



El proceso fisiológico de la hemostasia.

Madrid 28-Noviembre-2018

Dr. Jose A. Romero Garrido.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario La Paz.

XIII jornadas **farmacéuticas** DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO Y COMPLICACIONES ASOCIADAS

MADRID
28, 29 y 30 DE NOVIEMBRE. 2018



COORDINADORES
SERVICIO DE FARMACIA
Dr. J. A. Romero-Garrido
Dra. A. Herrero Ambrosio
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Dr. V. Jiménez Yuste
*Subdirección Médica Hospital Universitario La Paz
Dirección-Gerencia Hospital Universitario La Paz*

*Solicitudes Créditos de Formación Continua.
Sistema Nacional de Salud.*

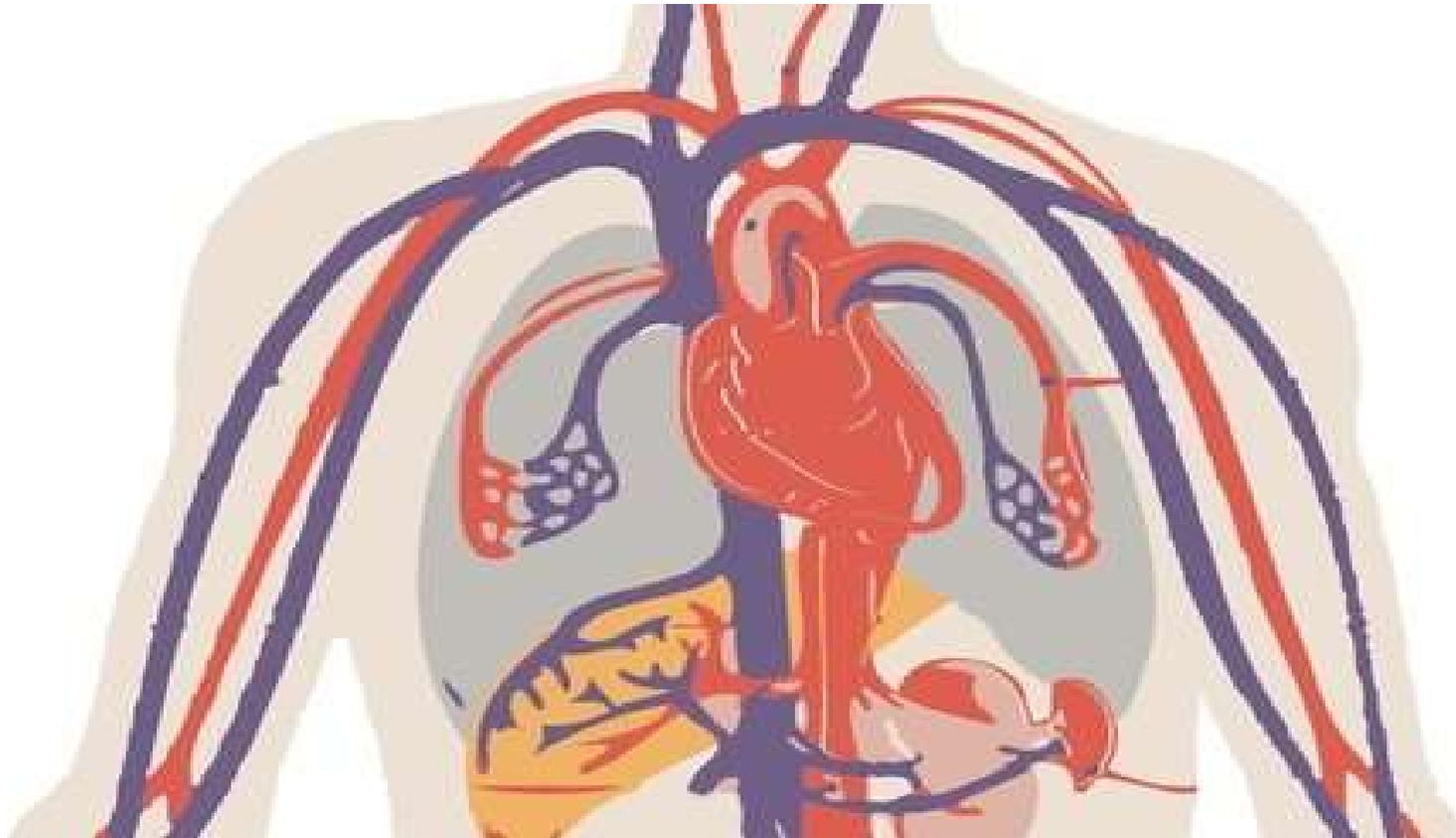
ORGANIZADO POR:



SOLICITADO AVAL:



INTRODUCCIÓN: Sistema Circulatorio





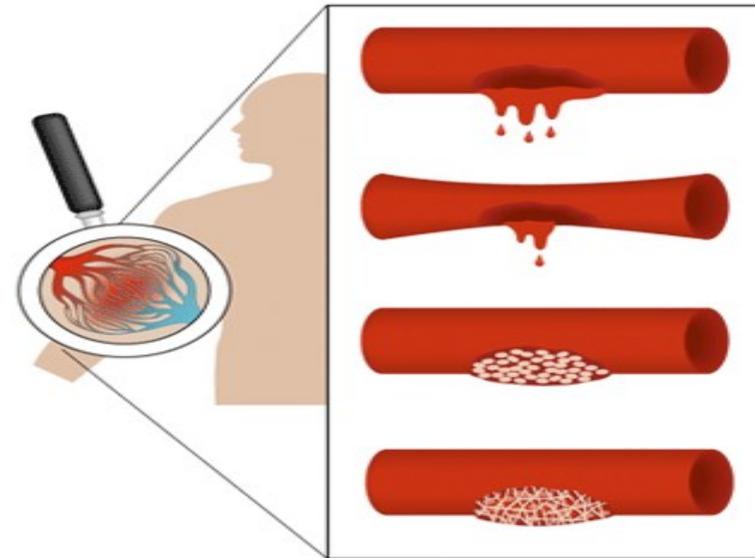
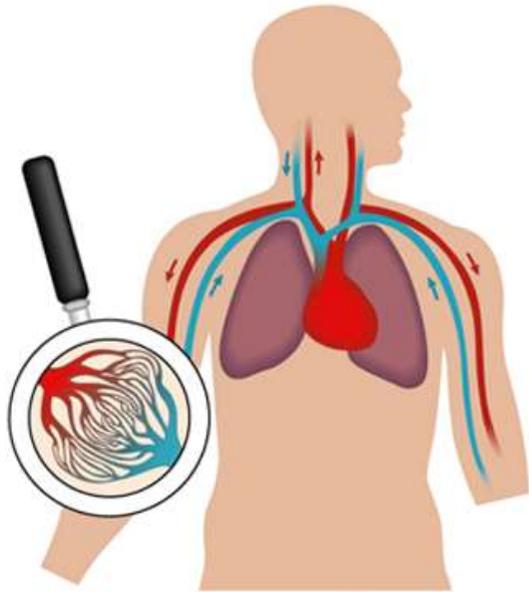
Funciones de la sangre.

- Función de transporte de oxígeno, nutrientes y productos de desecho.
- Función de defensa y de reparación tisular.
- Función reguladora para el mantenimiento del equilibrio de agua, de la temperatura corporal...

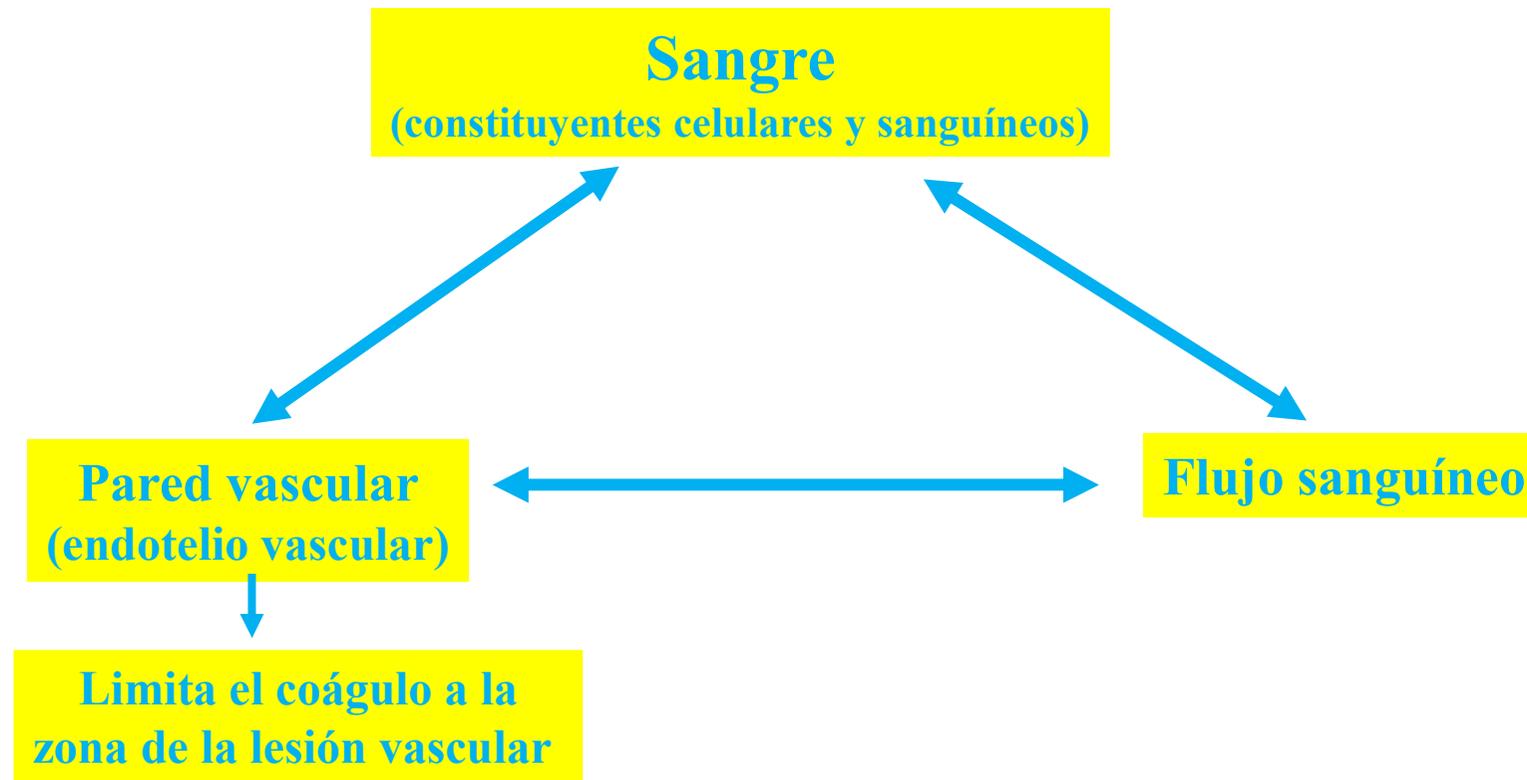
FLUIDEZ



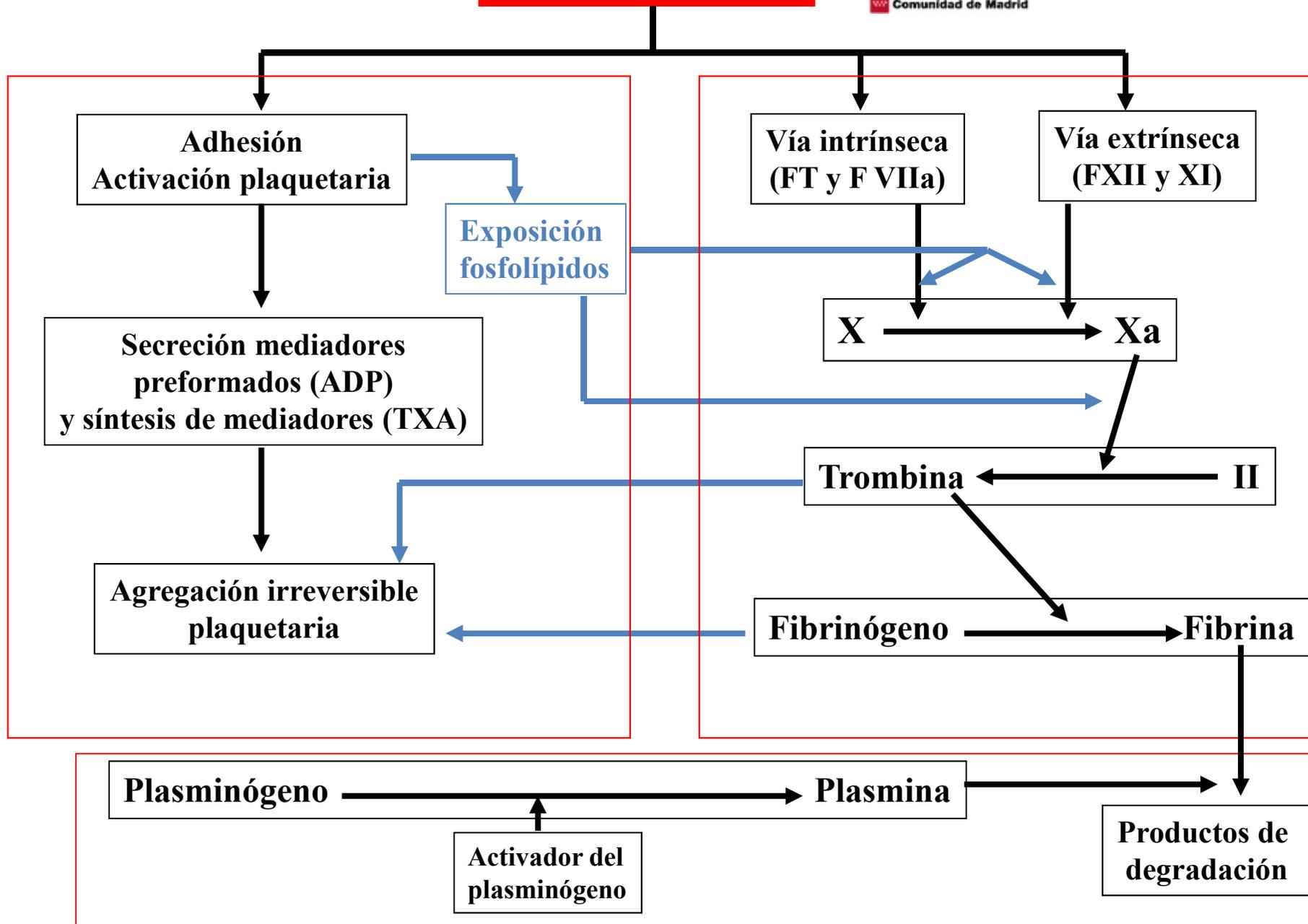
INTRODUCCIÓN: Sistema Circulatorio



INTRODUCCIÓN: Intervinientes en la hemostasia.



Lesión vascular



HEMOSTASIA PRIMARIA: Agregación Plaquetaria.







Antidepressants and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding

Francisco J. de Abajo¹, Dolores Montero¹, Luis A. García Rodríguez² and Mariano Madurga¹

¹Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products, Madrid, and ²Spanish Centre for Pharmacoepidemiological Research, Madrid, Spain

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, **98**, 304–310.

Table 3.

Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of antidepressants (from de Abajo *et al.* 1999).

| | Cases (N=1,651) | Controls (N=10,000) | Adjusted RR* (95% CI) |
|---------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|
| Non-use | 1,327 | 8,760 | 1 (reference) |
| Current use | | | |
| SSRI [#] | 52 | 95 | 3.0 (2.1–4.4) |
| NSRI [§] | 74 | 241 | 1.4 (1.1–1.9) |
| Others [§] | 4 | 25 | 0.8 (0.2–2.4) |
| Multiple | 3 | 14 | 1.0 (0.3–3.7) |
| Past use | | | |
| SSRI [#] | 27 | 140 | 1.2 (0.8–1.9) |
| NSRI [§] | 158 | 688 | 1.2 (1.0–1.5) |
| Others [§] | 6 | 37 | 1.0 (0.4–2.6) |

* Adjusted for sex, age, calendar year, antecedents of upper gastrointestinal disorders, smoking status, and use of NSAIDs, aspirin, anticoagulants and steroids.

[#] Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, trazodone, clomipramine).

[§] Non-selective Serotonin Reuptake Inhibitors (amitriptyline, dothiepin, imipramine, lofepramine, doxepine).

[§] Others (nortriptyline, protriptyline, desipramine, trimipramine, maprotiline, amoxapine, mianserin).

Table 4.

Effect of dose and duration of use among current single users of antidepressants as compared to non use.

| | Cases (N=1,651) | Controls (N=10,000) | Adjusted RR* (95% CI) |
|------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|
| <i>Daily doses</i> | | | |
| SSRIs | | | |
| Low/medium+ | 41 | 72 | 3.0 (2.0–4.6) |
| High | 11 | 23 | 3.2 (1.5–6.8) |
| NSRIs | | | |
| Low/medium [§] | 67 | 211 | 1.5 (1.1–2.0) |
| High | 7 | 30 | 1.0 (0.4–2.4) |
| <i>Duration of treatment</i> | | | |
| SSRIs | | | |
| Less than 91 days | 18 | 40 | 2.7 (1.5–4.9) |
| 91 days or longer | 34 | 55 | 3.3 (2.1–5.2) |
| NSRIs | | | |
| Less than 91 days | 27 | 100 | 1.2 (0.7–1.9) |
| 91 days or longer | 47 | 142 | 1.6 (1.1–2.3) |

* Adjusted for sex, age, calendar year, antecedents of upper gastrointestinal disorders, smoking status, and use of NSAIDs, aspirin, anticoagulants and steroids.

⁺ Fluoxetine: ≤20 mg; fluvoxamine: ≤100 mg; paroxetine: ≤20 mg; sertraline: ≤50 mg; citalopram: ≤20 mg; clomipramine: ≤75 mg; trazodone: ≤125 mg.

[§] Amitriptyline: ≤75 mg; dothiepin: ≤75 mg; imipramine: ≤75 mg; doxepine: ≤75 mg; lofepramine: ≤140 mg;

Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia

B. RATTRAY, D. J. NUGENT and G. YOUNG

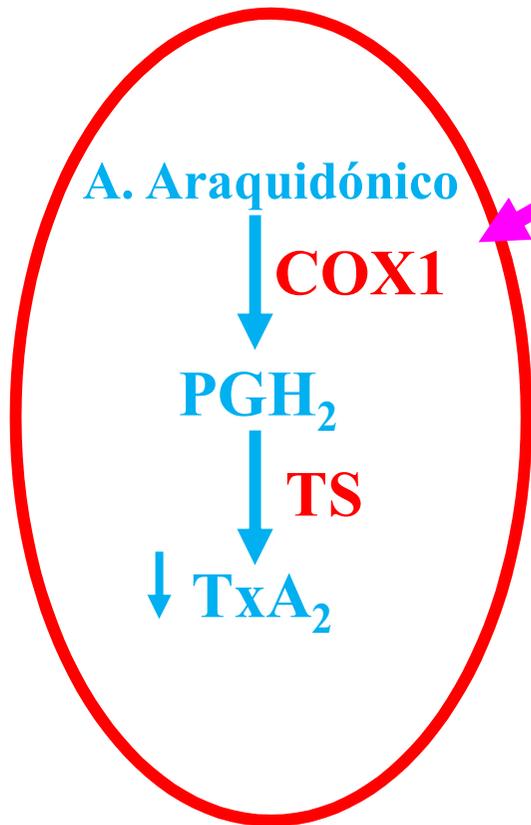
Division of Hematology, Children's Hospital of Orange County, Orange, CA, USA

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

HEMOSTASIA PRIMARIA: Modulación farmacológica.

proagregante

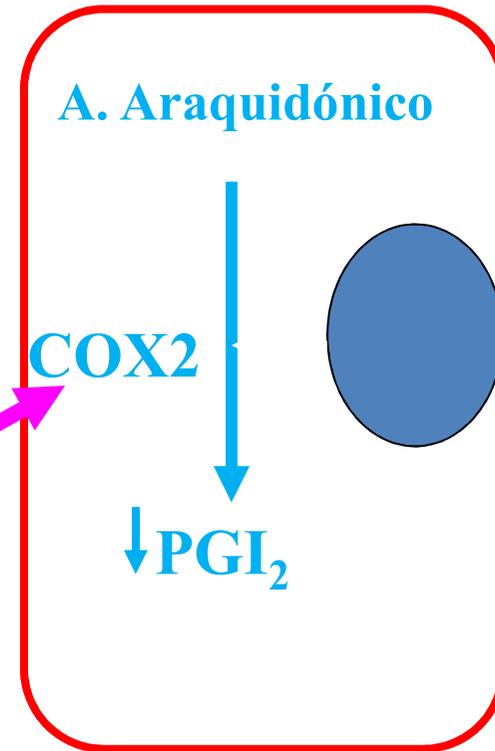


Plaqueta

antiagregante

AINE

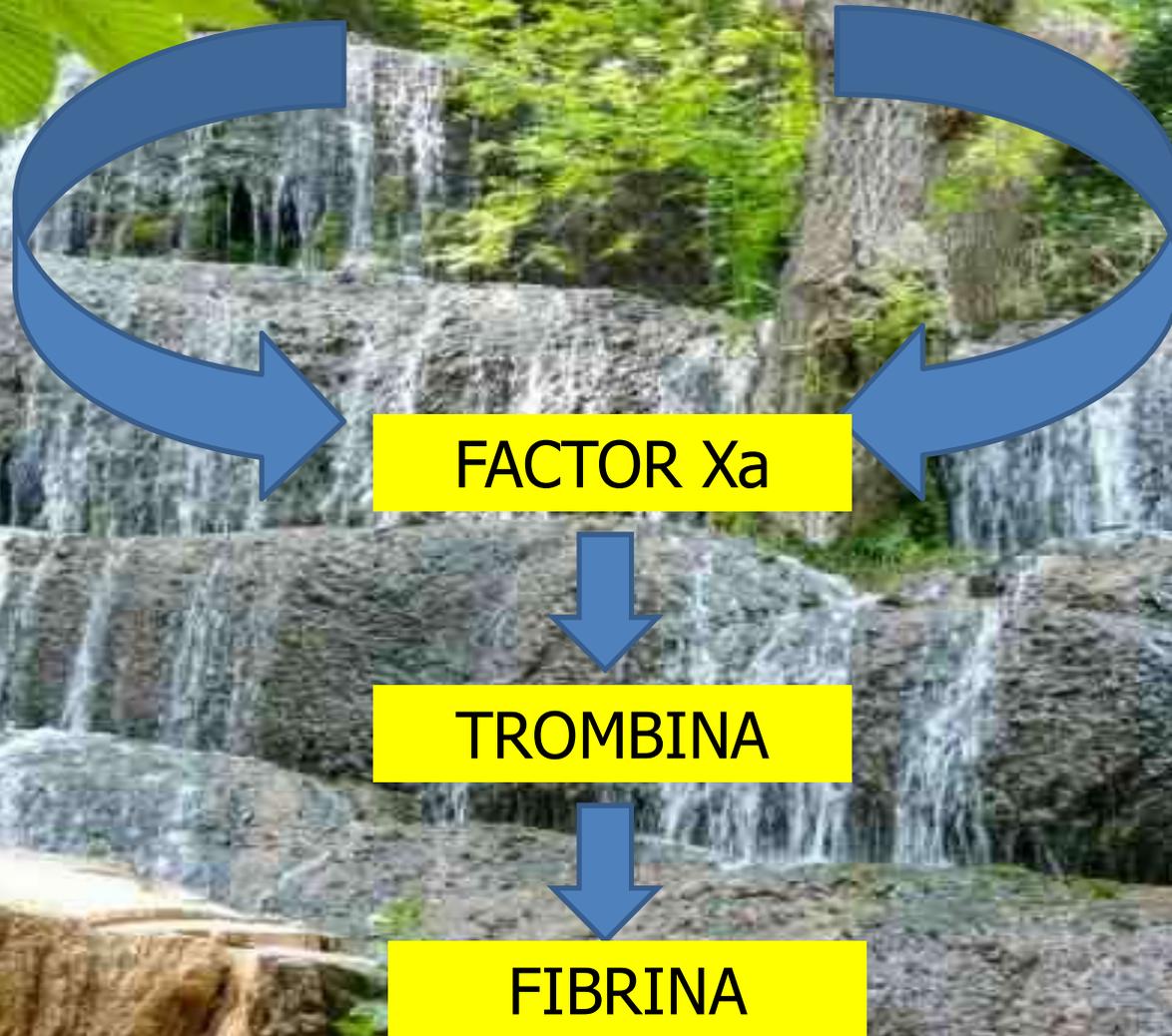
COXIB



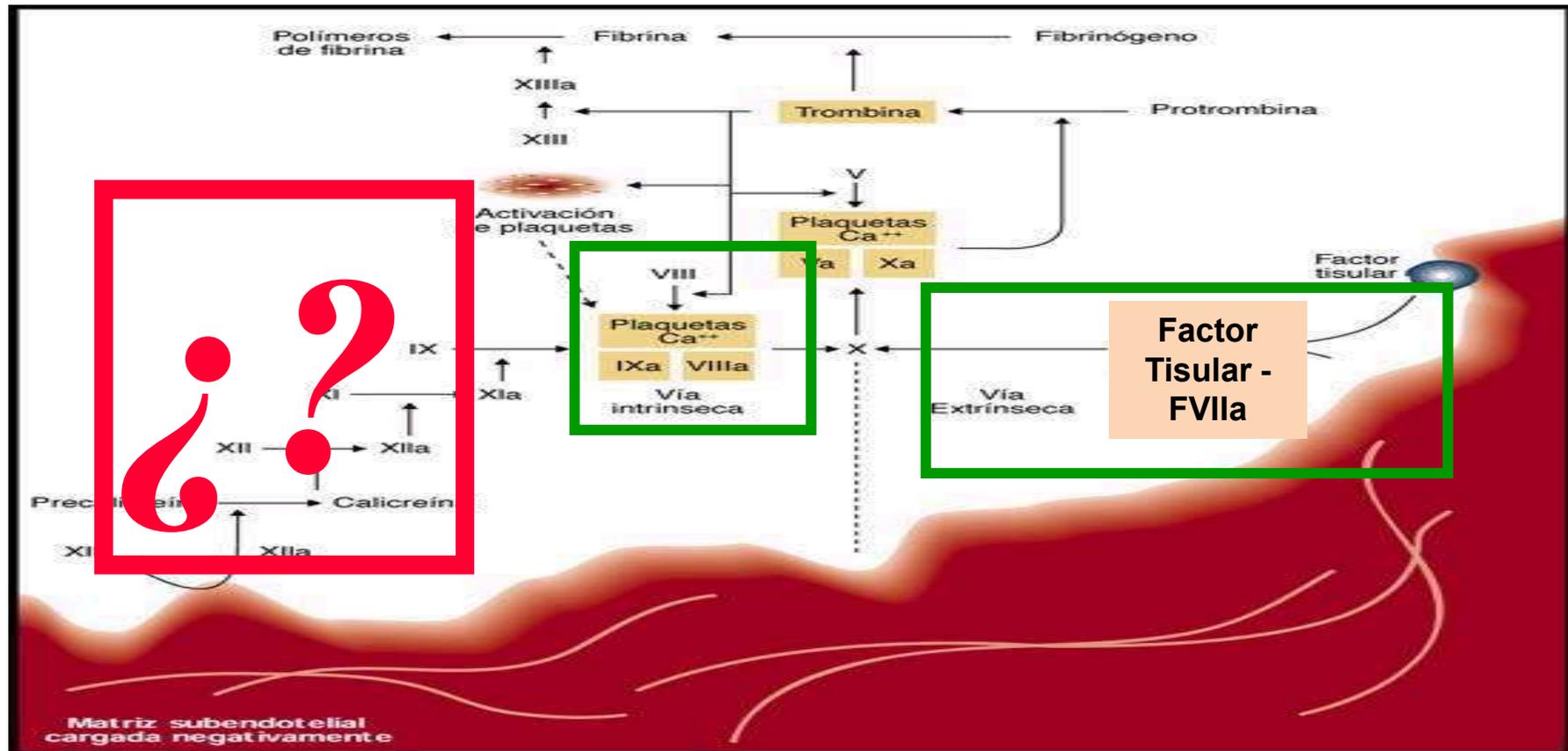
Célula endotelial

Frankish, H (2002) Lancet 359, 1410

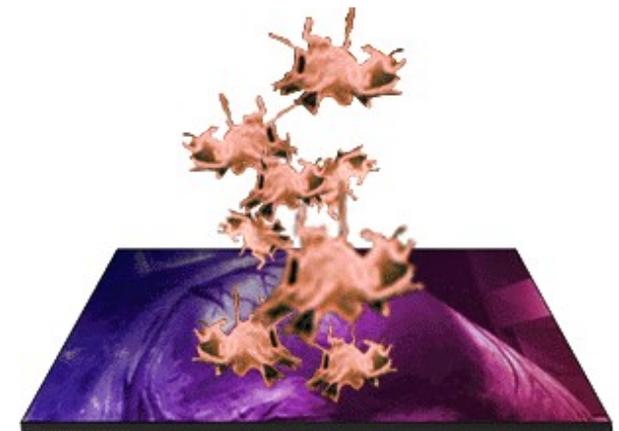
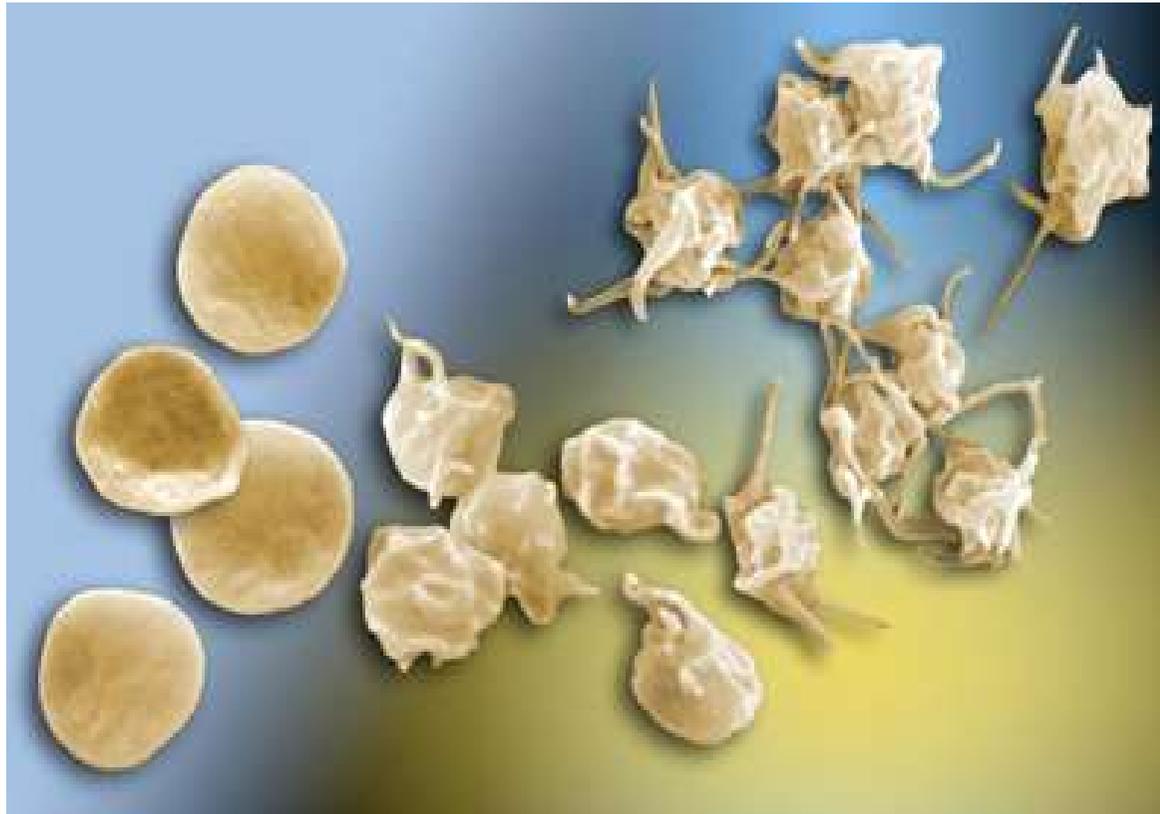
TEORÍA CLÁSICA DE LA COAGULACION: VÍAS INTRÍNSECA Y EXTRÍNSECA



COAGULACIÓN: MODELO CLÁSICO

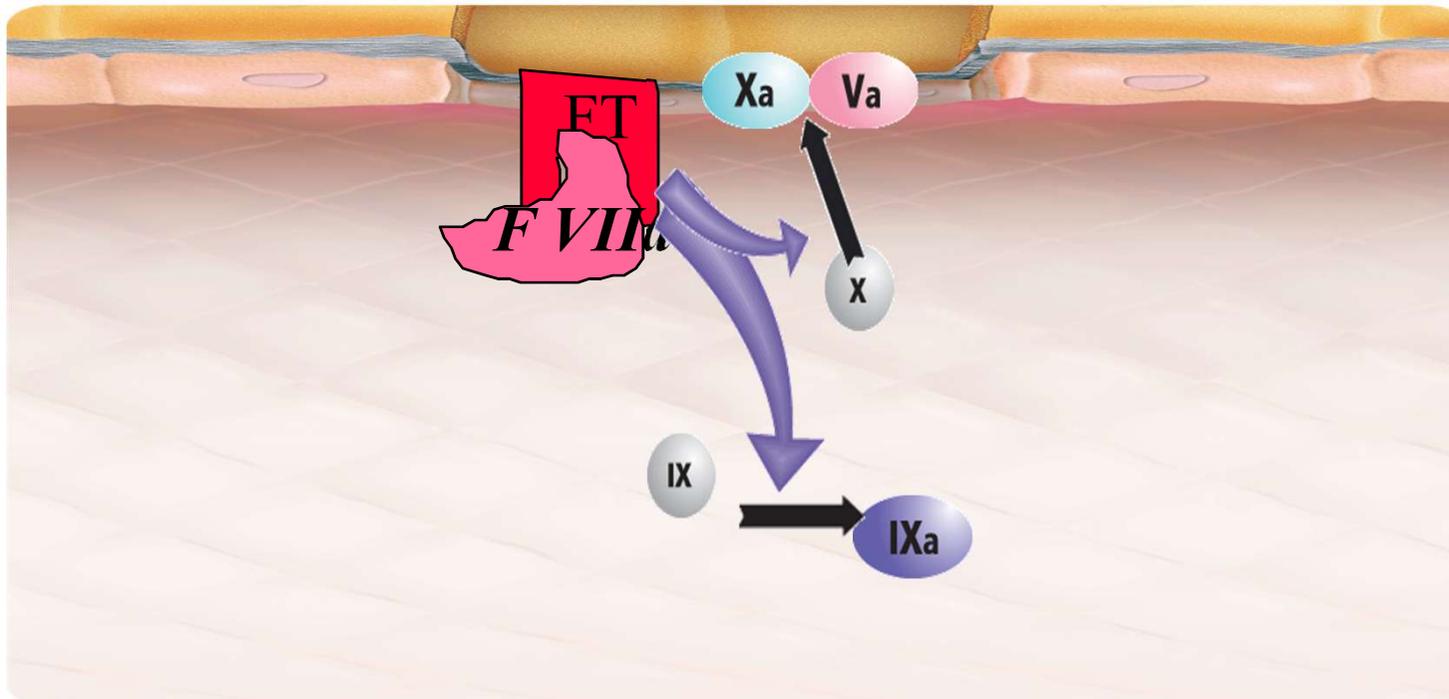


TEORÍA CELULAR DE LA COAGULACIÓN



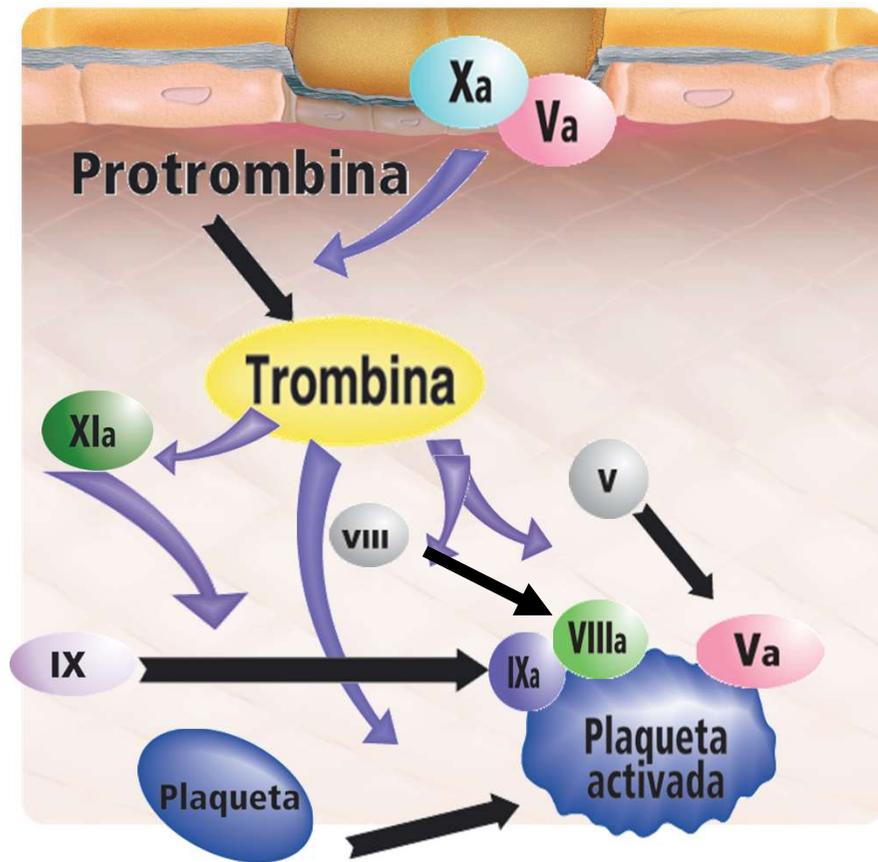
COAGULACION: TEORIA CELULAR

FASE DE INICIO

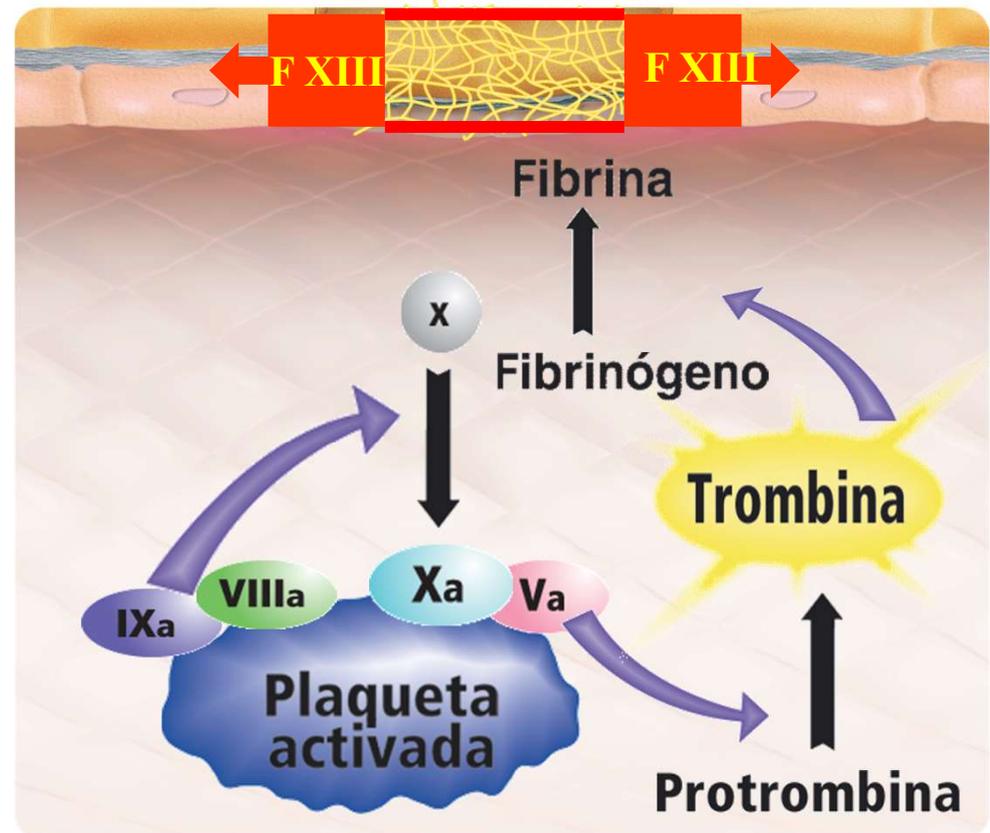


COAGULACION: TEORIA CELULAR

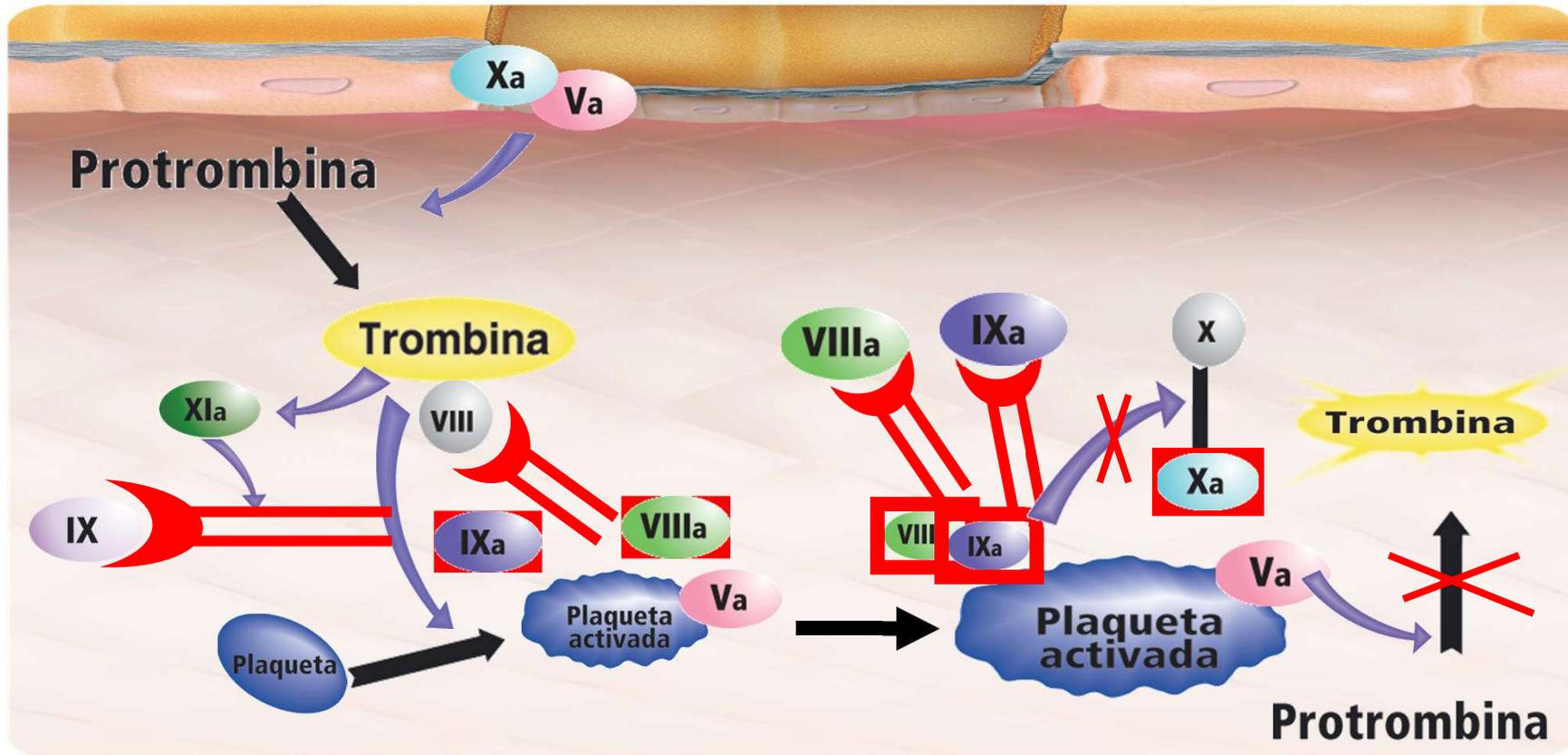
FASE DE AMPLIFICACIÓN



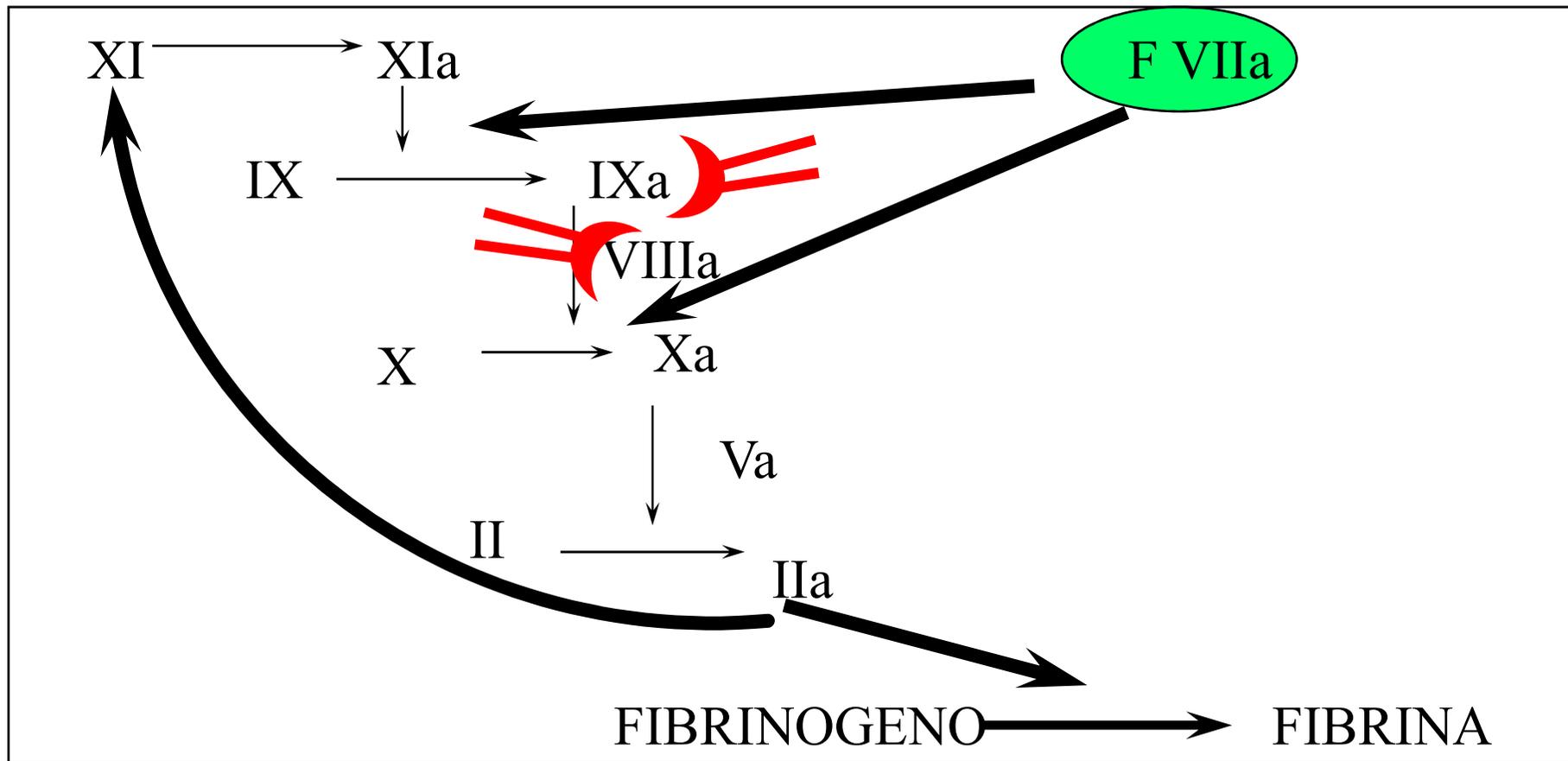
FASE DE PROPAGACIÓN



COMPLICACIONES EN COAGULACIÓN: INHIBIDORES



COAGULACION: TEORÍA CELULAR



HEMOSTASIA: FARMACOLOGÍA

EVITAR HEMORRAGIAS

MANTENER LA FLUIDEZ



HEMOSTASIA: FARMACOLOGÍA

EVITAR HEMORRAGIAS

ESTIMULANTES DE PLAQUETAS

DESMOPRESINA

VITAMINA K

FACTORES DE COAGULACIÓN

ANTIFIBRINOLITICOS

MANTENER LA FLUIDEZ

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

ANTICOAGULANTES

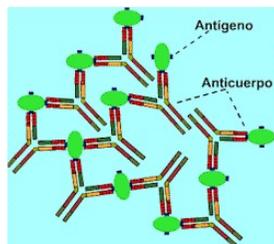
DIANAS TERAPÉUTICAS: (Coagulopatías congénitas)



Concentrados de rFVIII o rFIX
Concentrados de origen plasmático de alta pureza



Desmopresina
Concentrados de FVIII ricos en FVW
¿Estrógenos conjugados?



rFVIIa
Concentrados complejo protrombínico activado

Otras coagulopatías: productos específicos para la proteína deficitaria

DESMOPRESINA

DESAMINO -8-D- ARGININA VASOPRESÍN

-Análogo sintético de la hormona antidiurética

-Dosis 0,3 µg/kg IV- (15-30 min)

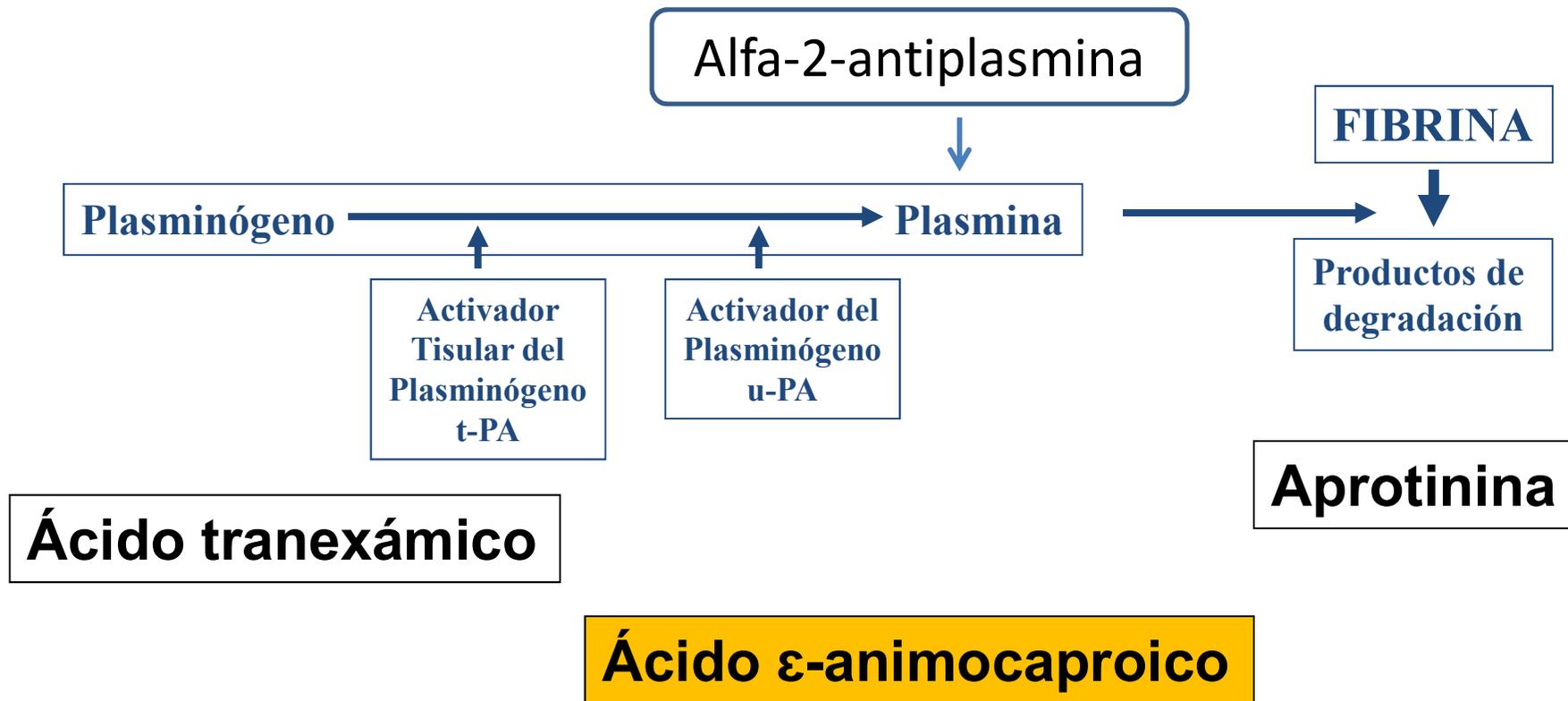
**Efecto esperado
inmediato**

Duración: 6 h

Otros efectos

- ▶ **Aumenta niveles de factor VIII**
- ▶ **Aumenta niveles de factor von Willebrand**
- ▶ **Disminuye tiempo de sangramiento en :**
 - **Uremia**
 - **Cirrosis**
 - **Disfunción plaquetaria**

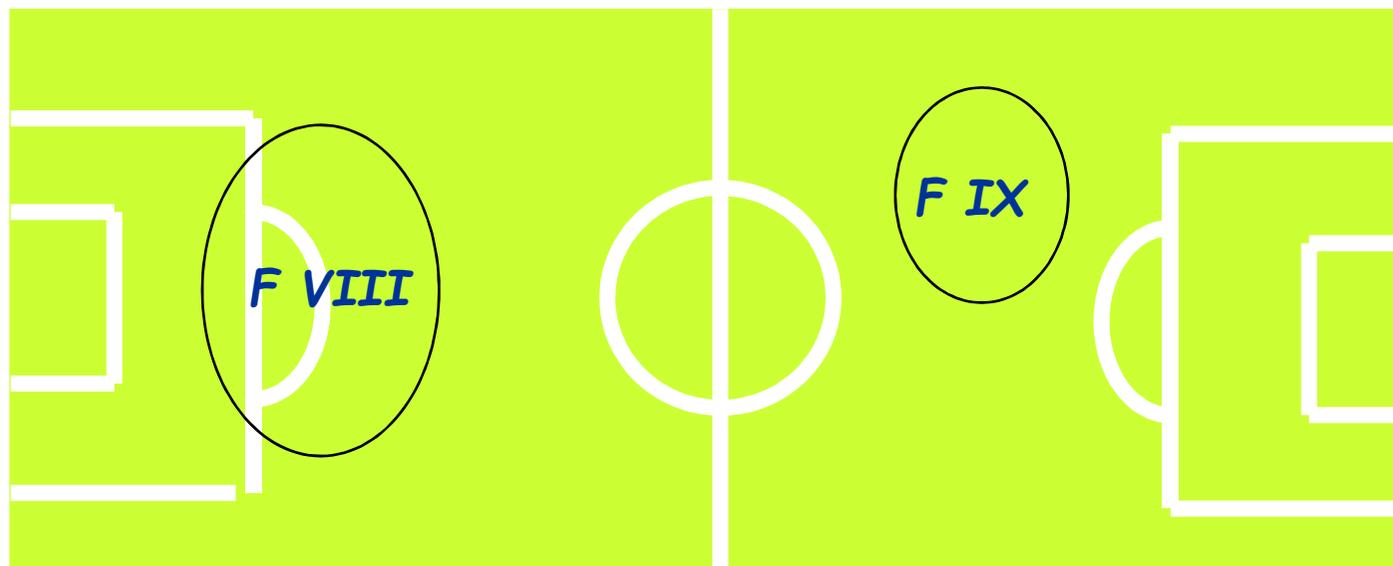
ANTIFIBRINOLÍTICOS.



**Inhibición farmacológica
de la fibrinólisis**

FACTORES DE COAGULACIÓN: Terapia Sustitutiva

ENFERMEDAD GENÉTICA QUE SE CARACTERIZA POR UN DÉFICIT O AUSENCIA DE FACTORES DE COAGULACIÓN.



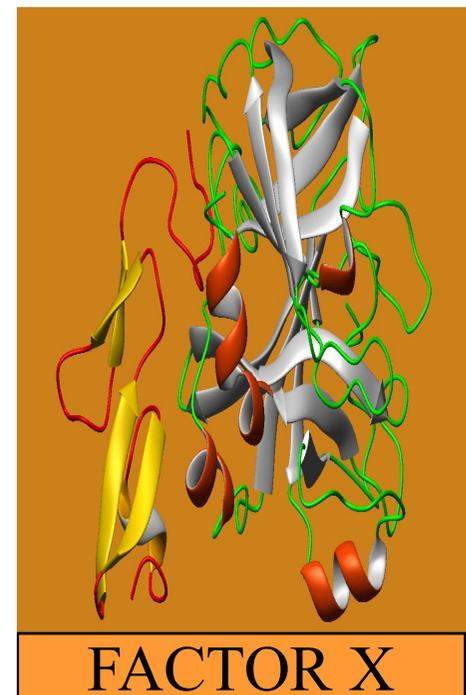
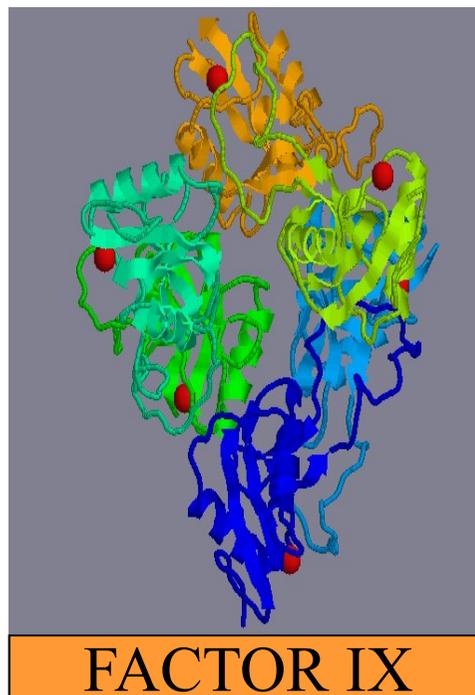
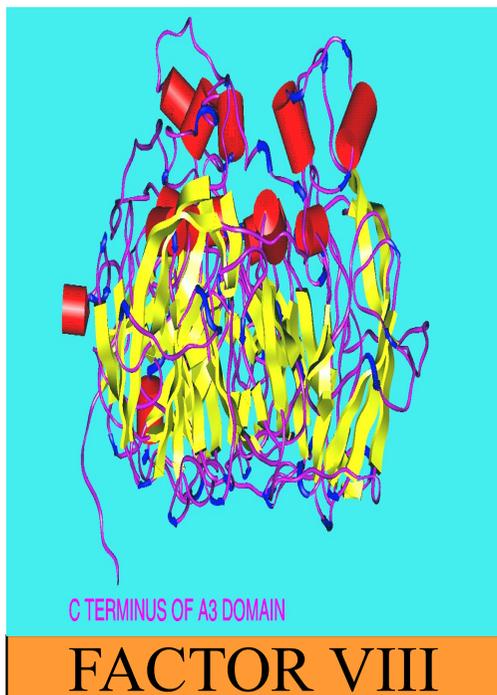
HEMOFILIA A

HEMOFILIA B

FACTOR DE COAGULACIÓN.



FACTORES DE LA COAGULACIÓN.



FACTORES DE LA COAGULACIÓN.

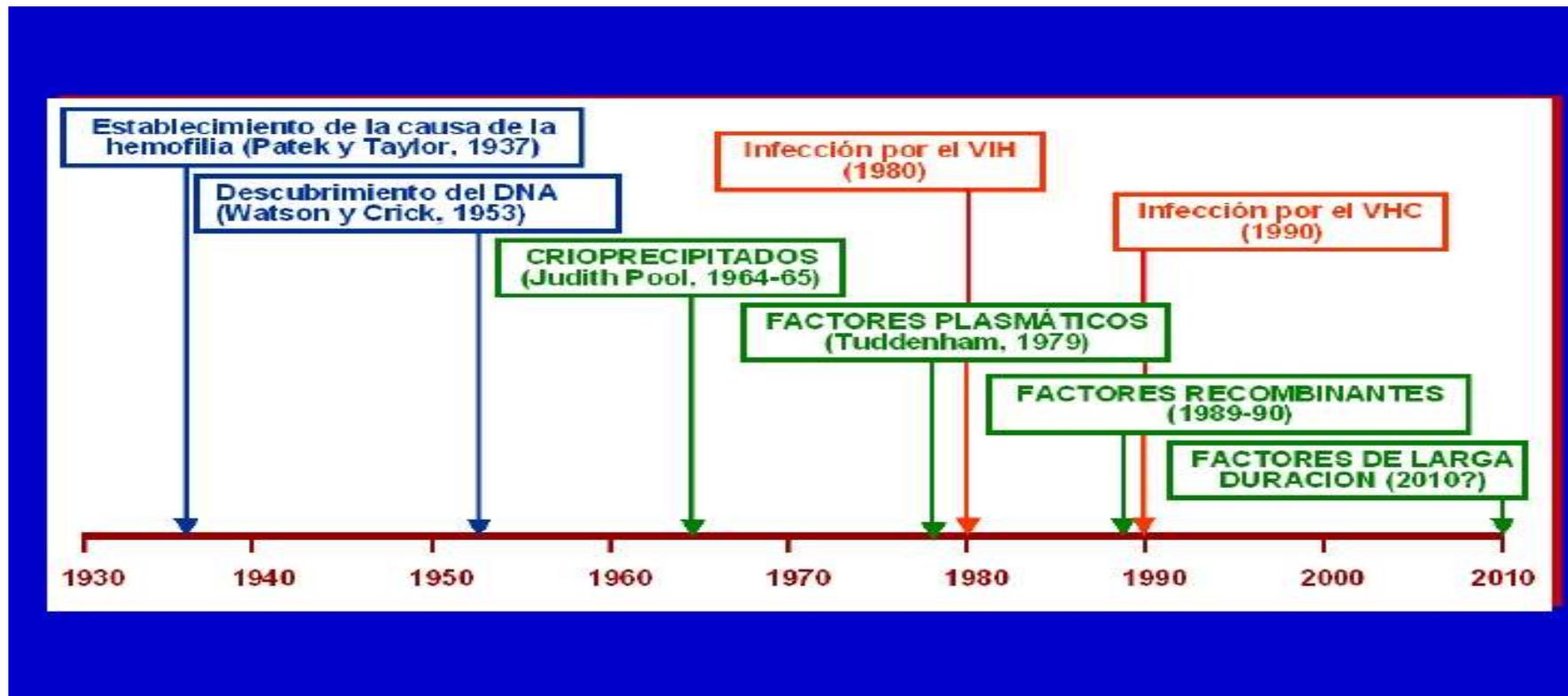
ORIGEN

PLASMÁTICOS

RECOMBINANTES



EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON FACTORES DE COAGULACIÓN



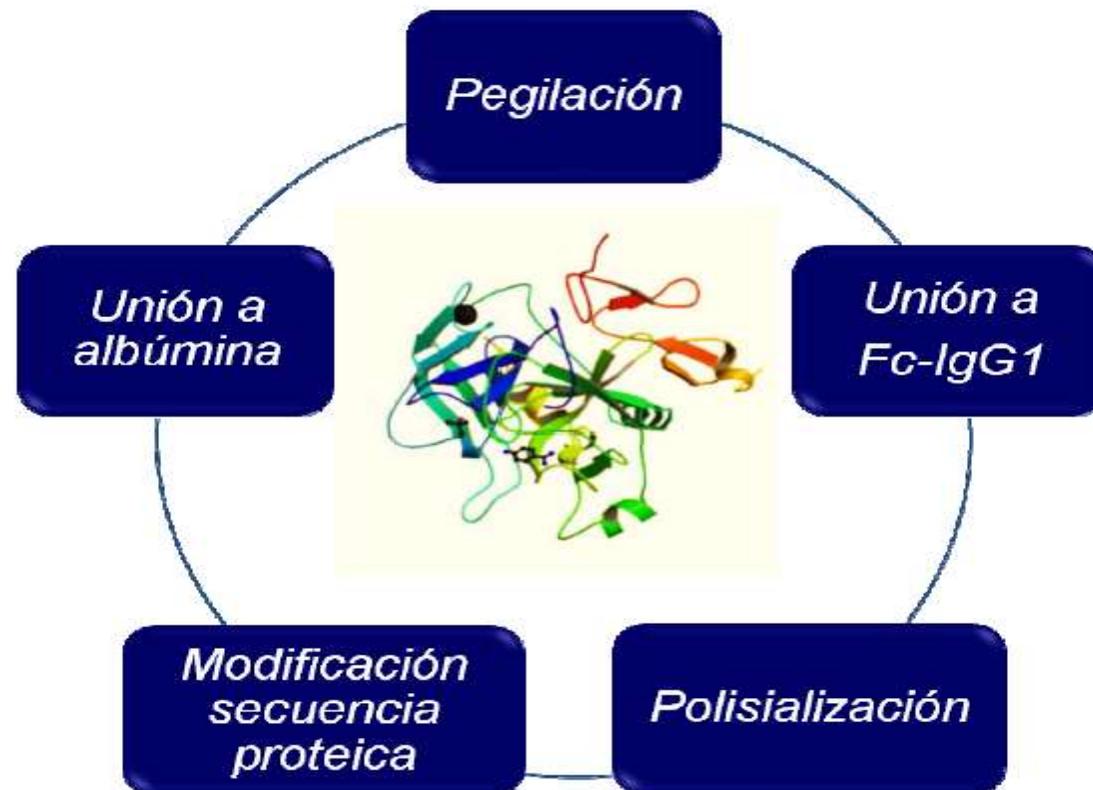
**RECOMBINANTES EN
CÉLULAS HUMANAS**

**FACTORES DE LARGA
DURACIÓN**

NUEVAS MOLÉCULAS EN LA TERAPIA DE LA HEMOFILIA

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

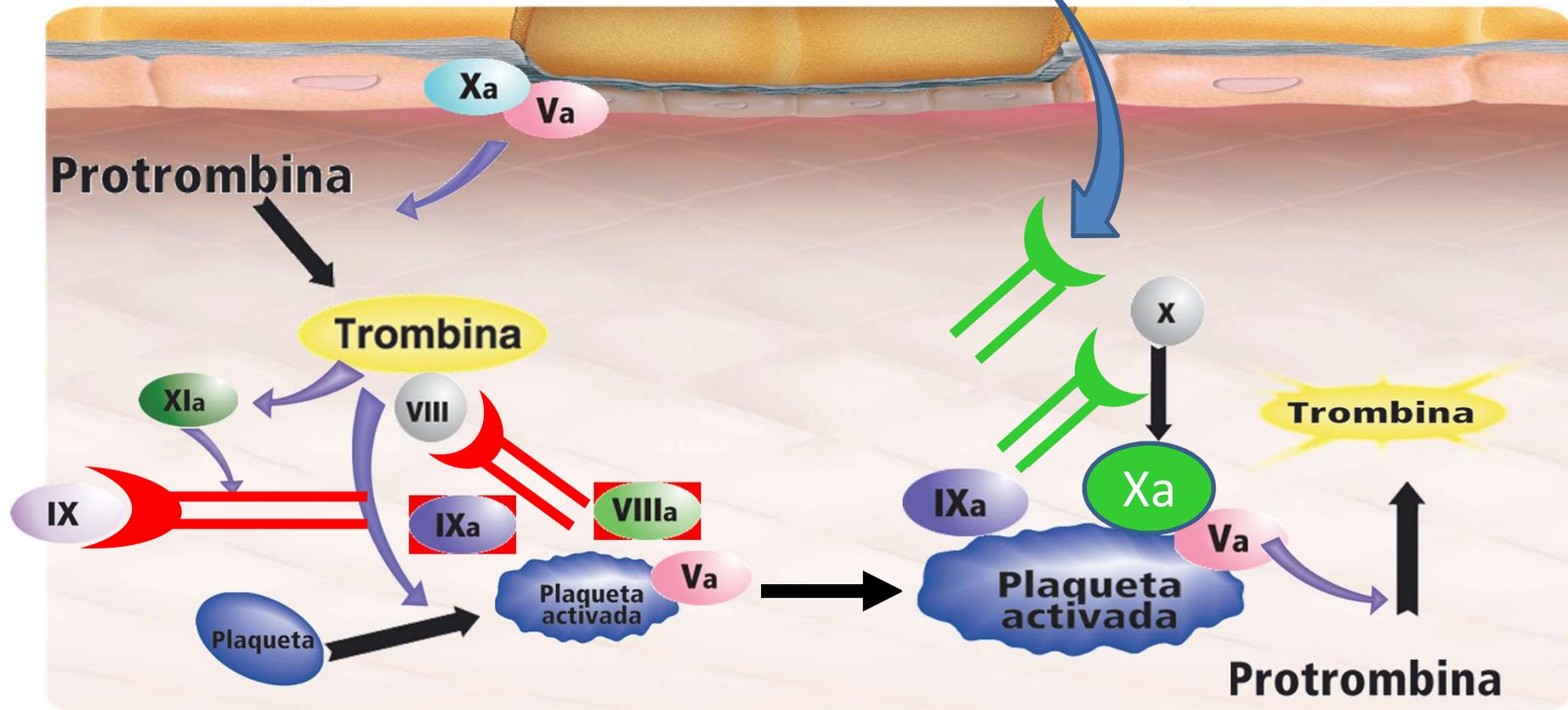
TÉCNICAS DE AUMENTO DE VIDA MEDIA



TERAPIAS ALTERNATIVAS

MOLÉCULAS ACTIVADORAS DEL FX

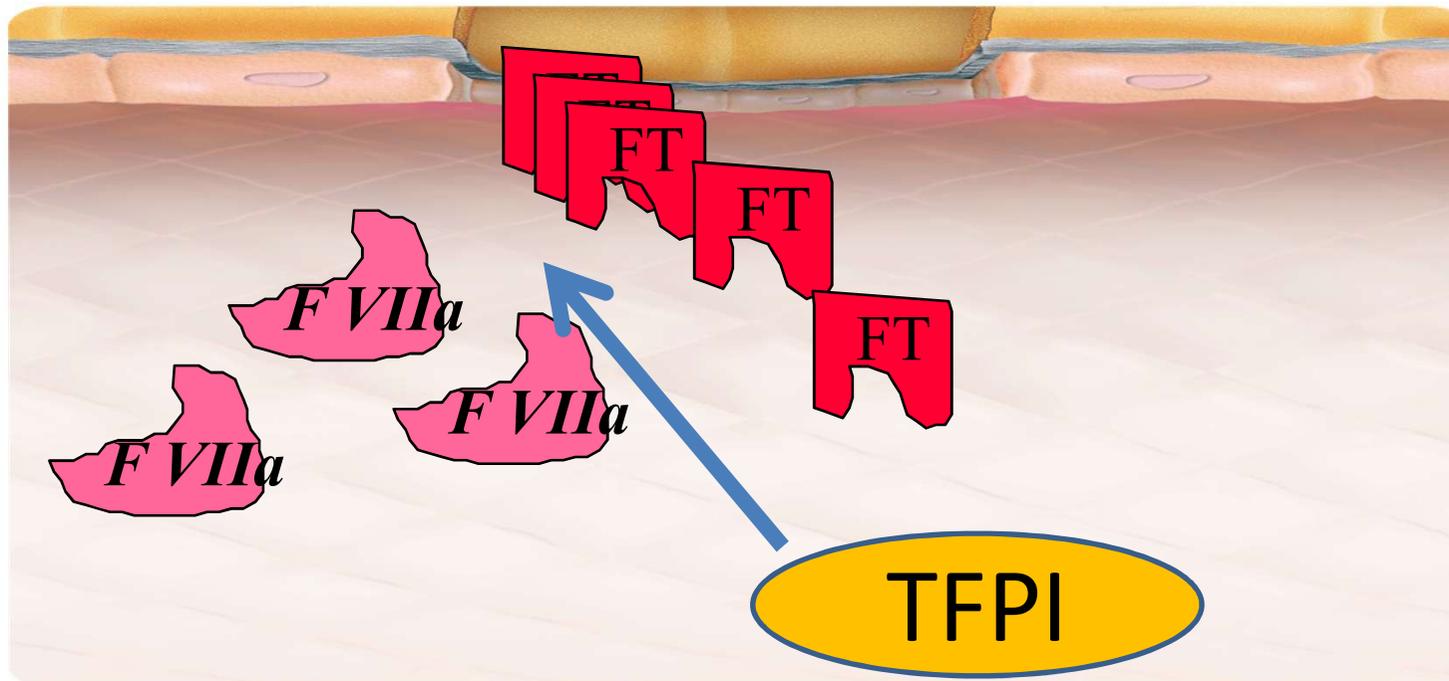
ACE-910: EMACIZUMAB



TERAPIAS ALTERNATIVAS

INHIBIDORES DE LA VIA DEL TFPI

FASE DE INICIO



TERAPIAS ALTERNATIVAS

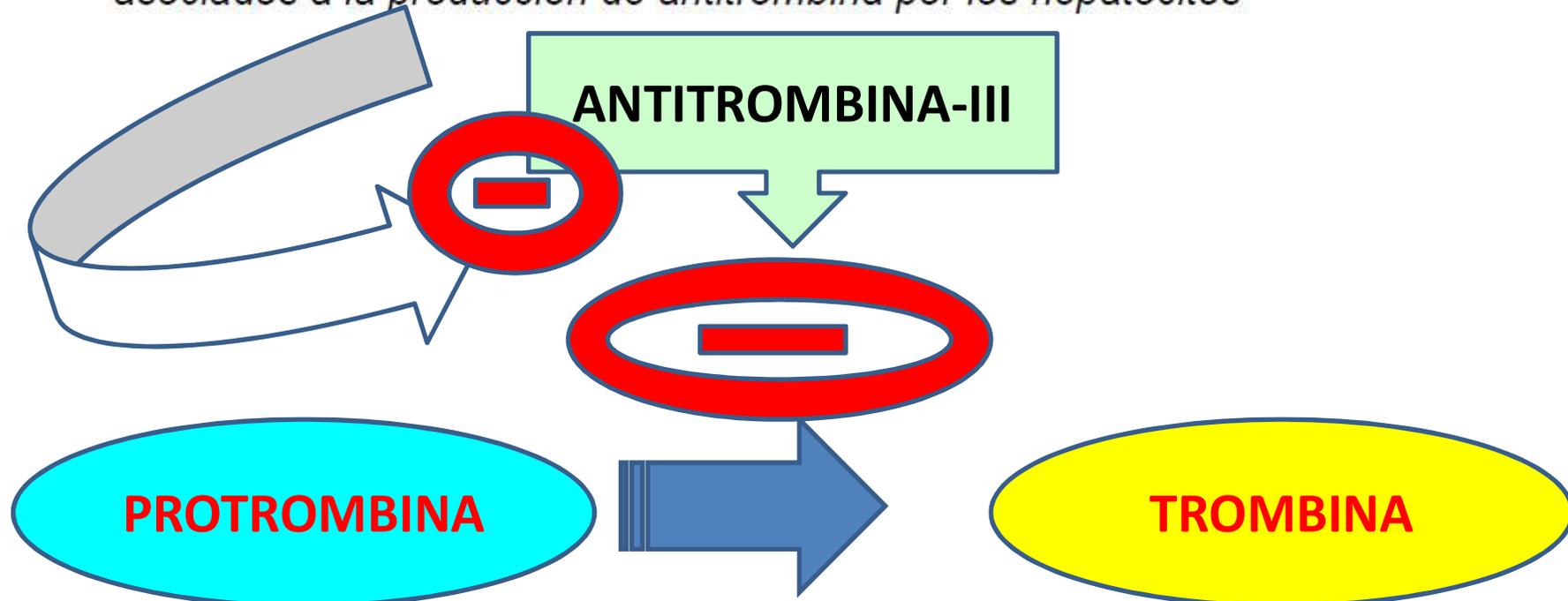
INHIBIDORES DE LA VIA DEL TFPI

| FARMACO | LABORATOIO | MECANISMO | ENSAYO CLÍNICO |
|------------------------|--------------|--------------------------------------|--|
| NN7415 (Concizumab) | Novo-Nordisk | Anticuerpo monoclonal contra el TFPI | Fase II: HA sin inhibidor HA y HB con inhibidor |
| BAYER 1093884 | Bayer | Anticuerpo monoclonal contra el TFPI | Fase I: HAG y HBG con/sin inhibidor |
| PF-06741086 | Pfizer | Anticuerpo monoclonal contra el TFPI | Fase II: HAG y HBG |

TERAPIAS ALTERNATIVAS

INHIBIDORES DE LA ANTITROMBINA-III: ALN-AT3: FITUSIRAN

ALN-AT3 es una molécula de RNA de interferencia que silencia los genes asociados a la producción de antitrombina por los hepatocitos



PROXIMAS ESTRATEGIAS EN LA TERAPIA DE LA HEMOFILIA

Nuevas Formulaciones

- Vías de administración.
- Nuevas dianas terapéuticas en la coagulación

-Terapia génica:

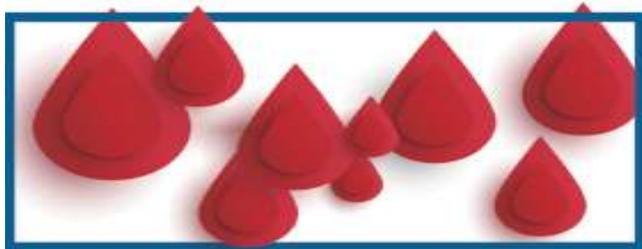
Transferencia del gen del Factor al sujeto, para su posterior expresión.

MUCHAS GRACIAS

XIII jornadas farmacéuticas

DE INVESTIGACIÓN
SOBRE EL TRATAMIENTO
DEL PACIENTE HEMOFÍLICO Y
COMPLICACIONES ASOCIADAS

MADRID
28, 29 y 30 DE NOVIEMBRE. 2018



COORDINADORES

SERVICIO DE FARMACIA

Dr. J. A. Romero-Garrido
Dra. A. Herrero Ambrosio

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Dr. V. Jiménez Yuste

Subdirección Médica Hospital Universitario La Paz
Dirección-Gerencia Hospital Universitario La Paz

Solicitados Créditos de Formación Continuada
Sistema Nacional de Salud

ORGANIZADO POR:



IdiPAZ

SOLICITADO AVAL:



MIÉRCOLES, 28

09,30 - 12,00

MESA REDONDA:

Hemostasia. De los nuevos conceptos a la aplicación clínica

MODERA: Dr. J. A. Romero Garrido

El Proceso Fisiológico de la Hemostasia

Dr. J. A. Romero Garrido

Nuevas Dianas y Opciones Terapéuticas en la Hemostasia

Dr. R. Núñez Vázquez

Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factor de la Coagulación

Dr. B. Montoro Ronsano

Debate