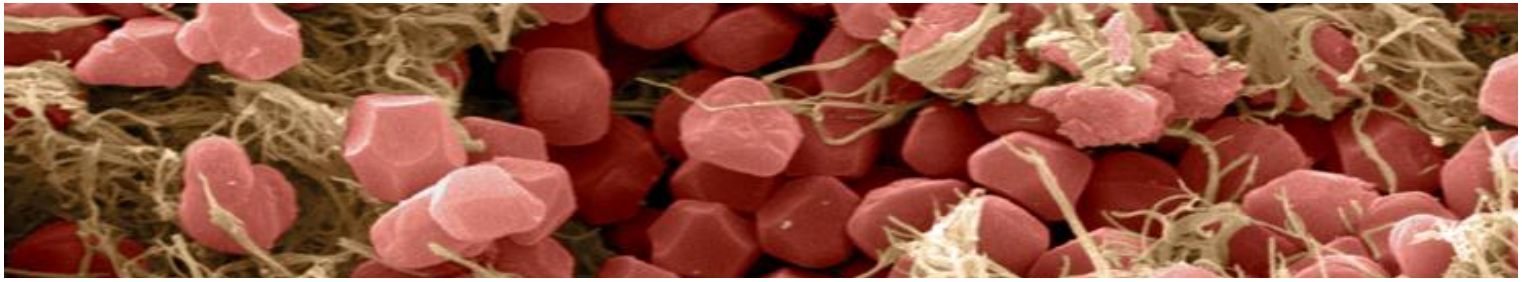
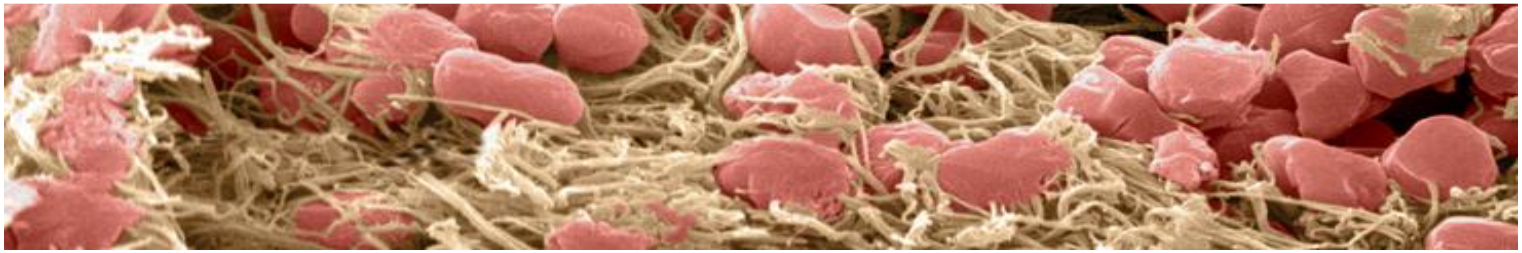


# EL PROCESO DE LA HEMOSTASIA. DIANAS TERAPEUTICAS



*Antonio Zarzuelo Zurita*
*Departamento Farmacología*
*Universidad de Granada*

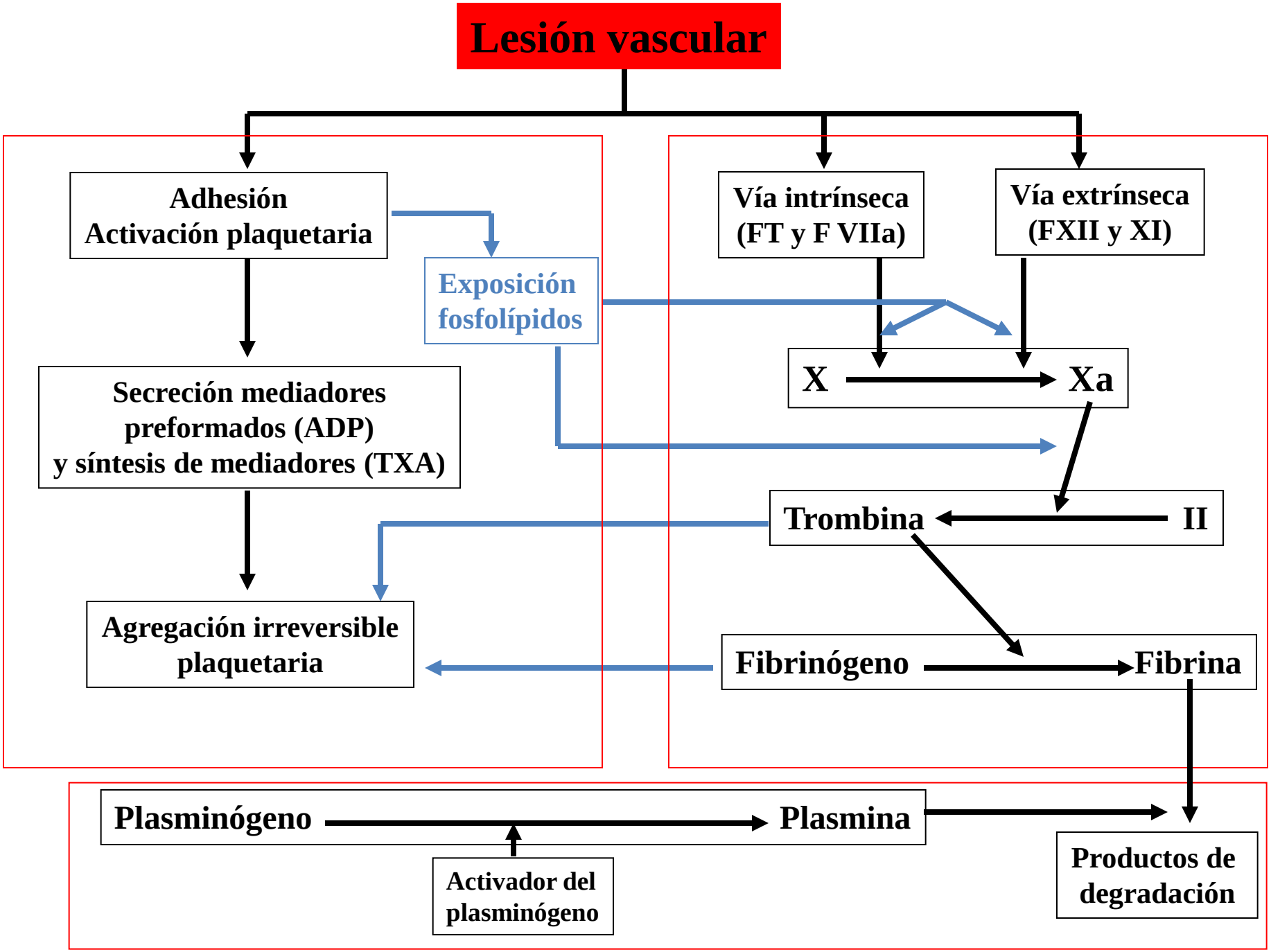
# FUNCIONES DE LA SANGRE

**- Función de transporte de oxígeno y nutrientes a las células, o de productos de deshecho para ser eliminados.**

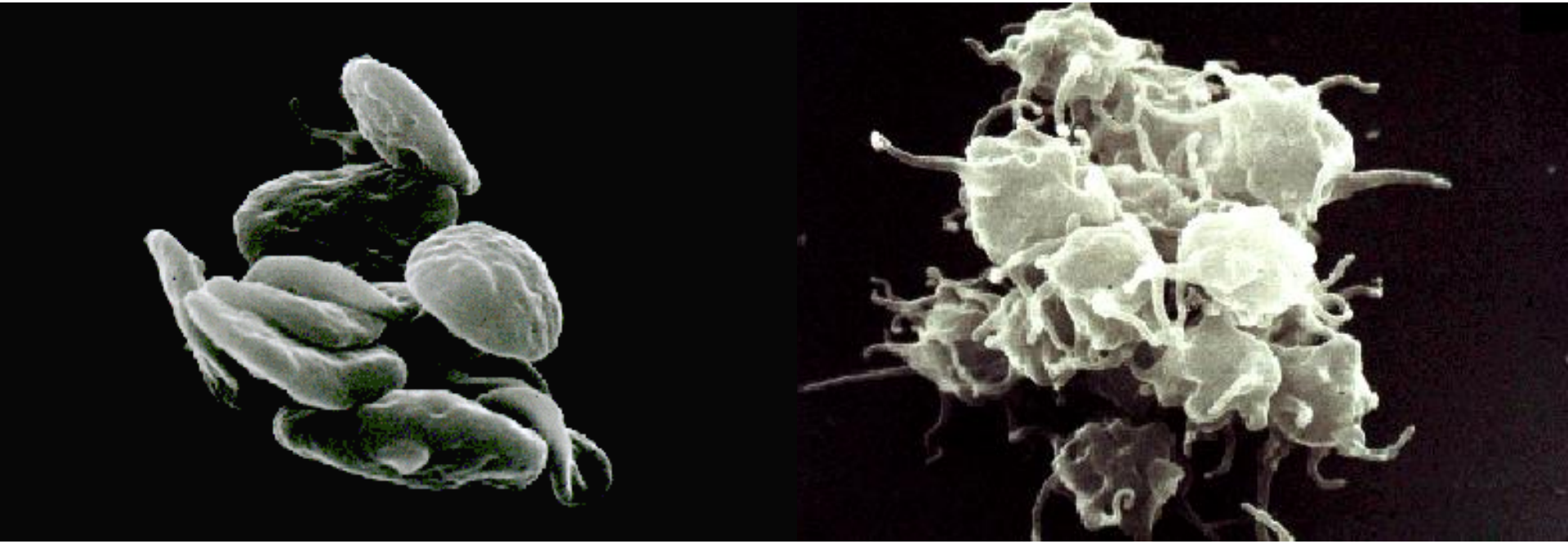
**- Función defensiva y de reparación tisular.**

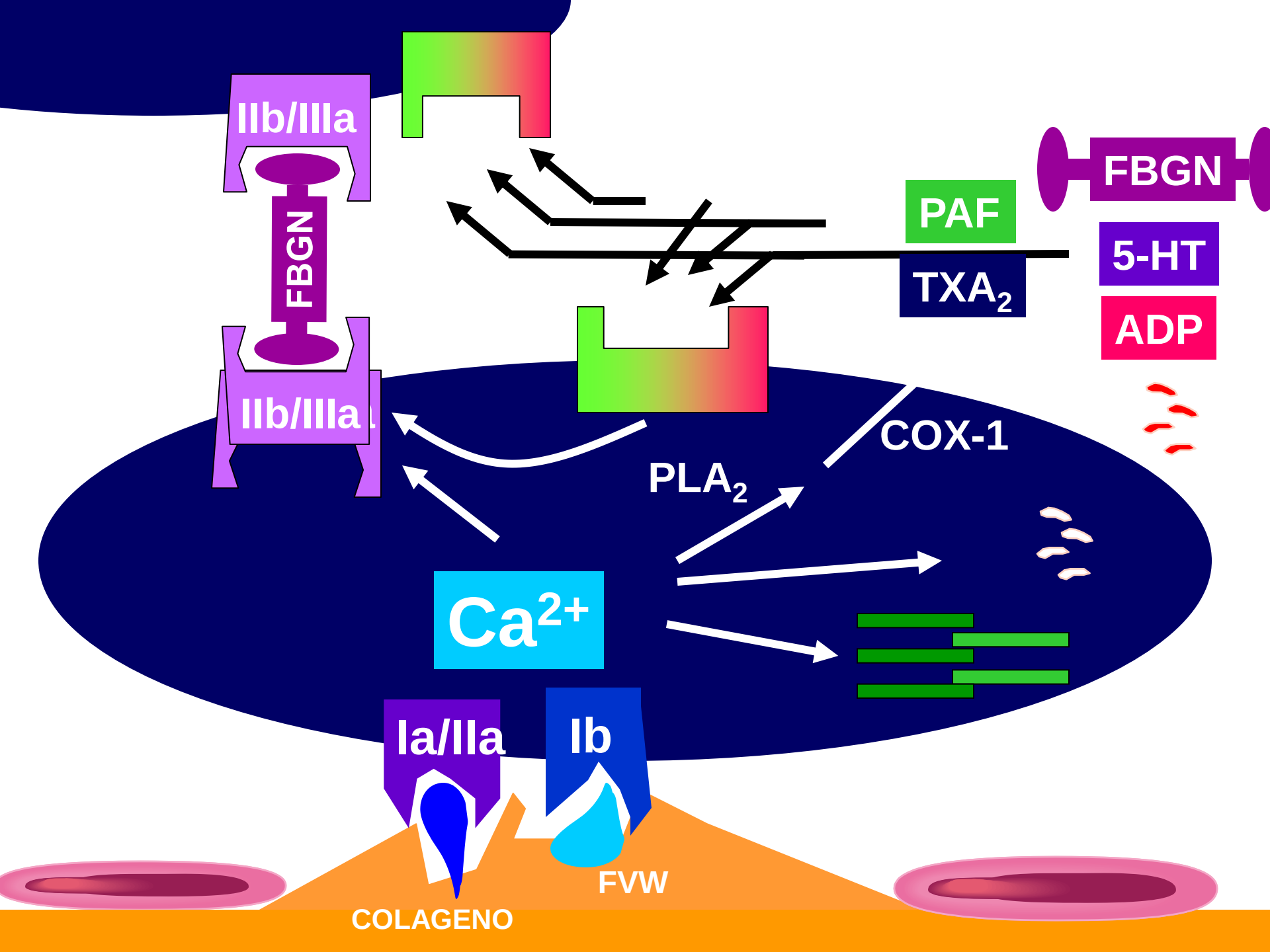
**- Función reguladora para el mantenimiento del equilibrio de agua, de la temperatura corporal…**

# FLUIDEZ

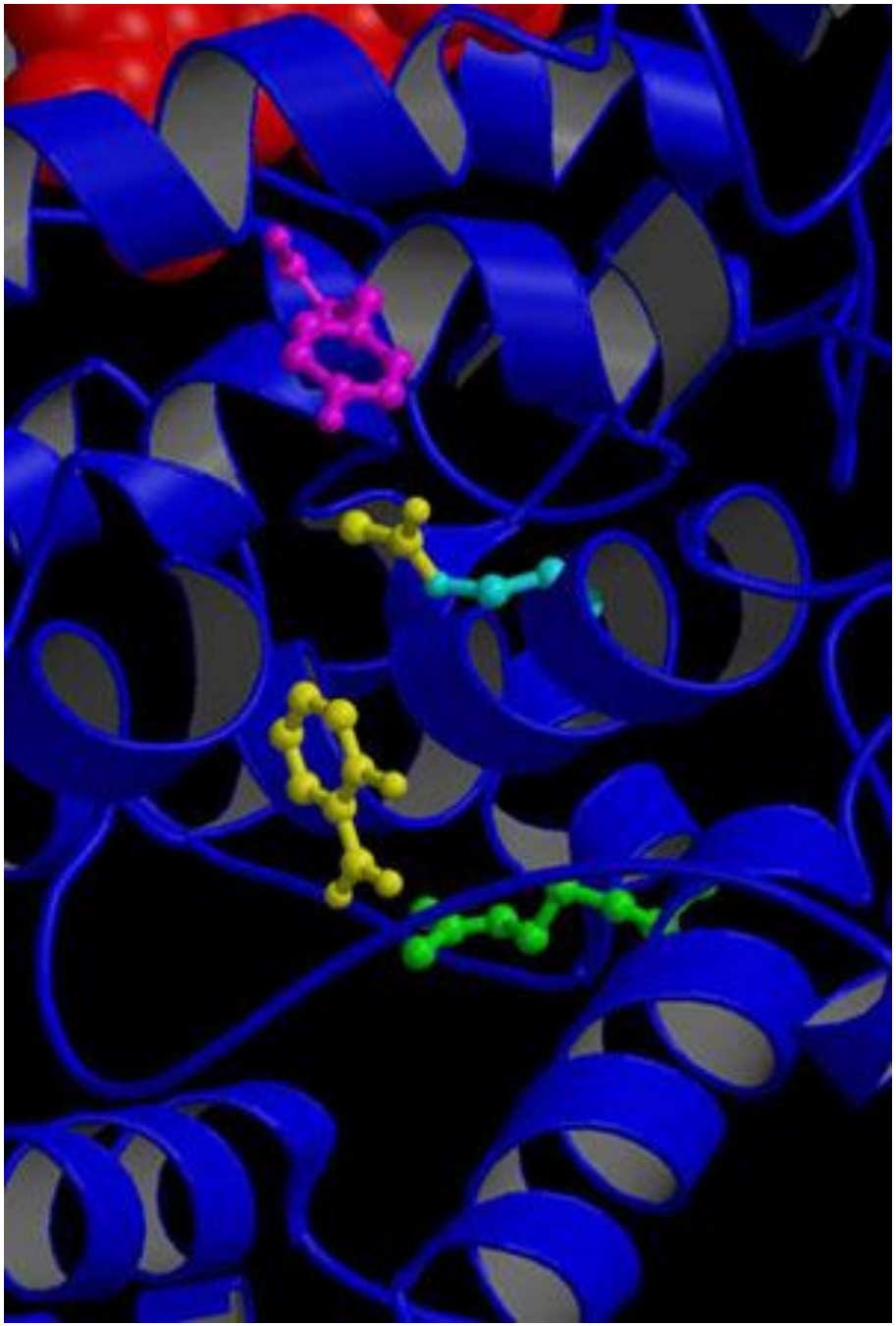

Lesión vascular
Adhesión
Activación plaquetaria
Exposición
fosfolípidos
Secreción mediadores
preformados (ADP)
y síntesis de mediadores (TXA)
Agregación irreversible
plaquetaria
Vía intrínseca
(FT y F VIIa)
Vía extrínseca
(FXII y XI)
X
Xa
Trombina
II
Fibrinógeno
Fibrina
Plasminógeno
Plasmina
Activador del
plasminógeno
Productos de
degradación

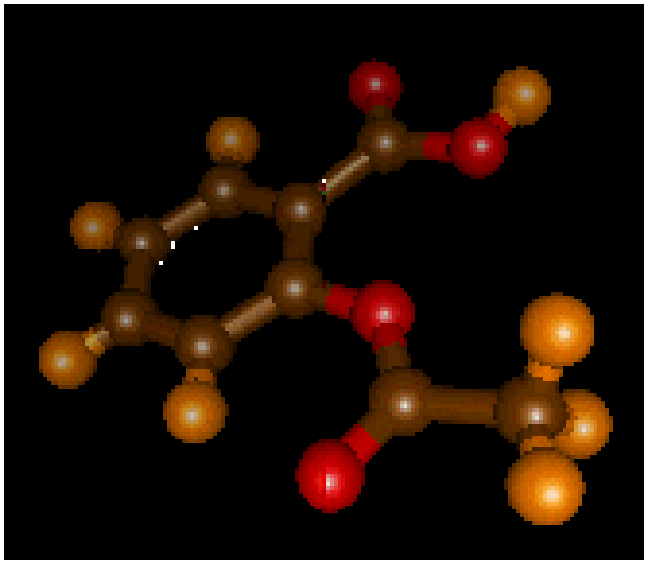
# AGREGACION PLAQUETARIA




IIb/IIIa
FBGN
IIb/IIIa
FBGN
PAF
TXA2
5-HT
ADP
COX-1
PLA2
Ca2+
Ia/IIa
Ib
FVW
COLAGENO

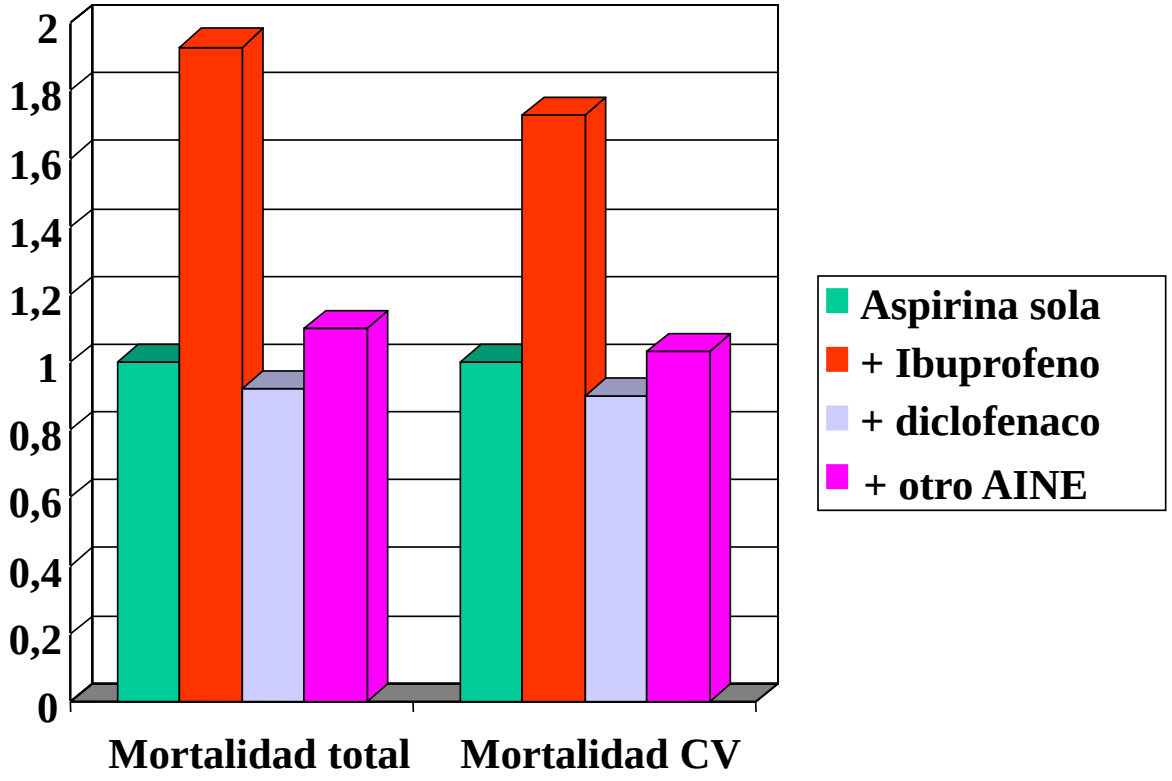

LESION DE LA PLACA
COLAGENO
FvW
ADHESION Y LIBERACION PLAQUETARIA
INCREMENTO Ca INTRACELULAR
A. Acetilsalicidico Trifusal
TxA2
ADP
Ticlopidina Clopidogrel Prasugrel
CONTRACCION Y ACTIVACION PLAQUETARIA
ACTIVACION GP IIb/IIIa
Abciximab Eptifibatida Tirofiban
AGREGACION PLAQUETARIA





# IBUPROFENO EN EL EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LA ASPIRINA

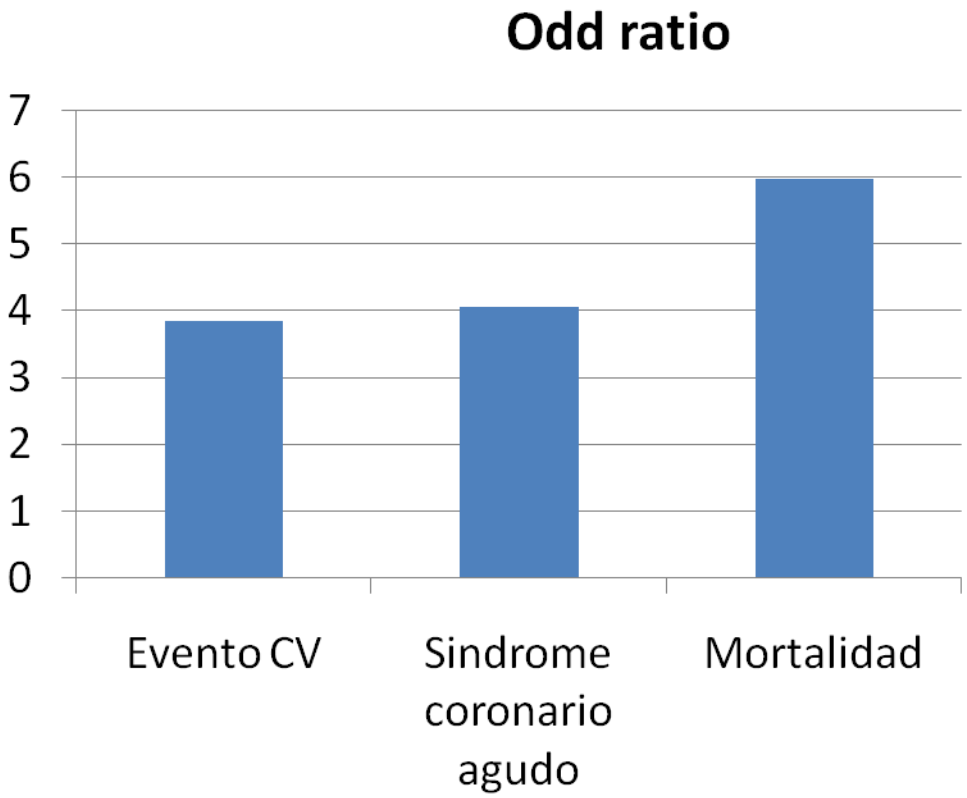
**-7107 pacientes con enfermedad CV previa y que sobrevivieron al menos 1 mes**
**- Todos dosis de aspirina < 325 mg/día, seguidos de 1989 a 1997**




*MacDonald M (2003), Lancet 361: 573-574*

# Metaanalisis. Resistencia a la aspirina y riesgo de morbilidad cardiovascular

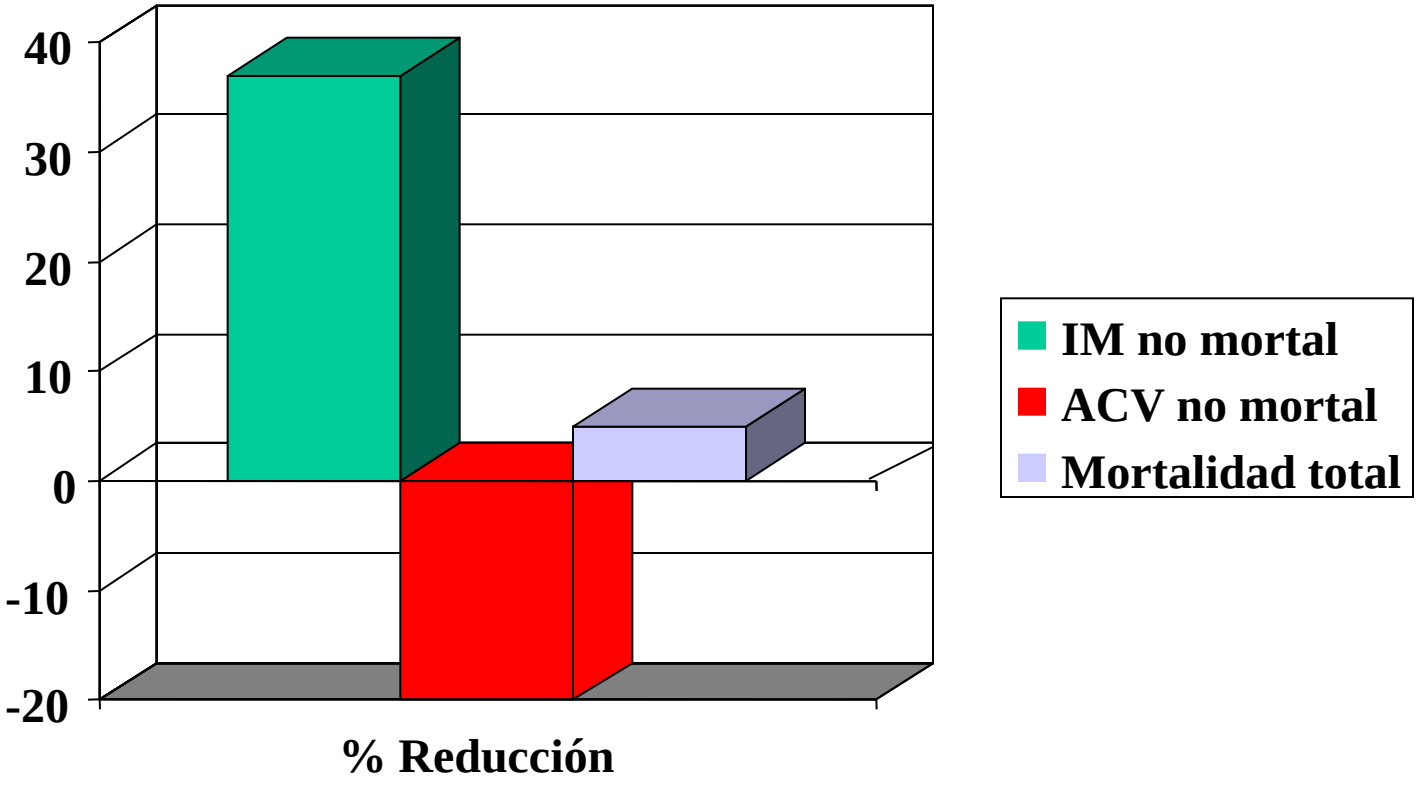
- **20 estudios, 2930 pacientes. 75 a 325 mg/día de ASS.**
- **28% resistentes a la aspirina**
- **% eventos cardiovasculares: 39% para resistentes a AAS y 16% para no resistentes**




*George Krasopoulos et al, BMJ 2008*

# PREVENCION PRIMARIA POR ASPIRINA

**-Dosis de aspirina 325 mg**
**- 40-84 años. Seguimiento 5 años**

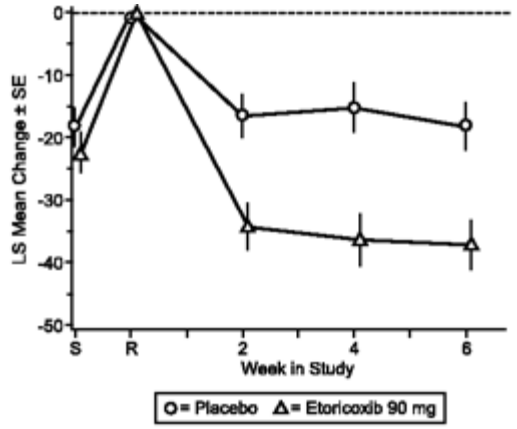


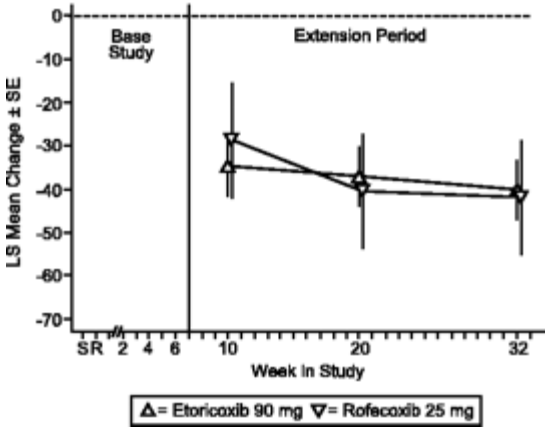
# Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy

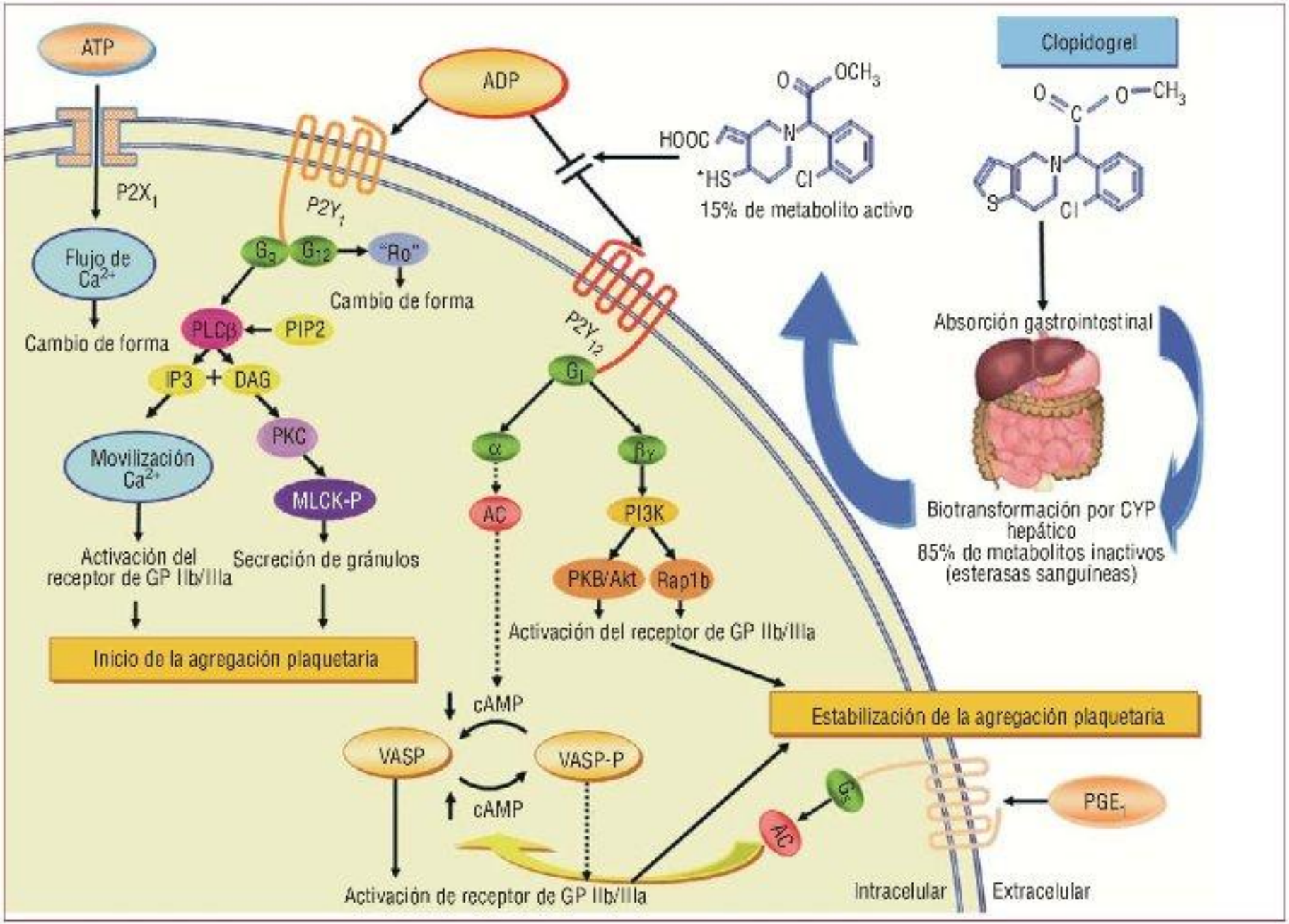
Christos Tsoukas, M. Elaine Eyster, Sumiko Shingo, Saurabh Mukhopadhyay, Karen M. Giallella, Sean P. Curtis, Alise S. Reicin, and Agustin Melian

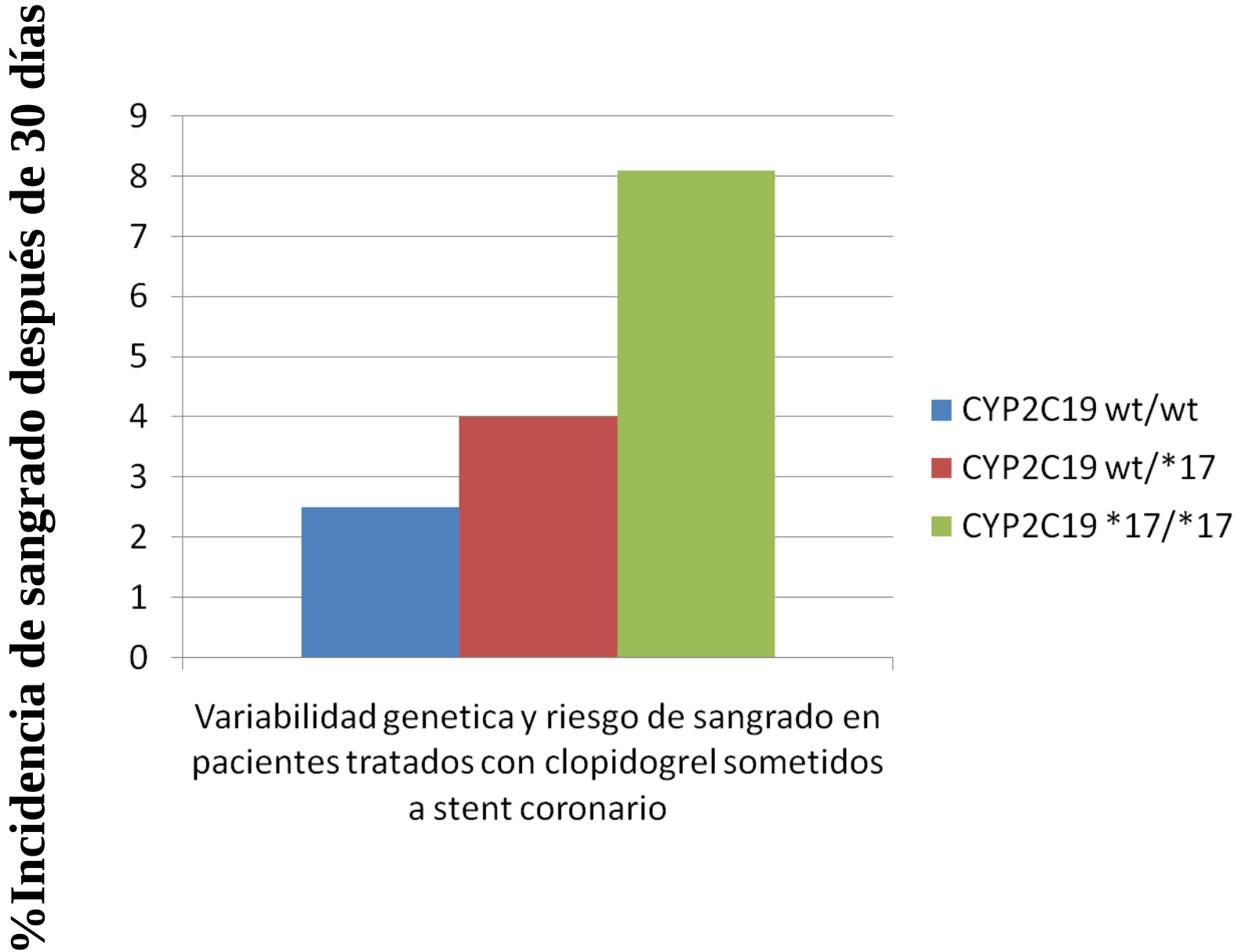
BLOOD, 1 MARCH 2006 • VOLUME 107, NUMBER 5

| | 6-wk base study | | 6-mo extension study | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Etoricoxib 90 mg | Rofecoxib 25 mg | Etoricoxib 90 mg |
| Joint bleeding episodes, no. of patients (%) | 37 (72.6) | 34 (66.7) | 15 (78.9) | 57 (77.0) |
| Factor use for joint bleeding episodes, no. of patients (%) | 35 (68.6) | 33 (64.7) | 15 (78.9) | 56 (75.7) |




ATP
ADP
P2X1
P2Y1
P2Y12
Flujo de Ca2+
Cambio de forma
Gq
G12
"Ro"
Cambio de forma
PLCβ
PIP2
IP3 + DAG
PKC
Movilización Ca2+
MLCK-P
Activación del receptor de GP IIb/IIIa
Secreción de gránulos
Inicio de la agregación plaquetaria
Gi
α
βγ
AC
PI3K
PKB/Akt
Rap1b
Activación del receptor de GP IIb/IIIa
cAMP
VASP
VASP-P
cAMP
Activación de receptor de GP IIb/IIIa
Estabilización de la agregación plaquetaria
Gs
AC
PGE1
Intracelular
Extracelular
HOOC
*HS
15% de metabolito activo
Clopidogrel
Absorción gastrointestinal
Biotransformación por CYP hepático
85% de metabolitos inactivos (esterasas sanguíneas)




*Dirk Sibbing, MD et al. Circulation. 2010;121:512-518*

# INTERACCION CLOPIDOGREL E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

**TABLE 1.** Adverse Outcomes Following Hospital Discharge for Acute Coronary Syndrome (ACS) in Patients With and Without Concomitant Proton Pump Inhibitor

| | No. (\%) Events | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Clopidogrel Without PPI (n = 2961)** | **Clopidogrel With PPI (n = 5244)** | **Unadjusted OR (95\% CI)** | **Adjusted OR (95\% CI)*** |
| Primary outcome | | | | |
| Death or rehospitalization for ACS | 615 (20.8) | 1561 (29.8) | 1.62 (1.45–1.80) | 1.25 (1.11–1.41) |
| Secondary outcome | | | | |
| Rehospitalization for ACS | 205 (6.9) | 764 (14.6) | 2.29 (1.95–2.69) | 1.86 (1.57–2.20) |
| Revascularization procedures | 353 (11.9) | 815 (15.5) | 1.36 (1.19–1.55) | 1.49 (1.30–1.71) |
| Death (all-cause) | 493 (16.6) | 1042 (19.9) | 1.24 (1.10–1.40 | 0.91 (0.80–1.05) |

Reprinted with permission from *JAMA*. 2009;301:937–944.[2]
*Adjusted for all variables in baseline characteristics except male sex.
CI indicates confidence interval; OR, odds ratio; PPI, proton pump inhibitors.

# VIA INTRINSECA

# VIA EXTRINSECA

Superficie
de contacto

XII → XIIa

XI → XIa

IX → IXa + VIIIa

Daño tisular

TF

TF + VIIa
+ Ca

VII

TFPI

Ca, FL
VIIIa

VIIa

Antitrombina III

Proteína C

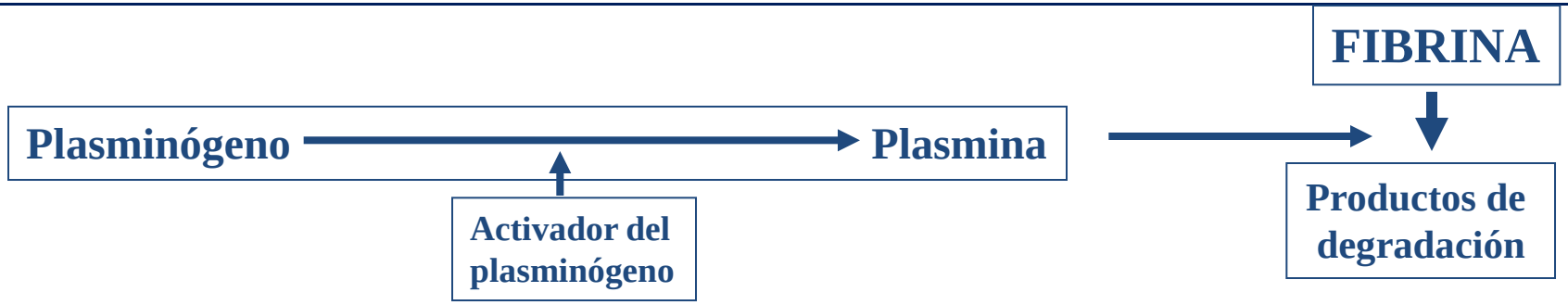
X → Xa

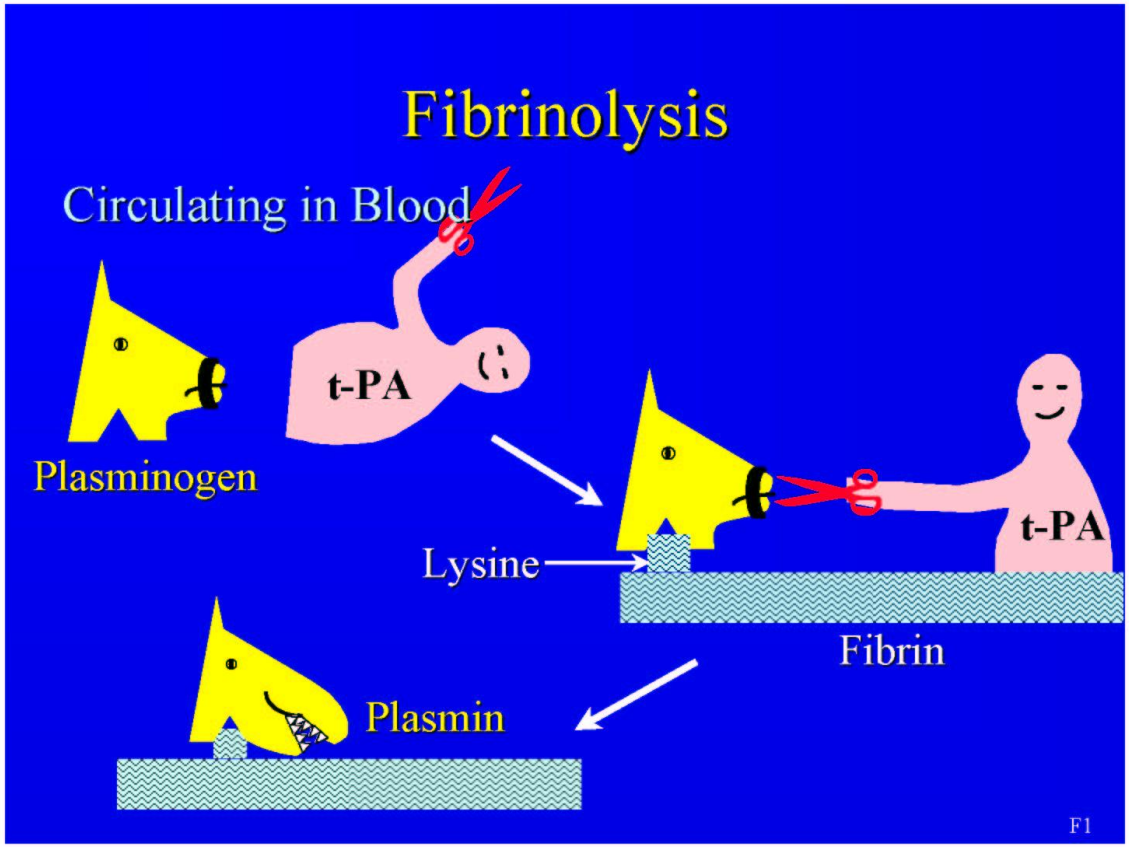
Va, FL
Ca

Protrombina → TROMBINA

Fibrinógeno → Fibrina

# Proceso de la Fibrinolisis

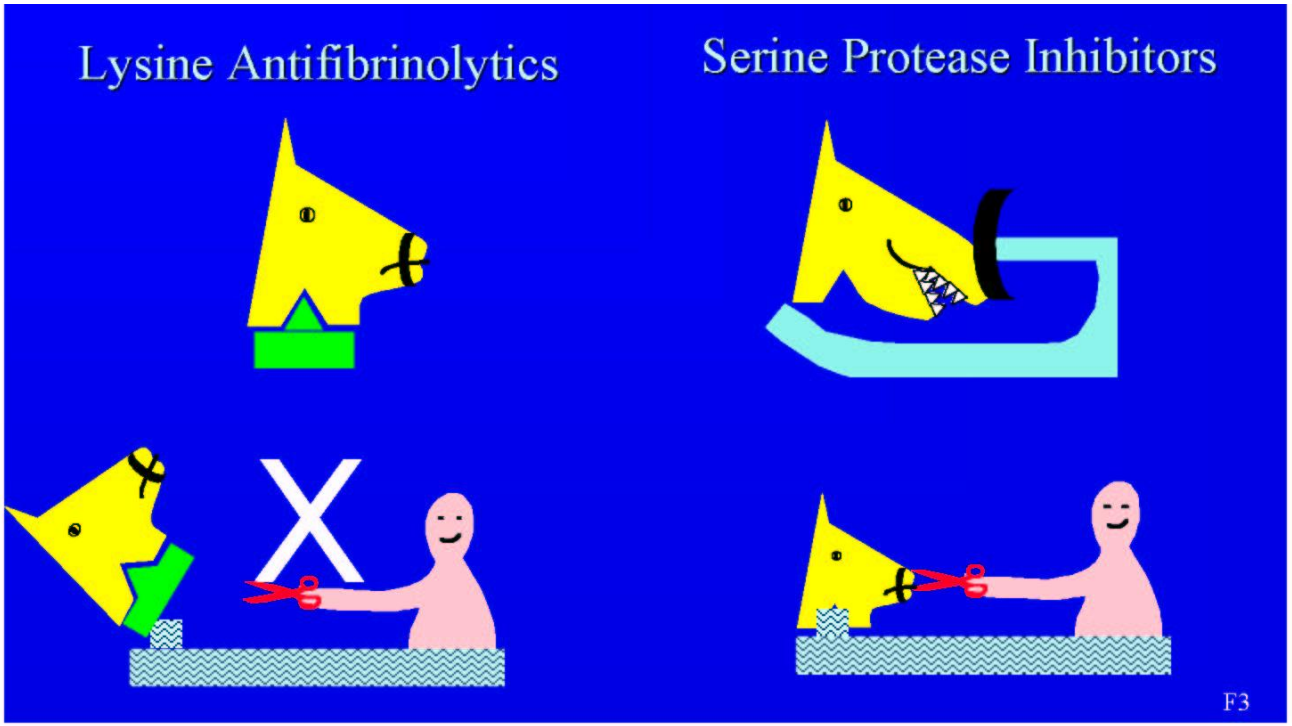


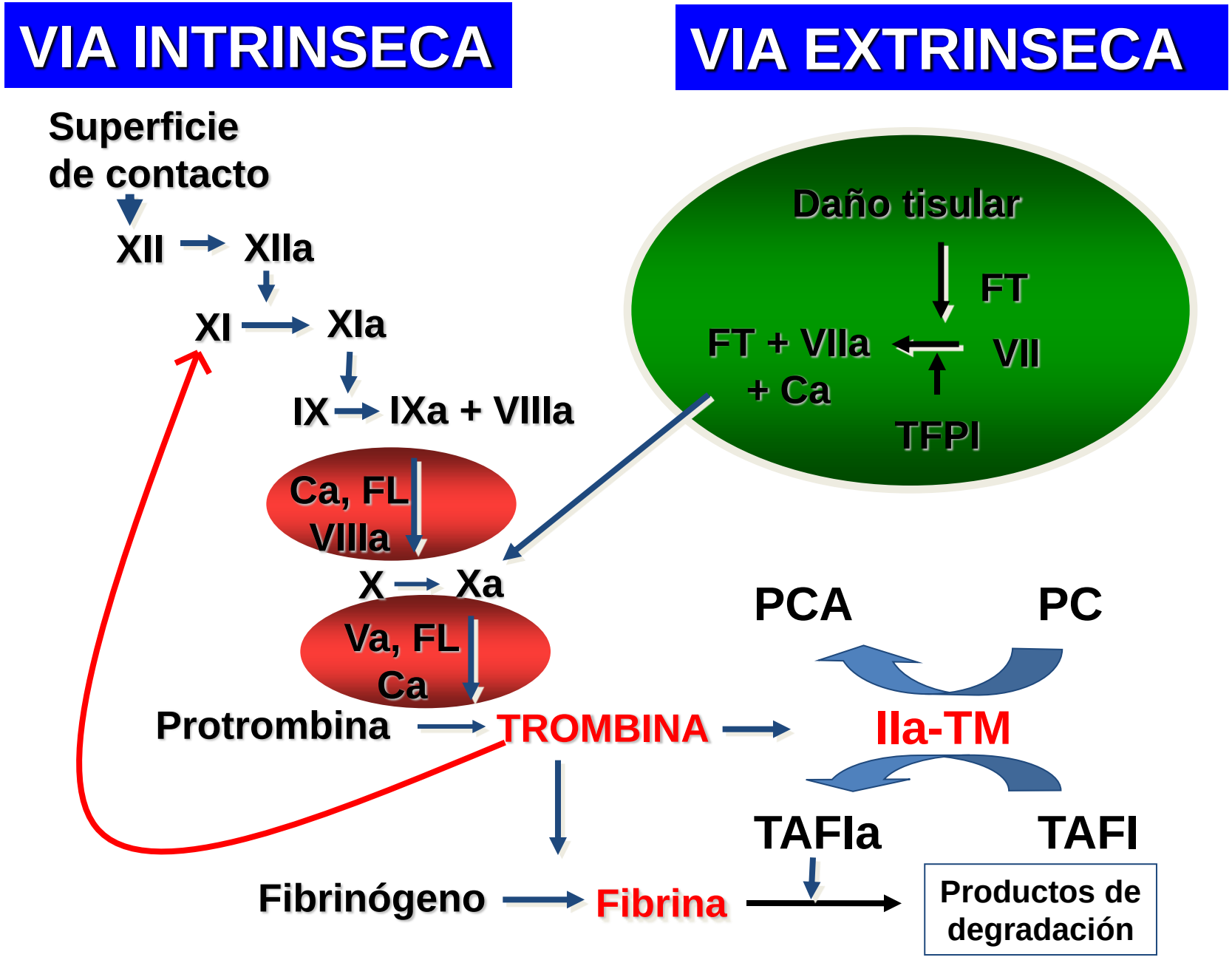



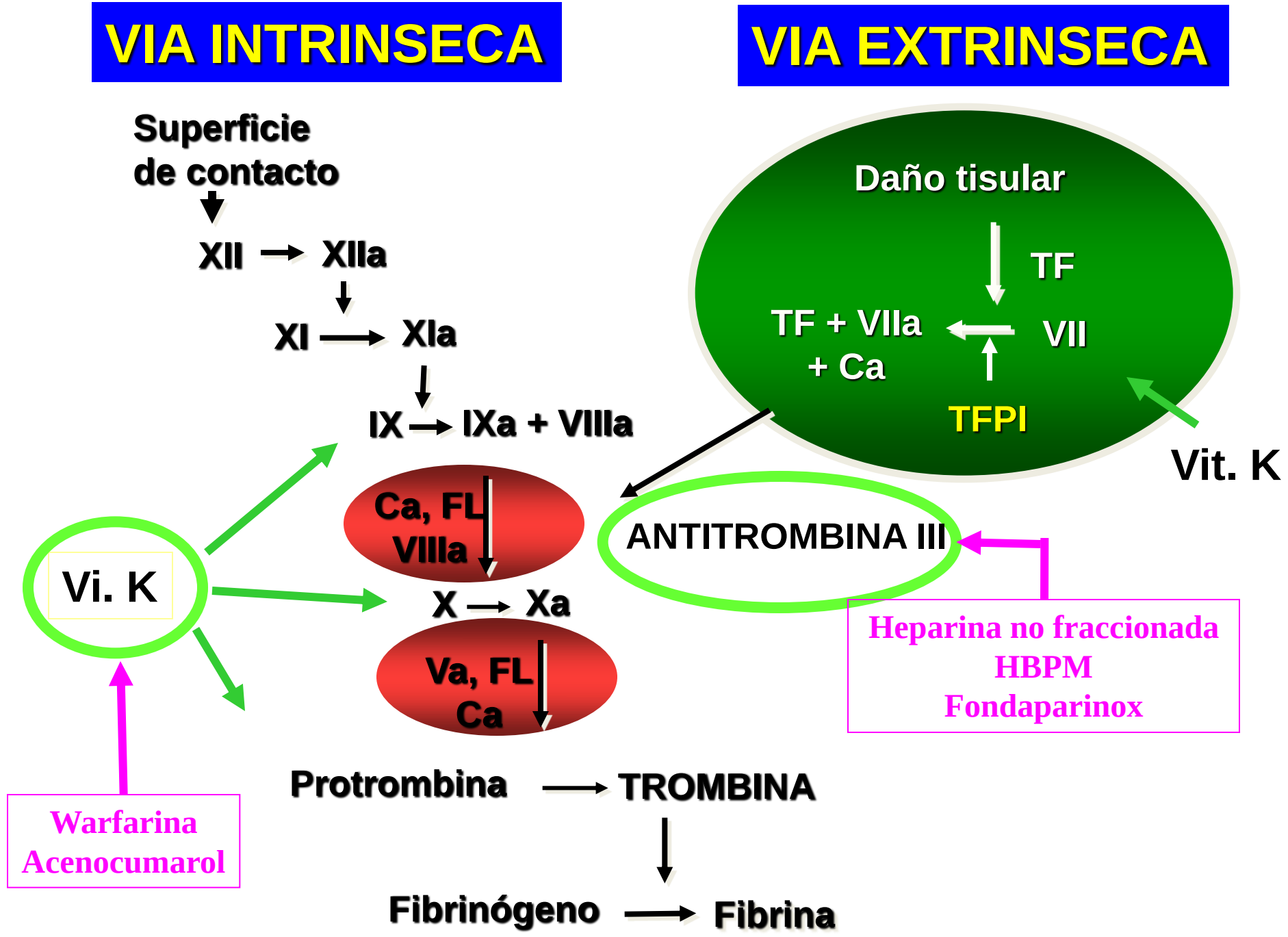
# Inihibición farmacológica de la fibrinólisis

**Acido tranexamico**

**Aprotinina**




VIA INTRINSECA
VIA EXTRINSECA
Superficie
de contacto
XII
XIIa
XI
XIa
IX
IXa + VIIIa
Ca, FL
VIIIa
X
Xa
Va, FL
Ca
Protrombina
TROMBINA
Fibrinógeno
Fibrina
Daño tisular
FT
FT + VIIa
+ Ca
VII
TFPI
PCA
PC
IIa-TM
TAFIa
TAFI
Productos de
degradación


VIA INTRINSECA
VIA EXTRINSECA
Superficie
de contacto
XII → XIIa
XI → XIa
IX → IXa + VIIIa
Daño tisular
TF
TF + VIIa
+ Ca
VII
TFPI
Vit. K
Ca, FL
VIIIa
ANTITROMBINA III
Vi. K
X → Xa
Va, FL
Ca
Heparina no fraccionada
HBPM
Fondaparinox
Warfarina
Acenocumarol
Protrombina → TROMBINA
Fibrinógeno → Fibrina

# MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

**Factores no funcionales**

**Proteina-$CH_2$-$CH_2$-$COO^-$**

**Factores funcionales**

**Proteina-$CH_2$-CH($COO^-$)($COO^-$)**

**$CO_2$**

**γ.glutamil carboxilasa**

**Vitamina K reducida**

**Vitamina K oxidada**

**VKOR1**
**Vitamina K**
**Epóxido-reductasa**

**-**

**Warfarina**
**Acenocumarol**

# Haplotipos *VKORC1* en diferentes poblaciones y su influencia en la eficacia de la warfarina

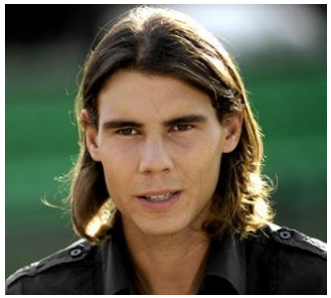
| | Raza blanca | Afroamericano | Asiático | Disminución de dosis con el tipo natural (%) |
|---|---|---|---|---|
| No A / no A | 37% | 82% | 7% | - |
| No A / A | 45% | 12% | 30% | 26% |
| A / A | 18% | 6% | 63% | 50% |

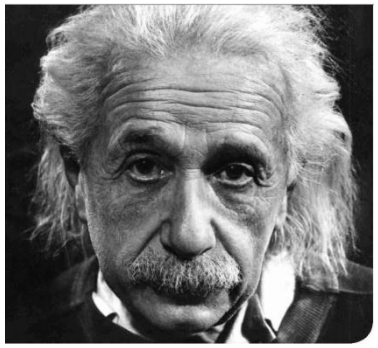
# FARMACOGENETICA Y FARMACOGENOMICA

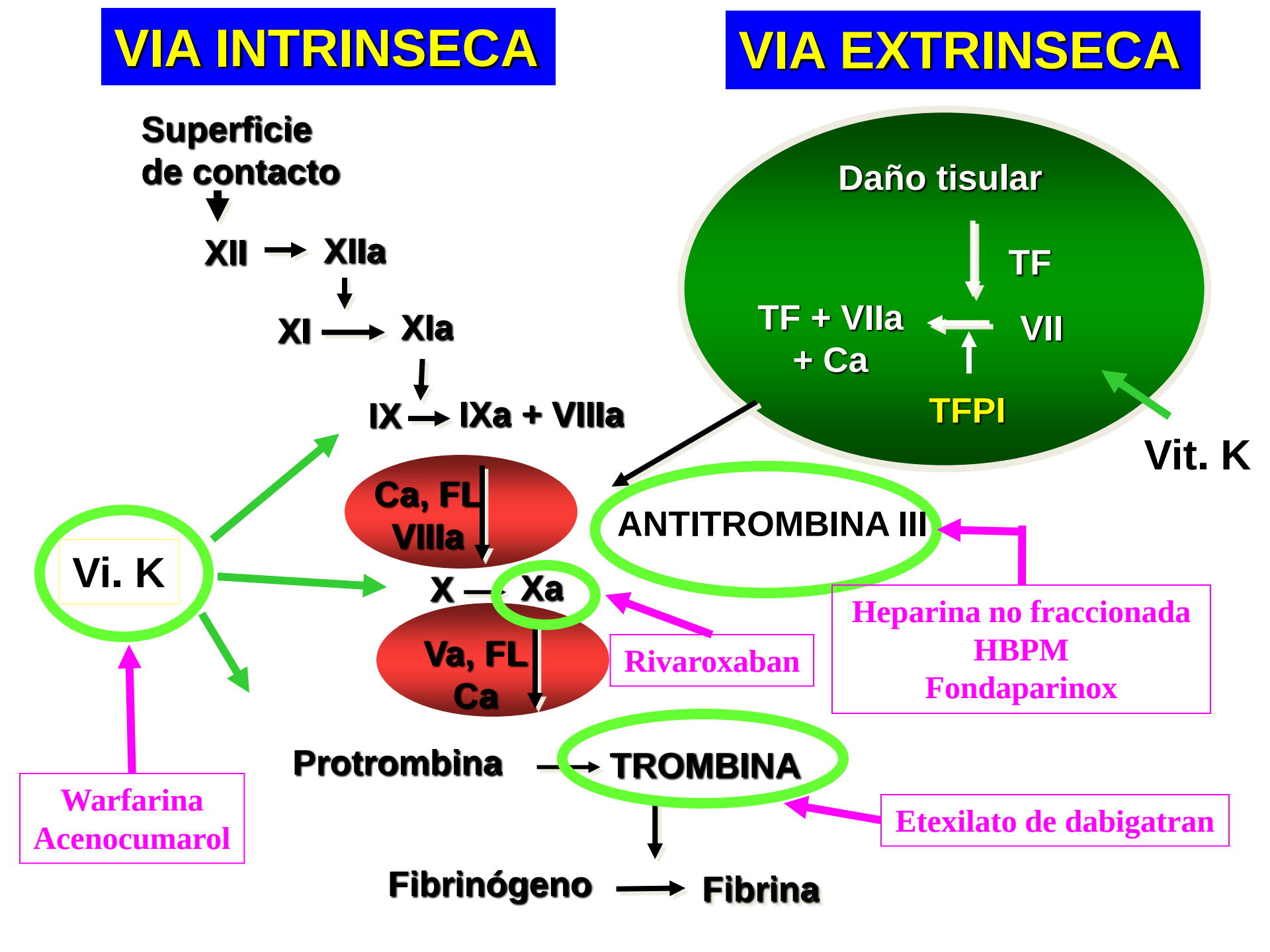
*"...si no fuera por la gran variabilidad entre los pacientes la medicina podría ser considerada como una ciencia y no un arte"*

*"The Principles and Practice of Medicine" ,William Osler, 1892*

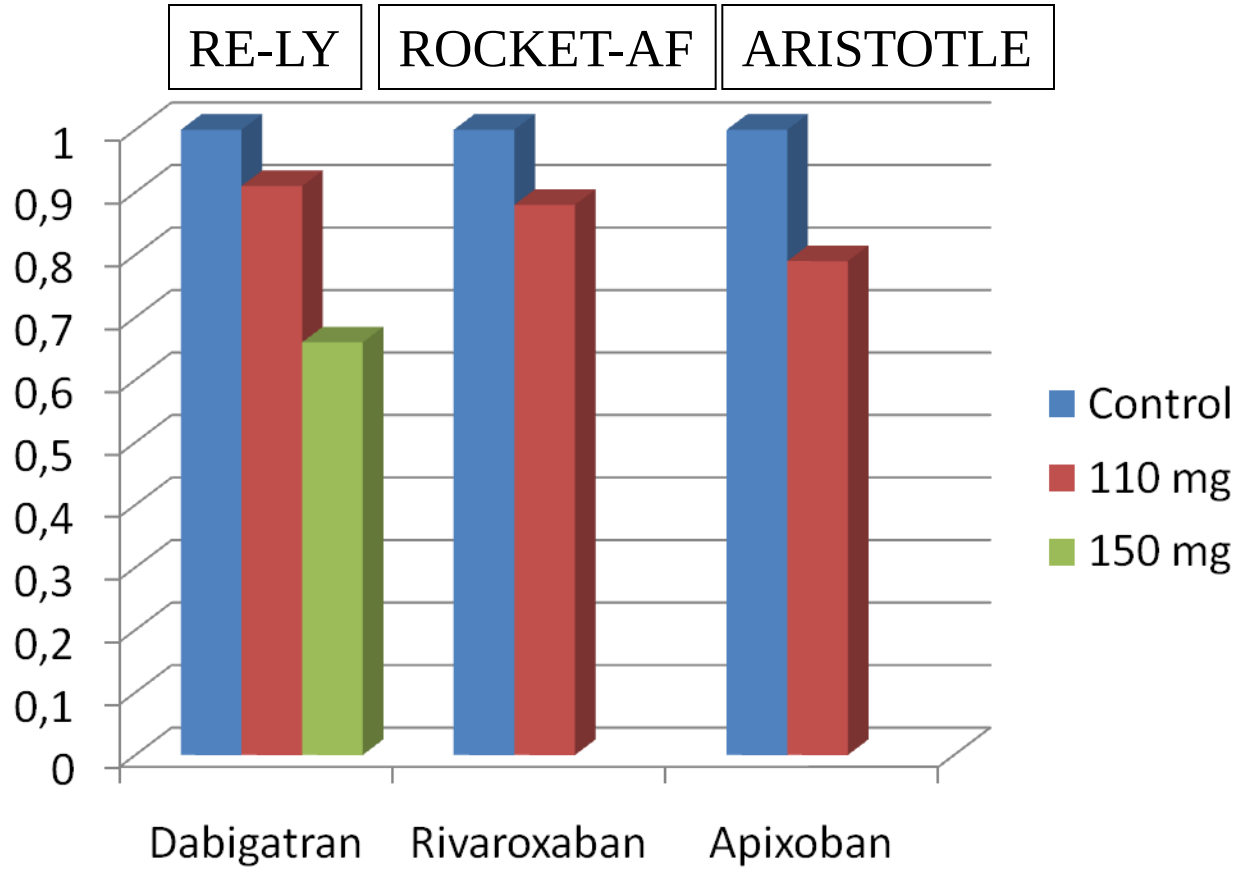
# Las diferencias en el genoma de todos ellos es <0.1%



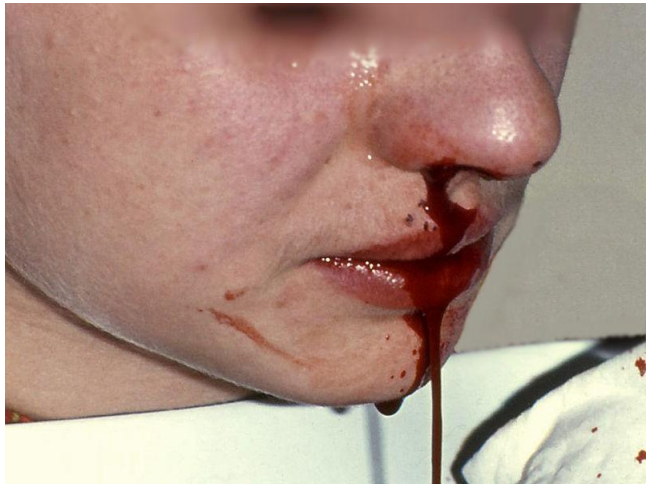


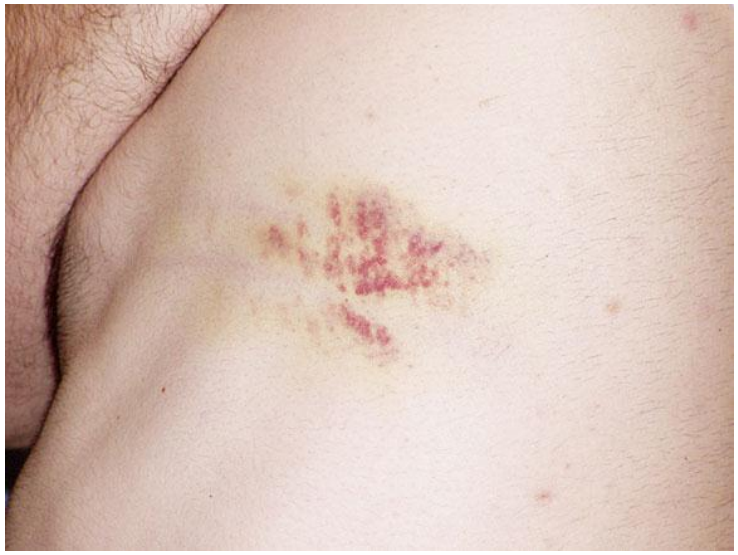

VIA INTRINSECA
VIA EXTRINSECA
Superficie
de contacto
XII → XIIa
XI → XIa
IX → IXa + VIIIa
Daño tisular
TF
TF + VIIa
+ Ca
VII
TFPI
Vit. K
Ca, FL
VIIIa
ANTITROMBINA III
Vi. K
X → Xa
Heparina no fraccionada
HBPM
Fondaparinox
Rivaroxaban
Va, FL
Ca
Protrombina → TROMBINA
Warfarina
Acenocumarol
Etexilato de dabigatran
Fibrinógeno → Fibrina

# EFICACIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES EN LA PREVENCION DE ICTUS CEREBRAL Y EMBOLISMO SISTEMICO EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR



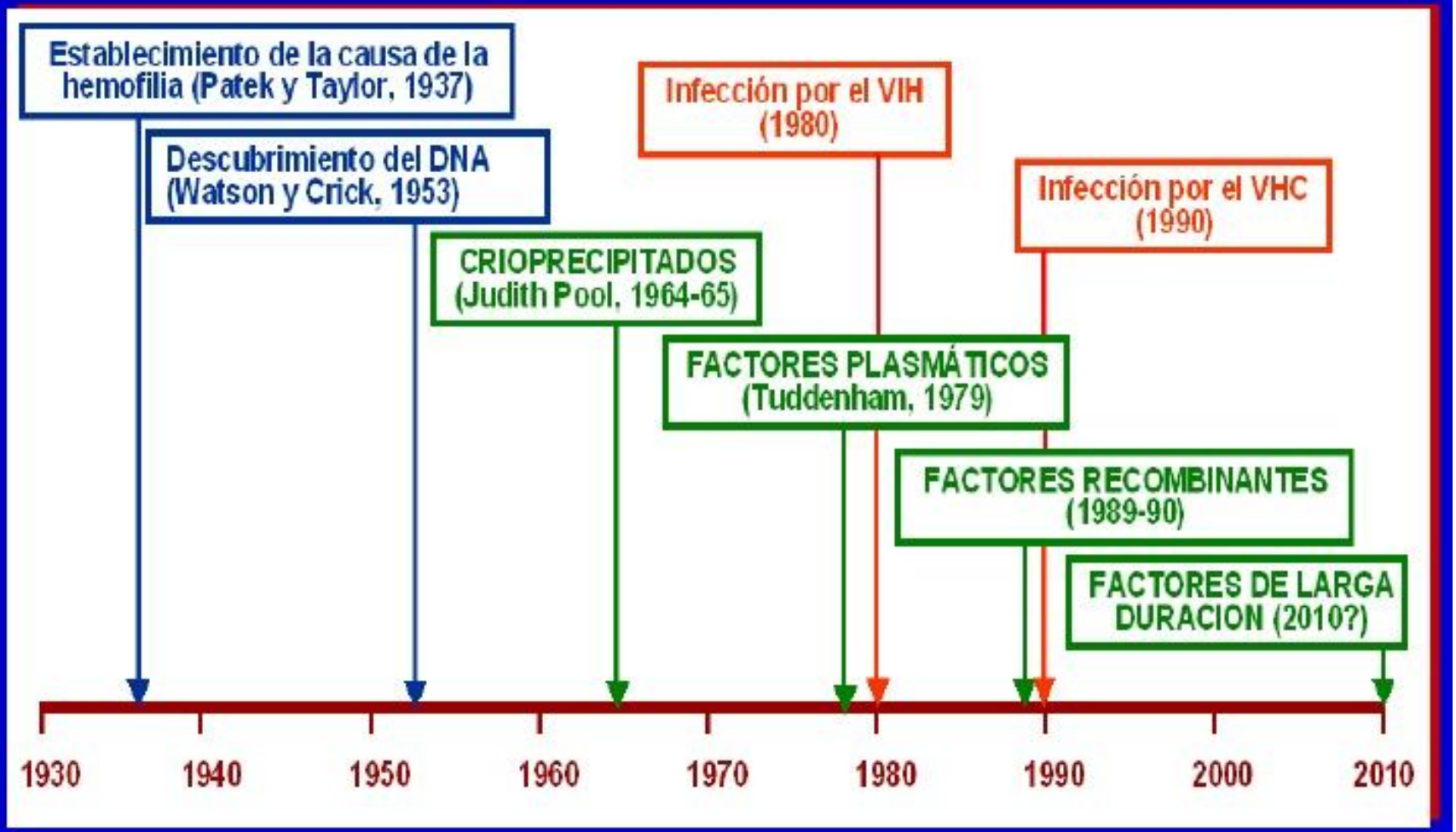

*O´Dell KM et al., 2012. Clin Ther. ; 34(4):894-901*



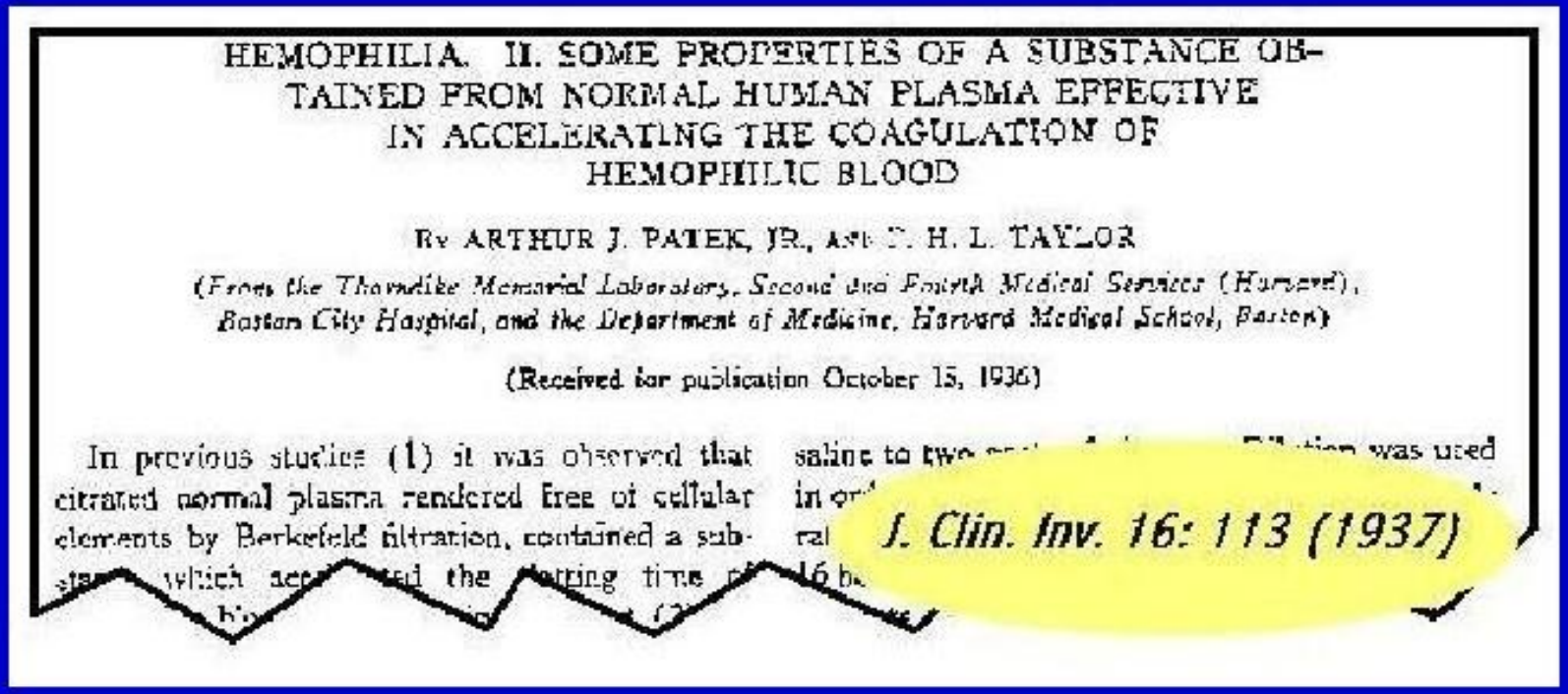


**FRANCIA 17.000 hospitalizaciones/año hemorragia mayor**

**EEUU. 29.000 complicaciones hemorrágicas /año**


Establecimiento de la causa de la hemofilia (Patek y Taylor, 1937)
Descubrimiento del DNA (Watson y Crick, 1953)
CRIOPRECIPITADOS (Judith Pool, 1964-65)
Infección por el VIH (1980)
Infección por el VHC (1990)
FACTORES PLASMÁTICOS (Tuddenham, 1979)
FACTORES RECOMBINANTES (1989-90)
FACTORES DE LARGA DURACION (2010?)
1930
1940
1950
1960
1970
1980
1990
2000
2010

# GLOBULINA ANTIHEMOFILICA HUMANA (1937)



HEMOPHILIA. II. SOME PROPERTIES OF A SUBSTANCE OBTAINED FROM NORMAL HUMAN PLASMA EFFECTIVE IN ACCELERATING THE COAGULATION OF HEMOPHILIC BLOOD

By ARTHUR J. PATEK, JR., and C. H. L. TAYLOR

*(From the Thorndike Memorial Laboratory, Second and Fourth Medical Services (Harvard), Boston City Hospital, and the Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston)*

(Received for publication October 15, 1936)

In previous studies (1) it was observed that citrated normal plasma rendered free of cellular elements by Berkefeld filtration, contained a sub-

saline to two

was used

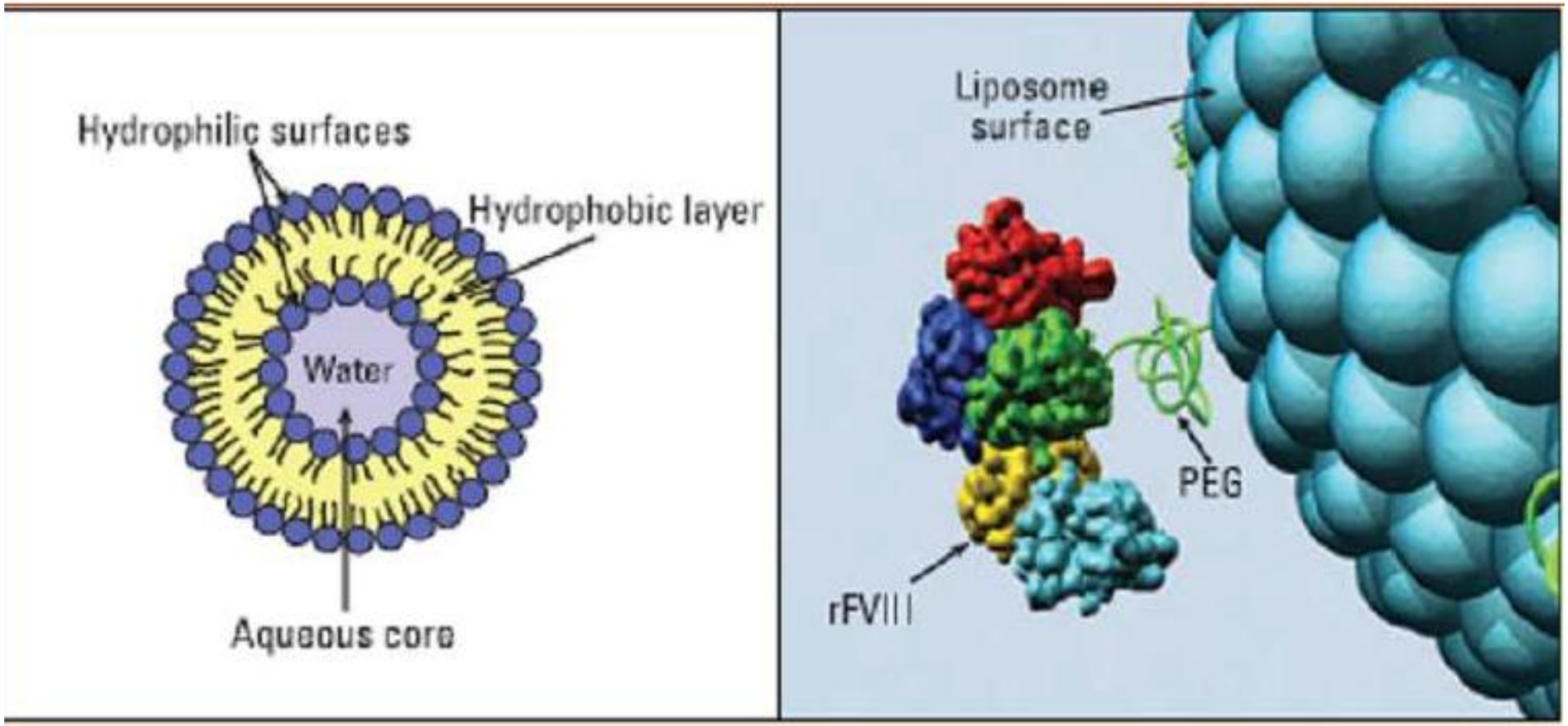
*J. Clin. Inv. 16: 113 (1937)*

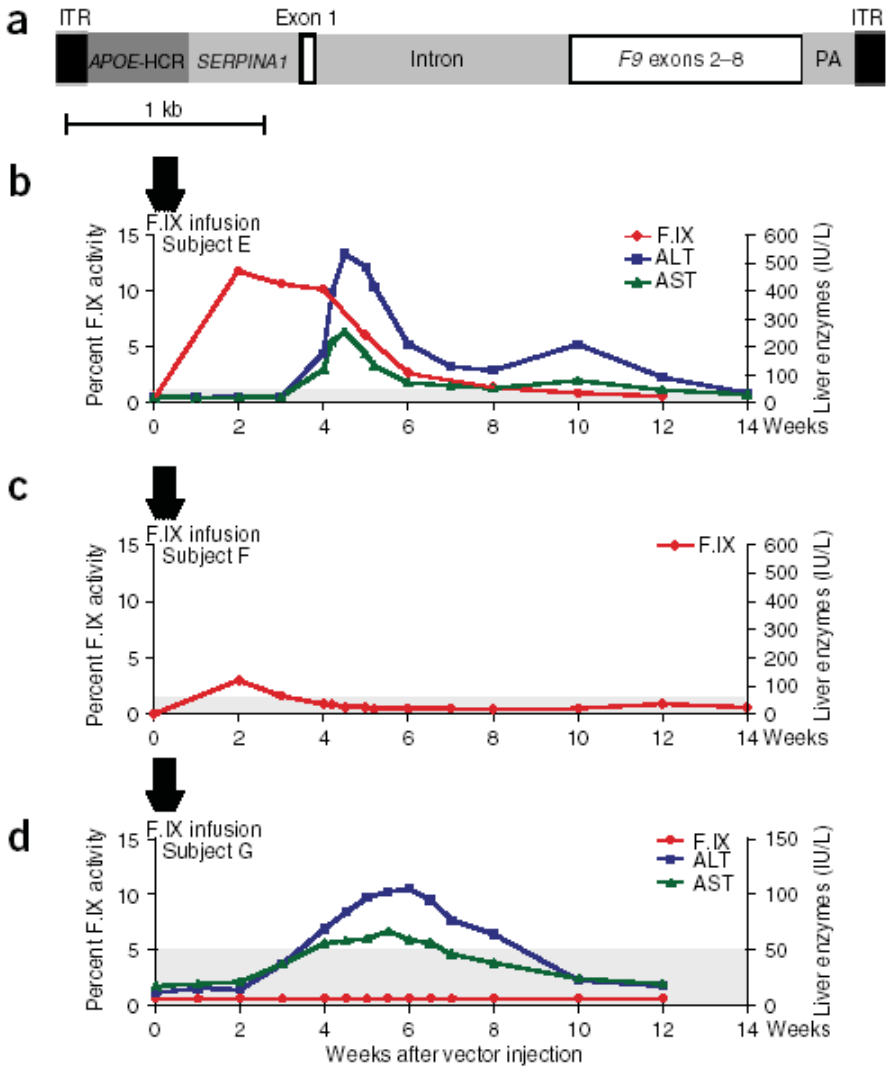
# NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA TERAPIA ANTIHEMOFÍLICA

**- Potenciar la actividad procoagulante**
**- Mejorar el perfil farmacocinético**
**- Reducir la inmunogenicidad**

**-Pegilación, conjugación con ácidos polisiálicos**
**- Ingeniería biogenética: moléculas hibridas**
**- Terapia génica**

# Factor VIII con liposomas pegilados (FVIII-PEGLip)






*Kay et al (2006), Nature Medicine 2006 ; 12 (3): 342-347*

La desesperanza está fundada en lo que sabemos, que es nada, y la esperanza sobre lo que ignoramos, que es todo.

Maurice Maeterlinck *(1862-1949)*