores lentos: mayor riesgo de sangrado
- Excreción por orina y heces

EFEECTO ADVERSOS:



- hemorragias
 - INR entre 2 - 3: < 5%/año
 - INR > 3: 10 % /año
 - Edad: > 75 años
 - AP de sangrado
 - AP de ECV
 - Alcoholismo
 - Sangrado gastrointestinal
 - ANTÍDOTO: VIT K
- defectos congénitos y aborto
- necrosis cutanea

INTERACCIONES:



- inductores: BBT, CBZ, Rifampicina.
- inhibidores Cyp2C9
- ATB

MONITORIZACIÓN:

- T de P - INR (vía extrínseca)
- Objetivo: INR 2 - 3
- Semanal / Quincenal / Mensual

★ DABIGATRAN Y RIVAROXABAN

- nuevos anticoagulantes orales.
- dabigatran:
 - profármaco
 - bloquea reversiblemente sitio activo de la TROMBINA
- rivaroxaban
 - inhibidor del factor Xa
- No existe forma de monitorizarlos
- no hay antídoto específico

★ ANTIAGREGANTES



★ AAS (ASPIRINA)

MECANISMO DE ACCIÓN:

- Inhibición irreversible la COX
- Alta selectividad por COX 1 (plaquetaria, estómago, riñón)
- Inhibición COX 2 a altas dosis (inducible)
- A nivel plaquetario:
 - Inhibe producción de TX A₂
 - Escaso efecto sobre la producción de PGI₂
 - Efecto dura toda la vida biológica plaquetaria (7 a 10 días)

FARMACOCINÉTICA:



- Buena absorción v/o
- BD : 40 - 50%
- Inicio de acción: 1 hora
- Eliminación renal
 - Dosis mayores a 75 - 100 mg/día:
inhibición completa de la síntesis
 - Dosis menores a 75 - 100 mg/día:
inhibición acumulativa
 - Por lo tanto: dosis > a 75 - 100 mg/día
no aumentan el efecto sólo lo adelantan



EFFECTOS ADVERSOS:

- Hemorragia: pacientes anticoagulados, PA no controlada, dosis dependiente
- Gastrointestinales: uso concomitante otros AINEs, dosis dependiente

CONTRAINDICACIONES: sangrado activo, hipersensibilidad



EFICACIA CLÍNICA:

dosis 75-100 mg/día

- IAM: reducción de RR de muerte (24%) y reinfarto (49%)
- SCASEST: reducción RR de IAM y muerte (50%)
- ACV isquémico: disminuye RR de muerte, invalidez y recurrencia (primeras 24 horas)
- EVP
- AE
- Procedimientos de revascularización: reducción de riesgo de oclusión

DOSIS PARA EFECTO ANTITROMBÓTICO SON MENORES QUE PARA LOS OTROS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA AAS

★ TIENOPIRIDINAS.

TICLOPIDINA

CLOPIDOGREL

PLASUGREL

MECANISMO DE ACCIÓN:

- Bloqueo de agregación plaquetaria dependiente de ADP
- Inhibición irreversible del receptor P2Y₁₂ de ADP
- No efecto sobre el Ácido Araquidónico
- Profármacos
- Metabolización hepática: citocromo P450
- Efecto tiempo dependiente y acumulativo



(clopidogrel)

EFECTOS ADVERSOS y PRECAUCIONES:

- Hemorragia
- Gastrointestinales
- Rush
- Neutropenia <<< que Ticlopidina
- Precaución:
 - Terapia dual (AAS + Clopidogrel)
 - Uso concomitante de IBP (Omeprazol, Esomperazol, otros)

★ FIBRINOLÍTICOS

- Disolución de trombos y depósitos de fibrina en sitios de lesión vascular
- Promueven la transformación de Plasminógeno en Plasmina
- Dos grandes grupos:
 - No fibrino-específicos: estreptoquinasa, uroquinasa.
 - Activan al plasminógeno unido o al coágulo y el circulante
 - Lisan el coágulo y fibrinógeno circulante
 - Fibrino-específicos: activador tisular del plasminógeno (t-PA)
 - Activan el plasminógeno presente en el coágulo y muy poco el fibrinógeno circulante



EFECTOS ADVERSOS:

- Hemorragia gastrointestinal (4 a 5 %)
- ACV hemorrágico:
 - Estreptoquinasa: 1%
 - t-PA: 3/1000
- Reacciones Alérgicas con Estreptoquinasa:
0,7 - 4,4 %
- Hipotensión
- Fiebre



APLICACIONES TERAPÉUTICAS:

- IAM ST
- ACV isquémico de menos de 3 horas de evolución
- TEP masivo