Anticoagulantes

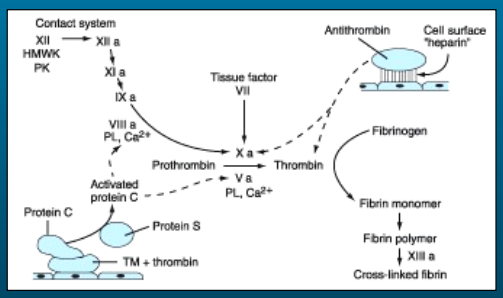
Dr. Chih Hao Chen Ku
Farmacología Básica
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

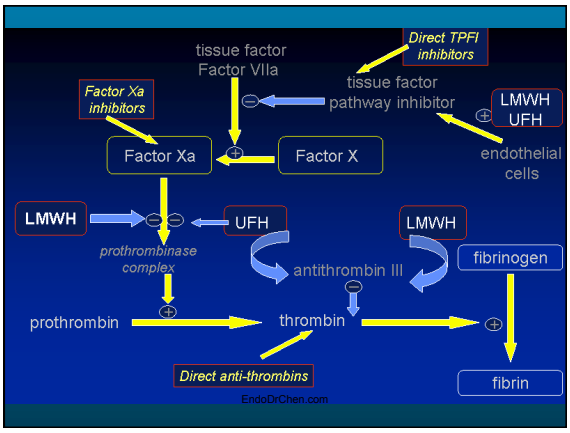
Fisiología

- Reacción inicial es vasoespasmo
- Plaquetas se adhieren a macromoléculas como colágeno en región subendotelial del vaso lesionado (adherencia)
- Agregación plaquetaria
- Activación local de factores de coagulación que lleva a un coágulo de fibrina

EndoDrChen.com

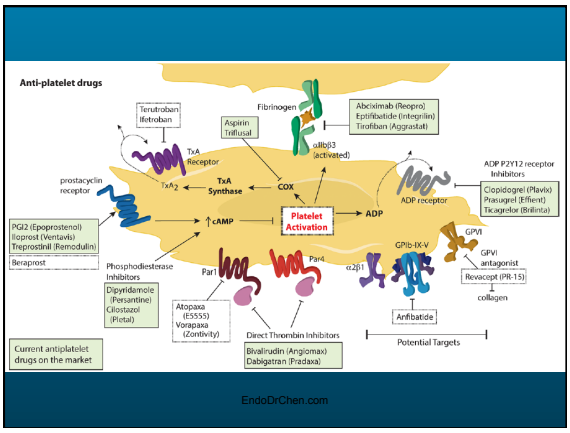


EndoDrChen.com



Antiagregantes plaquetarios

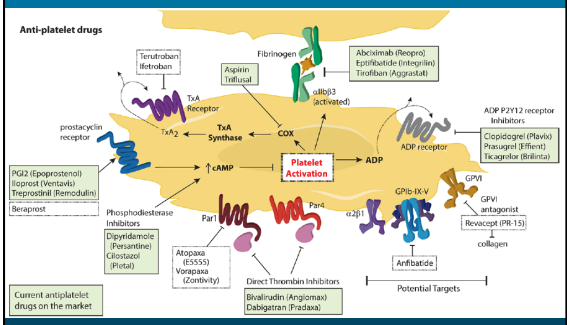
EndoDrChen.com



Clasificación

- Por interferencia en la vía del ácido araquidónico:
  - Inhibición del COX: AAS
  - Inhibición de tromboxano sintasa
  - Bloqueo de receptores PGH2/TXA2
  - Mecanismos duales
- Interferenica en la función del complejo GP IIb/IIIa
  - Inhibición por mecanismo ADP dependientes: ticlopidina, clopidogrel
  - Antagonistas del complejo: abciximab
- Modulación de mecanismos relacionados con AMPc y GMPc
  - Modulación de ciclasas: prostaciclina
  - Inhibición de fosfodiesterasas: dipiridamol

EndoDrChen.com



EndoDrChen.com

AAS

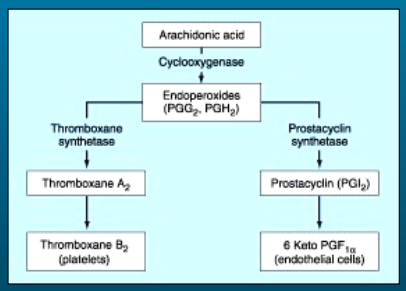
- En plaquetas, el principal producto de la vía del ácido araquidónico es el tromboxano A_2, inductor de agregación plaquetaria
- Aspririna inhibe formación de TxA_2
- Efecto permanente
- Efecto sobre prostaciclina endotelial?

EndoDrChen.com

Mecanismo de AAS

- Acetilación de un residuo de serina que previene el acceso del sustrato al sitio catalítico de la enzima
- Inhibe la acción de COX también en el megacariocito

EndoDrChen.com



EndoDrChen.com

AAS

- Rápidamente absorbido por TGI
- Tmax 30-40 minutos
- Efecto inhibitorio sobre PKs se observa a la hora
- Efectos adversos:
  - Sangrado gastrointestinal
  - Úlcera péptica

EndoDrChen.com

Ticlopidina

- Tienopiridina que actúa evitando la activación del receptor IIb/IIIa evitando la unión del fibrinógeno a plaquetas activadas
- Inhibe agregación plaquetaria y retracción del coágulo. Se absorbe bien VO y su absorción mejora en presencia de alimentos
- Alta unión a proteínas
- Efecto dura hasta 5-6 días luego de suspendido

EndoDrChen.com

Tienopiridinas

- Pueden modificar de forma irreversible P2Y12
- Clopidogrel reduce el número de sitios disponibles para activación por ADP

EndoDrChen.com

Ticlopidina

- Efectos adversos: hemorragia, náuseas, y diarrea en 10%; neutropenia en 1%
  - Reacciones dérmicas en forma de urticaria
  - Trastornos hemorrágicos
  - Trombocitopenia, anemia aplásica, PTT
- Clopidogrel es un derivado con menos efectos adversos, especialmente relacionados a supresión de médula

EndoDrChen.com

Clopidogrel

- Es una prodroga
- Rápidamente se convierte en su metabolito activo
  - A través de CYP2C19
- El efecto en inhibición de agregación plaquetaria se observa a las 2 horas

EndoDrChen.com

Clopidogrel

- Efecto no es uniforme
  - Pérdida de función de CYP2C19
  - Precaución sobre todo en portadores de 2 copias con pérdida de función de CYP2C19
- Inhibidores de bomba de protones como omeprazole y esomeprazole se asocian a disminución de efecto de clopidogrel

EndoDrChen.com

Tienopiridinas

- Prasugrel
  - Riesgo mayor de sangrados comparado con clopidogrel
    - Especialmente >75 años e ICT
    - <60 kg reducir dosis
  - Parece que mayor beneficio en prevención de eventos vasculares (DM y PCI)
  - Inicio de acción más rápido
  - Mayor uniformidad de acción
  - Menor riesgo de trombocitopenia

EndoDrChen.com

No tienopiridinas

- Cangrelor
  - Uso intravenoso
  - Inicio de acción más rápido porque no necesita ser metabolizado
- Ticagrelor
  - Oral
  - Mayor eficacia pero mayor riesgo de sangrados comparado con clopidogrel
  - Sustrato e inhibidor de CYP3A4

EndoDrChen.com

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Drug class	Thienopyridine	Thienopyridine	Cyclopentyl-triazolopyrimidine
P2Y12 receptor blockade	Irreversible	Irreversible	Reversible
Route of administration	Oral	Oral	Oral
Frequency of administration	Once a day	Once a day	Twice a day
Prodrug	Yes	Yes	No
Percentage of active metabolite	15%	85%	90-100%
Onset of action	2-8 h	30 min-4 h	30 min-4 h
Offset of action	7-10 days	7-10 days	3-5 days
Interactions with CYP-targeted drugs	CYP2C19	No	CYP3A4 or CYP3A5
Possible interactions with P-gp transporter	Yes	No	Yes (weak inhibitor)

CYP=cytochrome P450. P-gp=permeability glycoprotein.

EndoDrChen.com

Antagonistas receptor aIIbB3

EndoDrChen.com

Abciximab

- Anticuerpo quimérico rata/humana contra el receptor GP aIIbB3
- Administración intravenosa
- 65% se unen a receptores plaquetarios
- 1-2% de casos de trombocitopenia
  - Riesgo es mayor en reexposición al fármaco

EndoDrChen.com

Tirofiban

- Derivado no peptídico de la tirosina
- Excreción biliar y renal
- Vida media se prolonga en presencia de insuficiencia renal
- Tiempos de sangrado se prolongan en combinación con aspirina
- Trombocitopenia severa reversible

EndoDrChen.com

eptifibatide

- Heptapéptido cíclico
- Eliminación predominantemente renal
- Prolonga los tiempos de coagulación en pacientes que reciben heparina, lo que sugiere un efecto inhibitorio en la generación de trombina
- Aumenta riesgo de complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia

EndoDrChen.com

Heparinas

EndoDrChen.com

Introducción

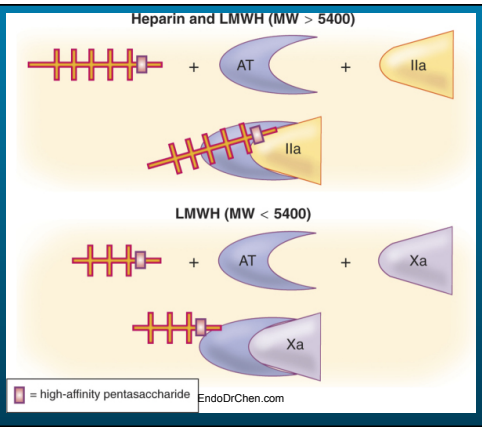
- Es un glucosaminoglucano que se encuentra en gránulos secretoras de células cebadas
- Polímero de residuos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina
- 10-15 cadenas, cada una con 200-300 unidades se unen a una proteína central para dar un ptroteoglucano que luego sufre modificaciones hasta obtener fragmentos de 5-30 kDa

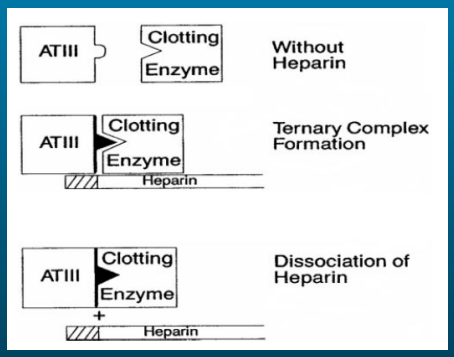
EndoDrChen.com

Heparinas

- Obtenida de mucosa intestinal de cerdos o pulmones de bovinos
- Heparinas de bajo peso molecular: 1-10 kDa se aíslan de la heparina mediante técnicas de extracción
  - Farmacocinética y mecanismo de acción diferente

EndoDrChen.com





Mecanismo de acción

- Utiliza a la antitrombina III como cofactor para inhibir la trombina
  - Inhibe proteasas de factores de coagulación activados de la vía intrínsica y común: trombina, Xa, IXa, XIa, XIIa, calicreína
- Aumenta 1000x la tasa de reacción entre trombina y antitrombina
- Induce un cambio conformacional de la antitrombina para lo cual requiere una secuencia de pentasacáridos. Requiere al menos 18 monosacáridos para activarla.

EndoDrChen.com

Mecanismo de acción

- Se une a sitios que contienen lisina en AT
- Sacáridos de menor longitud no logran producir el cambio conformacional y logran únicamente catalizar la inhibición del factor Xa por la antitrombina
- Sólo 1/3 de la heparina administrada se une a AT
  - El resto a dosis usuales no tiene efecto
  - A dosis altas pueden unirse al cofactor de heparina II (CHII)
  - A dosis todavía más altas reduce la formación de Xa

EndoDrChen.com

Mecanismo de acción

- El complejo heparina/AT inactiva factores trombina, Xa, IXa, XIa, XIIa
- La inhibición de trombina también se puede producir de forma independiente de la acción de AT
- La acción sobre Xa depende directamente de la acción de AT
- Moléculas de heparina con <18 sacáridos pierden capacidad de unirse a Xa y trombina simultáneamente

EndoDrChen.com

Farmacocinética

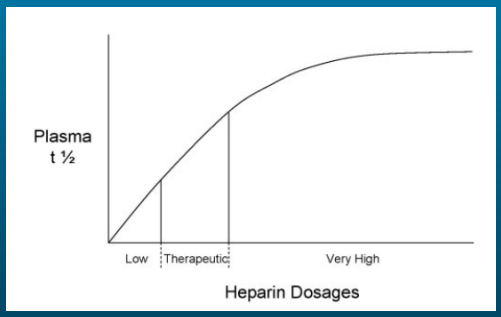
- No se absorbe a través de mucosa intestinal
- Variada disponibilidad por vía subcutánea
- Se depura y se desintegra en el sistema reticuloendotelial
- Vida media varía según la dosis administrada
- Heparinas de bajo peso molecular tienen vidas medias más largas

EndoDrChen.com

Farmacocinética

- Biodisponibilidad varía según dosis utilizada
- Niveles picos plasmáticos se producen como a las 3 horas de la administración SC
- Eliminación:
  - Rápida por mecanismo saturable: unión a receptores en endotelio y macrófagos donde se depolimeriza
  - Lento no saturable: eliminación renal
- Esto hace que la vida media plasmática varíe según la dosificación

EndoDrChen.com



EndoDrChen.com

Variación en efectos de heparina

- Sólo 1/3 de heparina ejerce su efecto
- El perfil anticoagulante y aclaramiento de heparina es modificado por la longitud de los sacáridos
  - Los de alto peso molecular se aclara más rápidamente

EndoDrChen.com

Farmacocinética

- Niveles de anticoagulación se vigilan mediante el TPT
- Dosis pueden variar por presencia de proteínas de unión a heparina

EndoDrChen.com

Resistencia a heparina

- Deficiencia de antitrombina
- Aumento de eliminación de heparina
- Aumento en proteínas ligadoras de heparinas
- Aumento de niveles de fibrinógeno

EndoDrChen.com

Heparinas de bajo peso molecular

- Mecanismo de acción diferente
- Farmacocinética más lineal
- No se monitoriza (anti factor Xa)
- Ejemplos:
  - enoxaparina
  - dalteparina
  - tinzaparina
  - nadroparina
  - danaparoid

EndoDrChen.com

HBPM

- Mayor especificidad por factor antiXa y menor por el factor II
- Menor peso molecular y menor carga negativa hace que interactúe menos con diferentes proteínas
  - Biodisponibilidad más predecible

EndoDrChen.com

Table 7—*Biological Consequences of Reduced Binding to Proteins and Cells of LMWH Compared to UFH*

Binding Target	Biologic Effects	Clinical Consequences
Thrombin	Reduced anti-IIa to anti-factor Xa ratio	Unknown
Proteins	More predictable anticoagulant response	Monitoring of anticoagulant effect unnecessary
Macrophages	Cleared through renal mechanism	Longer plasma half-life. Once-daily SC treatment effective
Platelets	Reduced incidence of heparin-dependent antibody	Reduced incidence of heparin-induced thrombocytopenia
Osteoblasts	Reduced activation of osteoclasts	Lower incidence of osteopenia

EndoDrChen.com

Efectos adversos

- Prolongar el tiempo de sangrado
- Trombocitopenia: 1-5% de pacientes
  - Unión a factor plaquetario 4
  - reversible
- Osteoporosis
  - Por unión a osteoblastos produciendo activación de osteoclastos
- No cruza la placenta
- Puede inhibir síntesis de aldosterona
- Elevación de transaminasas
- Alergias?

EndoDrChen.com

Antagonistas

- Sulfato de protamina
- Proteínas básicas de bajo peso molecular que se unen de forma estrecha a la heparina
- 1% pueden haber reacciones alérgicas
- Vasoconstricción pulmonar, disfunción del ventrículo derecho, hipotensión sistémica y neutropenia transitoria

EndoDrChen.com

Inhibidores del factor Xa

- Fondaparinux
- Agente sintético de 1728 Da
- Pentasacárido que se une rápidamente a la trombina
- Vida media 17 horas
- Produce cambio conformacional en antitrombina que aumenta afinidad por Xa casi 300x

EndoDrChen.com

Fondaparinux

- Una vez que se une al Xa, se libera fondaparinux sin modificar y le permite unirse a más moléculas de antitrombina
- Idraparinux es un análogo hipermetilado que aumenta su T1/2 a 80 horas y se administra una vez a la semana
- Una leve mayor tasa de sangrados comparado con HBPM

EndoDrChen.com

Table 1 Comparative properties of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins, and fondaparinux

	Unfractionated heparin	LMWH	Fondaparinux
Source	Animal	Animal	Synthetic
Structure	Heterogeneous	Heterogeneous	Homogeneous
Targets	Multiple	Multiple	Single (factor Xa)
Pharmacologic effect	Activity expressed as IU (anti-Xa = anti-IIa)	Activity expressed as IU (anti-Xa > anti-IIa)	Activity expressed gravimetrically as μg or μmol
Administration	Intravenously or two to three times daily subcutaneously	One to two times daily subcutaneously	Once daily subcutaneously
HIT response	–	~80% cross-reactivity with HIT antibodies	No cross-reactivity with HIT antibodies
Bioavailability	Variable	High	High
Half-life	Dose-dependent ~1–1.5 h (IV)	~4 h	~17 h
Mode of excretion	Reticuloendothelial, urinary	Urinary	Urinary
Antidote	Protamine sulfate	Protamine sulfate (partial neutralization)	None

HIT, heparin-induced thrombocytopenia; IU, international unit; LMWH, low-molecular-weight heparin.

EndoDrChen.com

Anti Xa oral

- Rivaroxaban
- Se unen al Xa tanto unido a antitrombina como el que se encuentra libre
- Inicio rápido de acción con T ½ de 5-9 horas en jóvenes y 9-13 horas en adultos mayores
- 65% excreción urinaria
- Contraindicado con AEC <15 cc/min y disfunción hepática severa

EndoDrChen.com

Rivaroxaban

- Metabolizado parcialmente por CYP3A4/3A5
- Precaución con inhibidores
- Contraindicado en embarazo y lactancia

EndoDrChen.com

AntiXa oral

- Apixaban
  - Eliminación hepática sin metabolismo
  - Pequeña cantidad metabolizada por CYP3A4
- edoxaban

- En general nuevos anticogulantes son más efectivos que warfarina pero producen mayor riesgo de sangrado digestivo

EndoDrChen.com

Anticoagulantes orales

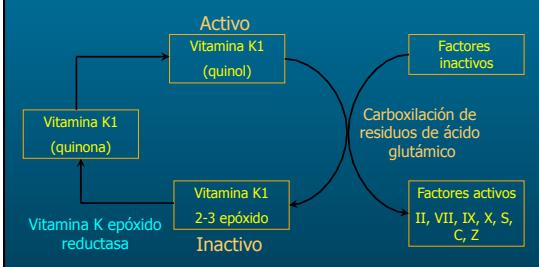
EndoDrChen.com

Introducción

- Derivados de 4-hidroxicumarina
- El compuesto que se utiliza con más frecuencia es la warfarina
- Otros preparados:
  - Dicumarol
  - Fenprocumón
  - Acenocumarol
  - anisindiona

EndoDrChen.com

Mecanismo de acción



EndoDrChen.com

Mecanismo de acción

- Los residuos de ácido glutámico confieren propiedades de unión a calcio que son esenciales para las propiedades catalíticas de la vía
- No tiene efecto sobre las proteínas ya carboxiladas por lo que su inicio de acción depende de la vida media de los factores de coagulación afectados

EndoDrChen.com

Mecanismo de acción

- El hueso tiene proteínas dependientes de vitamina K como la osteocalcina de matriz que participan en la mineralización
- Puede alterarse la formación de hueso de novo
  - Asociado a malformaciones congénitas
- También hay proteínas relacionados con surfactante que contienen residuos Gla

EndoDrChen.com

Farmacocinética

- Absorción casi completa, cerca 100%
- Alimentos pueden reducir absorción
- Unido casi completo a proteínas plasmáticas (99%)
- Warfarina no pasa por leche materna pero sí cruza placenta
- En hígado y riñón se metaboliza a metabolitos inactivos que se eliminan por orina y heces. T ½ 25-60 horas

EndoDrChen.com

Relación dosis-respuesta

- Relación depende de diferentes factores
  - Isoforma de CYP2C9
    - Isómero S
  - Dieta
  - Drogas
  - Enfermedades concomitantes
- Factores farmacocinéticos
- Factores farmacodinámicos

EndoDrChen.com

Interacciones

- Inhibición de s-warfarina:
  - Metronidazol, SMX/TMP, sulfinpirazona, fenilbutazona
- Inhibición de R-warfarina:
  - Cimetidina, omeprazole
- Inhibición de s-warfarina y R-warfarina:
  - amiodarona

EndoDrChen.com

Interacciones

- Cualquier sustancia o padecimiento es potencialmente peligrosa si altera:
  - Captación o metabolismo del anticoagulante oral o vitamina K
  - Síntesis, función o depuración de cualquier factor involucrado en hemostasis o fibrinolisis
  - Integridad de cualquier superficie epitelial

EndoDrChen.com

Efectos adversos

- Hemorragia
- Durante primer trimestre de embarazo:
  - Síndrome caracterizado por hipoplasia nasal, calcificaciones epifisiarias punteadas
  - Durante II y III trimestre anormalidades del SNC, hemorragia fetal o neonatal
- Necrosis cutánea 3-10 días después
- Pigmentación reversible de coloración azul en plantas y los lados de los dedos de los pies 3-8 semanas después de iniciar el tratamiento

EndoDrChen.com

Valoración de laboratorio

- TP: refleja acción de II, VII, X
- Valores muy variables entre laboratorios
- INR: International Normalized Ratio
  - Es la razón del TP del paciente contra la de un testigo obtenido por un método estándar
- La prolongación del TP inicial no es indicación directa del efecto antitrombótico del tratamiento que puede retardarse varios días

EndoDrChen.com

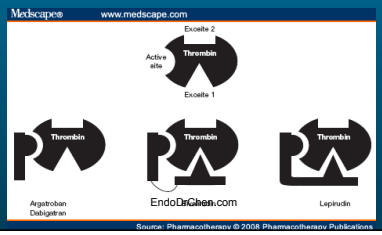
- TP=X/A
- TP=C/A

$$INR = \frac{\frac{X}{A}}{\frac{C}{A}} = \frac{X}{C}$$

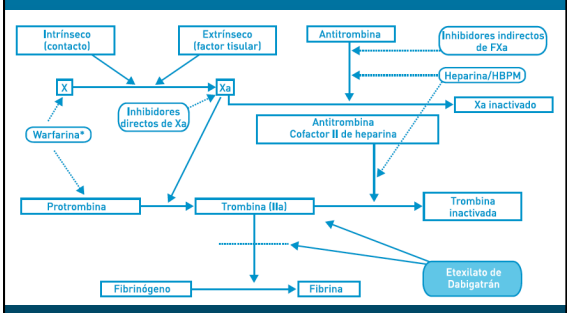
EndoDrChen.com

Dabigatran

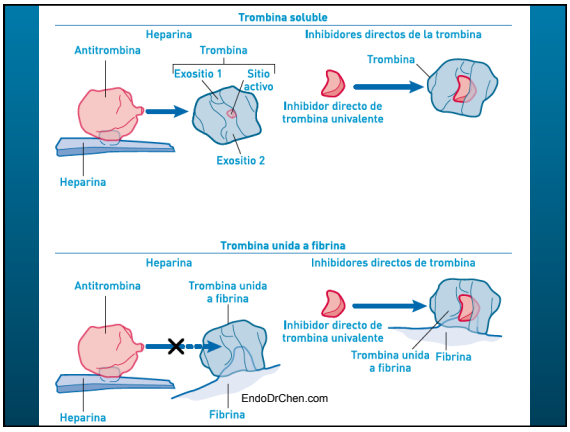
- Anticoagulante oral inhibidor directo de trombina
- Es una prodroga
- T ½ 14-17 horas y es de eliminación renal (80%)



EndoDrChen.com



EndoDrChen.com



Dabigatran

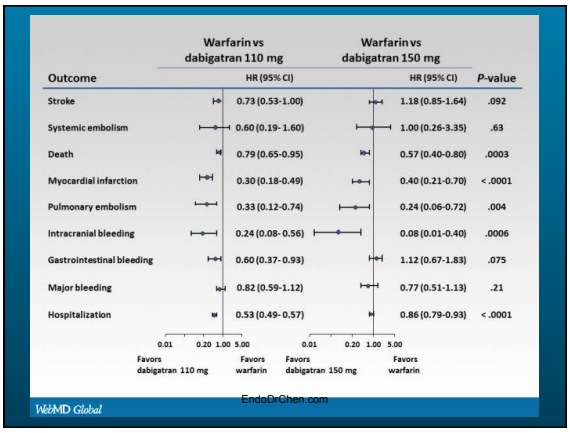
- Inhibición reversible
- Dosis respuesta más predecible
- Eliminación urinaria hasta 80% sin cambios
- AEC 30-50 cc/min requiere disminuir la dosis así como en mayores de 75 años
- Contraindicado en AEC menores a 30 cc/min
- Contraindicado en embarazo

EndoDrChen.com

Dabigatran

- Inicio de acción a la hora
- Reversión casi total del efecto a las 24 horas
- Excreción por vía renal de forma inalterada
- Vida media 12-17 horas

EndoDrChen.com



Idarucizumab

- Ac monoclonal contra dabigatran
- Diseñado para revertir el efecto anticoagulante

EndoDrChen.com

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Factor target	IIa (thrombin)	Xa	Xa	Xa
Prodrug	Yes	No	No	No
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Oral
Bioavailability	3-7%	66% (~100% with food)	50%	62%
Hours to C_{max}	1-3	2-4	3-4	1-2
Half-life (h)	12-17	5-13	9-14	10-14
Renal clearance	80%	33%*	27%	50%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination)	Yes (elimination; minor CYP3A4 contribution)	Minimal
Absorption with H2B/PPI	~12% to 30%	No effect	No effect	No effect
Absorption with food	No effect	39%	No effect	6-22%
Dyspepsia	5-10%	No effect	No effect	No effect

C_{max}=maximum concentration. CYP=cytochrome P450. H2B=H2 blockers. PPI=proton pump inhibitor. *33% of rivaroxaban renally cleared, 33% excreted unchanged. Table is adapted from Heidbuchel and colleagues[105] and Grip and colleagues.[102]

EndoDrChen.com

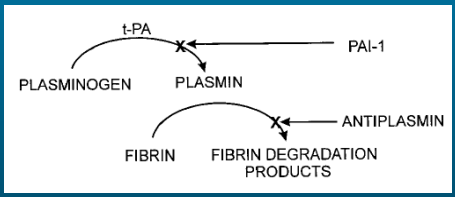
Trombolíticos

EndoDrChen.com

Introducción

- Sistema fibrinolítico se encarga de disolver coágulos a través de la actividad de plasmina, que digiere fibrina
- Plasminógeno como precursor de plasmina
- Sistema fibrinolítico está regulado de tal forma que elimina trombos de fibrina no deseados

EndoDrChen.com



EndoDrChen.com

Streptokinasa

- Proteína producida por streptococos beta hemolíticos
- Forma complejo covalente estable con plasminógeno produciendo cambios conformacionales que llevan a formación de plasmina
- Vida media 40-80 minutos
- Anistreplasa: complejo streptokinasa-plasminógeno

EndoDrChen.com

t-PA

- Serina proteasa que activa el plasminógeno en presencia de fibrina
- La especificidad para la fibrina limita la formación sistémica de plasmina y la inducción de un estado lítico sistémico
- Vida media 5-10 minutos
- Eliminación hepática

EndoDrChen.com

Otros trombolíticos

- Urocinasa: obtenido de la orina humana, convierte directamente plasminógeno en plasmina
- Reteplasa: similar a t-PA con modificación de su secuencia de amino ácidos

EndoDrChen.com

Contraindicaciones

- Absolutas:
  - Neurocirugía reciente, trauma cerebral o hemorragia SNC
  - Aneurisma intracraneal
  - AVC en los últimos 6 meses
  - Hemorragia interna reciente o activa
  - HTA no controlada (PAD >110 mm Hg)

EndoDrChen.com

Contraindicaciones

- Relativas:
  - Cirugía en las últimas 2 semanas
  - Trauma grave reciente
  - Punción en vasos no compresibles
  - Endocarditis infecciosa
  - Embarazo o parto reciente
  - Edad mayor a 75 años
  - Trastornos de la hemostasia

EndoDrChen.com

Efectos adversos

- Hemorragia
- Reacciones alérgicas: streptokinasa
- Estado de lisis sistémico

EndoDrChen.com