

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

51
ZED

FARMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIS

Tesina

Que para obtener el título de
Cirujano Dentista
presentan

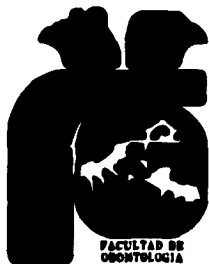
VIRGINIA CAMACHO VALVERDE
GABRIEL TOKUNAGA FLORES

Asesor:

M.C. JUAN ARAU NARVAEZ

MÉXICO, D.F.

Uo Bo
16-6-95
1995



FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecemos a nuestra querida Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología.

A nuestro asesor de tesis el Dr. Juan Arau Narváez quien nos brindó su apoyo y sus conocimientos para hacer posible la realización de nuestro trabajo.

A todas aquellas personas que nos brindaron su apoyo para la elaboración de ésta tesis

Virginia y Gabriel.

A mis padres, por todo el apoyo y la confianza que depositaron en mí, para poder realizar una de mis más grandes metas.

A las dos personas que siempre estuvieron muy cerca de mí, dándome su ayuda y comprensión: Malena y Ana.

A mis hermanos quienes me han brindado su apoyo y por compartir conmigo éste gran logro.

Virginia C. V.

*Al Dr. Raúl León, quien fué una
de las personas que más apoyo, ayuda
y comprensión me dio dentro de la
facultad y por ser un buen amigo.*

*Al Dr. Fernando Guerrero, por
toda la ayuda brindada y por su
amistad sincera.*

*A Enrique por hacer siempre todo lo
posible para ayudarme y por
comprenderme..*

Virginia C. V.

*A mis padres por brindarme su apoyo
y guiarme en el buen camino del
estudio y la superación.*

*A mi esposa quién con su amor y
comprensión nunca perdió la fé en mí y
me impulso siempre a seguir adelante.*

*A todas las personas que ayudaron a
mi educación y superación profesional.*

Gabriel J. J.

INDICE

| | págs. |
|--|-----------|
| INTRODUCCION | 3 |
| 1. GENERALIDADES DE HEMOSTASIA | 4 |
| 2. PRINCIPALES FARMACOS ANTICOAGULATES | 13 |
| 3. FARMACOS QUE PREVIENEN LA TROMBOSIS VENOSA .. | 16 |
| 3.1. Heparina | 16 |
| 3.2. Cumarinas | 21 |
| 3.2.1. Warfarina | 24 |
| 3.2.2. Indandiona | 28 |
| 4. AGENTES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS QUE PREVIENEN LA RECURRENCIA DE ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS ARTERIALES..... | 32 |
| 4.1. Aspirina..... | 33 |
| 4.2. Dipiridamol | 38 |
| 4.3. Sulfinpirazona..... | 40 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4. Ticlopidina | 43 |
| 5. FARMACOS TROMBOTICOS QUE DISUELVEN COAGULOS YA FORMADOS | 48 |
| 5.1. Estreptoquinasa y uroquinasa | 46 |
| 5.2. Estreptodornasa | 50 |
| 6. AGENTES COAGULANTES O HEMOSTATICOS | 52 |
| 6.1 Coagulantes sistémicos | 53 |
| 6.1.1. Vitamina K..... | 53 |
| 6.1.2. Acido aminocaproico | 55 |
| 6.1.3. Salicilato de carbazocromo | 57 |
| 6.1.4. Sulfato de protamina (antiheparínicos) | 58 |
| 6.2. Coagulantes locales | 59 |
| 6.2.1. Celulosa oxidada | 59 |
| 6.2.2. Gelatina absorbible..... | 60 |
| 6.2.3. Gelatina absorbible de lámina..... | 61 |
| CONCLUSIONES | 62 |
| BIBLIOGRAFIA | 63 |

INTRODUCCION.

Esta tesina se aboca a dar una breve información acerca de lo que es la hemostasia y acerca de la existencia de algunos fármacos que alteran o retardan el proceso fisiológico normal de la coagulación sanguínea, así como también tener presentes algunas enfermedades que pueden alterar la hemostasis, ya sea durante el tratamiento odontológico o en la premedicación en el postoperatorio, trayendo como consecuencia problemas graves de hemorragias, por eso creemos que es importante y necesario saber que es lo que está causando tal hemorragia y como controlarla.

Por tal motivo tomamos la decisión de hablar sobre éste tema, para que tanto nosotros como otros odontólogos, tengamos una idea general de como puede ser afectada ésta hemostasia y que medidas poder tomar para prevenir las hemorragias, ya que día con día se está expuesto a provocar o a presenciar algún problema hemorrágico durante el tratamiento odontológico.

1. GENERALIDADES

Hemostasia: se deriva del griego "haima" que significa sangre y de "stasis" fijación.

Se define como la prevención de la pérdida de sangre.

Siempre que un vaso se corta o se desgarrar se logra hemostasia por los siguientes mecanismos fisiológicos:

- 1. Contracción y retracción vascular.**
- 2. Formación de un tapón plaquetario.**
- 3. Coagulación de la sangre.**
- 4. Crecimiento de tejido fibroso dentro del coágulo para cerrar permanentemente la abertura creada en el vaso.**

La hemostasia se divide en primaria y secundaria. En la primaria intervienen los dos primeros mecanismos fisiológicos mencionados (contracción y retracción vascular, formación de un tapón plaquetario) y en la secundaria los dos restantes (coagulación de la sangre y crecimiento de tejido fibroso dentro del coágulo para cerrar permanentemente la abertura creada en el vaso).

HEMOSTASIA PRIMARIA.

Actúan los dos primeros mecanismos de la coagulación para detener la hemorragia, para lo cual participan los capilares y las plaquetas, que son la primera línea de defensa contra la hemorragia en vasos rotos, los cuales se intercalan para formar un tapón plaquetario temporal. Para poder formar dicho tapón participan varios elementos como son:

1. Contracción y retracción vascular.

Estos mecanismos se presentan cuando se lesiona el vaso, observando vaso constricción casi inmediata, que dura unos cuantos segundos y deberá reforzarse por la liberación de adrenalina y noradrenalina que provienen de las plaquetas, las cuales se ponen en contacto con el subendotelio que tiene la propiedad de activar el sistema de coagulación de la vía intrínseca al activar el factor XII (F. Hageman).

2. Formación del tapón plaquetario, que comprende:

- a) Adhesividad plaquetaria: es la principal en la fase de la hemostasia y se define como la capacidad que tienen las plaquetas para adherirse a superficies extrañas;**
- b) Agregación plaquetaria: es cuando las plaquetas se unen entre sí para dar inicio a la formación del coágulo.**
- c) Liberación plaquetaria: se da después de la adherencia, cambio de forma y de la agregación, las plaquetas**

comienzan a descargar sustancias al medio circundante a través del sistema canicular abierto, el cual requiere energía para expulsar el contenido de los gránulos profundos por el sistema canicular abierto. En ésta liberación incluyen el beta-tromboglobulina, factor mitogénico y los lisosomas.

HEMOSTASIA SECUNDARIA.

También se le conoce como etapa bioquímica o de coagulación, que consiste en la transformación de la sangre líquida en sólida, con la obturación consiguiente del vaso lesionado. Es uno de los procesos más importantes de la hemostasia.

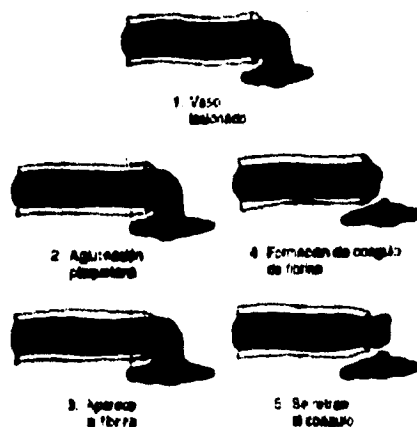
MECANISMOS DE LA COAGULACION DE LA SANGRE.

Se han descubierto aproximadamente cincuenta sustancias diferentes que interfieren en la coagulación de la sangre y que están presentes en ella y en los tejidos, unas estimulan la coagulación y se llaman procoagulantes; otras inhiben la coagulación y se llaman anticoagulantes. Que la sangre coagule o no depende de un equilibrio entre estos dos tipos de sustancias.

La coagulación se inicia cuando las plaquetas lesionadas liberan un precursor inactivo que activa la tromboplastina.

La tromboplastina activa ayuda a convertir al factor de coagulación protrombina en trombina.

La trombina es un mediador en la formación de fibrina a partir del fibrinógeno soluble. Este último forma un coágulo que atrapa células sanguíneas y plaquetas. Una vez formado el coágulo éste se disuelve por medio de otra reacción enzimática en cadena en que se utiliza una sustancia llamada fibrinolisisina.



Proceso de coagulación en un vaso sanguíneo traumatizado.

(Fuente: Tratado de fisiología médica. GUYTON, A.C. p. 77).

FACTORES DE LA COAGULACION.

| | |
|-------------------------------|--|
| Factor I | Fibrinógeno. |
| Factor II | Protrombina. |
| Factor III | Tromboplastina tisular |
| Factor IV | Calcio. |
| Factor V | Proacelerina; Factor lábil; globulina Ac, (Ac-G). |
| Factor VII | Acelerador sérico de la conversión de la protrombina (SPCA); Proconvertina; Factor estable. |
| Factor VIII | F. antihemofílico (AHF); globulina antihemofílica (AHG); F. antihemofílico A. |
| Factor IX | Componente de la tromboplastina plasmática (PTC); Christmas; F. antihemofílico B. |
| Factor X | F. Stuart; Factor Stuart Prower. |
| Factor XI | Antecedentes de tromboplastina plasmática (PTA). Factor antihemofílico B. |
| Factor XII | F. Hageman |
| Factor XIII | F. estabilizador de la fibrina. |
| Factor Fletcher | Precalicroína. |
| Factor Fitzgerald-HMWK | Kininógeno de alto peso molecular plaquetario |

FASES DE LA COAGULACION.

Existen 3 fases de la coagulación además se incluye la fibrinolisis:

1ª Fase: Formación de la protrombinasa por el sistema intrínseco, extrínseco y la vía común.

2ª Fase: Conversión de protrombina a trombina, activador factor II (protrombina) y factor IV (ion calcio).

3ª Fase: Transformación del fibrinógeno en fibrina acción de la trombina.

Lisis de coágulos sanguíneos : plasmina.

Las proteínas plasmáticas contienen una euglobulina denominada plasminógeno o profibrinolisina que una vez activada se transforma en plasmina o fibrinolisisina. La plasmina es una enzima proteolítica parecida a la tripsina, la enzima digestiva más importante de la secreción pancreática. Digiere los hilos de fibrina y también otras sustancias de la sangre vecina como fibrinógeno, Factor V, Factor VIII protrombina y Factor VII. Por tanto, siempre que se forma plasmina en la sangre puede causar lisis del coágulo y también destrucción de muchos factores de la coagulación, haciendo así que la sangre sea hipocoagulada.

VIAS DE LA COAGULACION.

Vía intrínseca conduce a la activación del factor X, y el proceso comienza cuando se pone en contacto con una superficie extraña o activada. El citado contacto activa al factor XII con intervención del Kininógeno HMW y de la calicreína activando al factor XI con intervención del Kininógeno HMW y luego del factor IX, con intervención del ion calcio. Enseguida se da una interacción entre el factor IX activado, el factor VIII, el factor 3 de las plaquetas o PF3, que con intervención del ion calcio da lugar a un complejo que activa al factor X.

Vía extrínseca se inicia con el traumatismo de la pared vascular o de los tejidos fuera de los vasos sanguíneos. Se comienza con la activación del factor VII con intervención del ion calcio existe una interacción de dicho factor activado VIIa, el factor tisular, factor liberado por lesión de los tejidos, que junto con el ion calcio constituyen un complejo que activa el factor X.

Todos los factores activados llevan la letra "a" unida al número romano que indica el factor respectivo.

La vía común empieza con la activación del factor X, por los sistemas formados en el sistema intrínseco y extrínseco, con intervención del ion calcio; se produce entonces una interacción del factor X o el factor V; el factor PF3 que con intervención del ion calcio da lugar a la protrombinasa o activador de la protrombina.

FISIOPATOLOGIA.

Procesos que pueden causar u originar hemorragia excesiva en el hombre.

La hemorragia excesiva puede resultar de deficiencia de los diferentes factores de la coagulación sanguínea.

Existen tres tipos particulares de tendencias hemorrágicas:

- 1. Hemorragia causada por deficiencia de vitamina K o por inhibidores de factor de coagulación de la vía extrínseca.**
- 2. Hemofilia A y B.**
- 3. Trombocitopenia (disminución de plaquetas) .**
- 4. Enfermedad de Von Willebran.**

2. PRINCIPALES FARMACOS ANTICOAGULANTES.

Se definen como drogas anticoagulantes a aquellas que impiden o retardan la coagulación sanguínea inhibiendo la formación de fibrina por interferencia de uno o más de los factores que intervienen en la coagulación o de sus proteínas reguladoras.

Los fármacos anticoagulantes principalmente son empleados en pacientes con enfermedad trombotica, como son:

- ⇒ Trombosis venosa**
- ⇒ Trombosis cerebral.**
- ⇒ Embolismo pulmonar.**
- ⇒ Tratamiento de la cardiopatía reumática.**
- ⇒ Fibrilación auricular atrial con embolización.**
- ⇒ Portador de válvulas cardiacas mecánicas.**

También se usan como profilácticos en el postoperatorio de:

- ⇒ Trombosis arterial.**
- ⇒ Embolismo sistémico posterior al infarto agudo del miocardio.**
- ⇒ Lesiones traumáticas de los vasos sanguíneos.**
- ⇒ Cirugía pélvica.**
- ⇒ Cirugía torácica.**

⇒ Cirugía abdominal extensa.

⇒ Traumas.

⇒ Neoplasias.

⇒ En signos de síncope.

Por otra parte los fármacos anticoagulantes no se deben usar

en:

⇒ Pacientes con hemofilia o vasos sanguíneos frágiles.

⇒ Úlcera péptica.

⇒ Ulceraciones crónicas del tracto gastrointestinal.

⇒ Alteraciones de la función hepática o renal.

⇒ Endocarditis bacteriana subaguda.

⇒ Pacientes con cirugías recientes de los ojos.

⇒ Alcoholismo.

⇒ Discrasias sanguíneas.

⇒ Hipertensión.

⇒ Tuberculosis pulmonar activa.

⇒ Primer trimestre del embarazo.

Los fármacos anticoagulantes se dividen en tres categorías:

1.-Medicamentos para prevenir el inicio o extensión de la

trombosis venosa:

a) Heparina.

b) Derivados de las cumarinas:

⇒ Warfarina (acenocumarol cuadro básico de medicamentos del sector salud clave I.M.S.S. 624).

⇒ Indandiona.

2.- Agentes antiagregantes plaquetarios que previenen la recurrencia de enfermedades tromboembólicas arteriales:

⇒ Acido acetil salicilico.

⇒ Dipyridamol.

⇒ Sulfinpirazona.

⇒ Ticlopidina.

⇒ Clofibrato.

⇒ Prostaglandinas.

⇒ Fenotiacina.

⇒ Antihistamínico

⇒ Sulfato de protamina

3.- Fármacos trombolíticos que disuelven el coágulo ya formado.

a) Estreptocinasa.

b) Urocinasa.

c) Estreptodornasa.

Estos medicamentos alteran la hemostasia normal y pueden causar hemorragias graves si se administran en exceso, a dosis terapéuticas favorecen la lisis del coágulo, pero si la dosis es baja o insuficiente, la acción es ineficaz.

3. FARMACOS QUE PREVIENEN LA TROMBOSIS VENOSA.

3.1. HEPARINA.

La heparina normalmente se encuentra en la sangre en cantidades pequeñas.

La heparina comercial es una sustancia de origen natural que se obtiene de la mucosa intestinal del cerdo o del tejido pulmonar bovino, ésta se prepara en forma casi pura con una mezcla heterogénea de polímeros que van desde 6 000 a 25 000 daltons aproximadamente.

La heparina es un mucopolisacárido sulfatado . Contiene unidades disacáridas como es el ácido d-glucurónico y N-acetilglucosamina, los cuales se adhieren a los grupos de sulfato o acetilo.

Su ventaja principal es la rapidez anticoagulante y su desventaja es que se inactiva por vía oral, por lo tanto se debe administrar por vía parenteral, ya sea intravenosa o subcutánea.

La heparina se cuantifica en unidades, correspondiendo a 100 unidades por miligramo.

Si la heparina se administra por vía intravenosa, su máximo efecto se presenta de 15 a 20 minutos. El tiempo de coagulación vuelve a la normalidad de 2 a 6 horas de aplicado el fármaco dependiendo la dosis y vía de administración.

MECANISMOS DE ACCION.

La heparina acelera la formación de la antitrombina III y varias proteasas que intervienen en la cascada de la coagulación.

La antitrombina III es una alfa dos globulina, que se encuentra en la sangre, y es una proteína de control.

La antitrombina III inhibe principalmente a la trombina IIa, la cual tiene como función la conversión de fibrinógeno en fibrina. También, inhibe, pero con menor grado, a los factores IXa, Xa, XIa y XII, formando un complejo equimolar entre las serinas proteasas activas y el centro reactivo de la antitrombina III, que es la arginina.

Si la heparina se administra en dosis bajas se emplean como profilácticos, porque inhibe al factor Xa y a los factores IX, XI y XII en forma inmediata; pero si se administran en dosis altas se utiliza como terapéutica, o sea, inhibe a la antitrombina III en forma inmediata.

USOS.

La heparina es un anticoagulante que requiere para su empleo:

- ⇒ Indicación de tratamiento anticoagulante.**
- ⇒ Urgencia en obtener un anticoagulante eficaz**
- ⇒ Cuando estén contraindicados los anticoagulantes orales.**

La medicación con heparina se puede administrar en dos formas:

1.- Administración terapéutica.

Se emplea para prevenir la extensión del coágulo o la recurrencia de émbolos o trombos (trombosis venosa sistémica, embolia pulmonar, infarto del miocardio en fase aguda, embolia cerebral, trombosis intracraneal venosa, coagulación intravascular diseminada e infarto cerebral evolutivo).

En estos casos la heparina se administra en dosis altas de 30,000 unidades por día y su objetivo es impedir la extensión de los coágulos ya formados, impidiendo en lo más posible una embolia que viene desde las piernas a los pulmones y del corazón al cerebro.

2.- Administración profiláctica.

Se administran dosis bajas de 10 000 a 15 000 unidades cada 24 horas y se inyectan por vía subcutánea.

Se emplea en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas y para prevenir complicaciones de cirugía cardiovascular.

Otro uso que se le da, a la heparina, es su empleo in vitro para prevenir la coagulación, en soluciones para la circulación extracorpórea y en diálisis para mantener la circulación de la sangre en un medio artificial.

CONTRAINDICACIONES.

Está contraindicado en pacientes con:

- ⇒ Hemofilia.**
- ⇒ Púrpura.**
- ⇒ Tromboflebitis aguda supurativa.**
- ⇒ Ulceras.**
- ⇒ Heridas abiertas.**
- ⇒ Discracias sanguíneas.**
- ⇒ Pacientes con cirugía ocular, cerebral o de la médula espinal.**
- ⇒ Endocarditis subaguda.**
- ⇒ Shock.**
- ⇒ Amenaza de aborto.**
- ⇒ Durante el período menstrual.**
- ⇒ Asma.**
- ⇒ Alérgias.**
- ⇒ Enfermedades renales.**
- ⇒ Enfermedades hepáticas.**

Alcohólicos.

COMPLICACIONES.

La principal complicación es la hemorragia, ya sea en heridas abiertas, úlceras gástricas, hemorragia cerebral o pérdida de sangre retroperitoneal.

La administración de la heparina durante largos períodos (6 o más meses) puede provocar osteoporosis.

ABSORCION.

La heparina no es absorbida por la mucosa gastrointestinal y en consecuencia se administra por vía parenteral.

La heparina es depurada y degradada principalmente por el sistema reticuloendotelial; y una pequeña parte de la heparina no degradada aparece en la orina.

TOXICIDAD.

La toxicidad de la heparina está relacionada con la dosificación y no con la vía de administración.

ADMINISTRACION Y DOSIFICACION.

Como ya se mencionó cada 100 unidades corresponden aproximadamente a un miligramo de heparina. Su acción es corta, por lo que se debe administrar por infusión continua o inyecciones intermitentes con una frecuencia de 4 a 6 horas, debido a que el 80% de la heparina es inactivada por el hígado y la heparina residual es excretada por los riñones.

Dosis subcutánea: inicial 10 000 a 15 000 unidades (precedidas de 5 000 unidades intravenosas). Mantenimiento: 8000 a 10 000 unidades cada 8 horas; 15 000 a 20 000 U cada 12 horas.

Dosis intravenosa: inicial de 10 000 U, posterior de 5 000 a 10 000 unidades cada 4 a 6 horas. Infusión intravenosa: de 20000 a 40 000 unidades por día.

3.2. CUMARINAS.

Los llamados anticoagulantes orales o sintéticos corresponden esencialmente a las cumarinas, las cuales actúan como antagonistas de la vitamina K. Estos anticoagulantes bloquean la regeneración de vitamina K reducida, induciendo así un estado de deficiencia funcional de ésta vitamina.

En 1924, Schofield descubrió un trastorno hemorrágico en el ganado después de comer ensilaje de trébol dulce en malas

condiciones. Roderick descubrió que la causa era una reducción tóxica de la protombina plasmática.

Compell y Link, en 1939, identificaron que el agente responsable de la hemorragia era el bishidroxycumarina (dicumarol).

Mediante la modificación estructural de la molécula del dicumarol se sintetizaron otros anticoagulantes más potentes como el compuesto denominado warfarina, derivado del nombre del dueño patente, Wisconsin A Lumini Research Foundantion, más el sufijo derivado de la cumarina.

También se han sintetizado otros anticoagulantes orales como el biscumacetato de etilo (Tromboxan) y acenocumarol (Sintrom).

FARMACODINAMIA.

Las cumarinas tienen la propiedad de inhibir el proceso de la coagulación sanguínea únicamente in vivo, actuando no directamente sobre el mismo, sino deprimiendo la formación de los factores de la coagulación, provocando en los animales y en el hombre un alargamiento del tiempo de coagulación. Esta propiedad anticoagulante produce un descenso del nivel de protrombina en el plasma sanguíneo, acción hipoprotrombinémica.

Su efecto fundamental es la disminución del nivel del factor VII, proconvertina o factor estable en el plasma sanguíneo y además de la protrombina o factor II, así como también de factor IX y del factor

X. De ésta manera se inhibe la formación del activador de la protrombina o protrombinasa, por lo que se interfiere en forma manifiesta en el proceso de la coagulación.

Los factores de la coagulación citados constituyen factores dependientes de la vitamina K y el efecto producido por las cumarinas es similar al de las deficiencias de la vitamina K, de manera que las mismas actúan como antagonistas de dicha vitamina o antivitaminas K.

Por otra parte las cumarinas en dosis elevadas son capaces de aumentar la fragilidad capilar. Este fenómeno capaz de ser fuente de hemorragia, puede obedecer a una lesión de la pared capilar provocada por dichas drogas así como la depresión de la función plaquetaria.

Después de la administración de la droga, existe un período latente de 12 a 48 horas, aún cuando se administre por vía intravenosa como sal sódica, la acción máxima se produce de dos a cuatro días y el efecto desaparece de 3 a 12 días según la dosis y el fármaco utilizado.

3.2.1. WARFARINA.

La warfarina es el prototipo de los anticoagulantes orales y el más usado, la acción anticoagulante de los fármacos de esta clase es similar, difiriendo sólo en la potencia y duración de la acción.

INDICACIONES.

La warfarina y sus compuestos son utilizados en padecimientos como embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, en pacientes con válvulas cardíacas artificiales y en aquellos que deben estar inmovilizados durante un período prolongado. También está indicada para uso continuado por tres a seis meses para prevenir la recurrencia de tromboembolia venosa.

La warfarina es usada para producir un modelo predictivo basado en la idea de que la variabilidad de la farmacodinamia es más importante que la variabilidad farmacocinética que incluye una respuesta-dosis a la variabilidad de la warfarina

CONTRAINDICACIONES.

Está contraindicado en el episodio reciente de pérdida severa de sangre, enfermedad hemorrágica conocida, patología gastrointestinal que acrecienta el riesgo de hemorragia, anemia o

pérdida de sangre gastrointestinal no justificada, trauma o cirugía del sistema nervioso central, hipertensión maligna y embarazo.

MECANISMOS DE ACCION.

Bloquean la regeneración de la vitamina K reduciendo así un estado de deficiencia funcional de ésta vitamina.

Las dosis terapéuticas de warfarina disminuyen la cantidad total de cada factor de la coagulación dependiente de la vitamina K producido por el hígado en un 30% a 50%; además las moléculas secretadas están subcarboxiladas, con lo cual su actividad biológica es reducida.

El grado de coagulación de la sangre esta en función de los índices del factor de coagulación y la degradación en el cuerpo, durante los primeros días del tratamiento con warfarina el factor VII es el determinante del tiempo de protrombina porque este tiene una corta vida biológica de una hora y media a seis horas. La Vitamina K depende de los factores de la coagulación que tienen medias vidas biológicas arriba de 40 horas después de encontrados los niveles. El factor VII puede ser considerado estabilizado y los otros factores relativamente sin cambio.

DISTRIBUCION.

La warfarina está casi totalmente (99%) unida a las proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina y se distribuye con rapidez en un volumen equivalente al espacio de la albúmina (0.14 L/kg). Las concentraciones en el plasma fetal se aproximan a los valores maternos, pero la warfarina activa no se encuentra en la leche.

BIOTRANSFORMACION Y ELIMINACION.

La warfarina es transformada por el hígado y los riñones en metabolitos inactivos los cuales son excretados por la orina y las heces.

La vida media varía entre 20 y 60 horas con un valor medio de 40 horas; la acción de la warfarina persiste de 2 a 5 días.

TOXICIDAD.

La hemorragia es el efecto tóxico principal debido a un exceso de dosis, pero debe tenerse en cuenta la gran variabilidad individual en la respuesta, que hace que no sea segura ninguna dosis a menos que se vigile al enfermo mediante determinaciones del tiempo de protrombina.

Los síntomas pueden clasificarse en gastrointestinales y hemorrágicos.

Los hemorrágicos son los importantes y pueden presentarse en boca, nariz, tractogastrointestinal, tractogenitourinario, pulmón y piel.

Los gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómito, cólico y diarrea.

DOSIS.

El tratamiento con warfarina debe iniciarse con dosis pequeñas diarias de 10 a 15 mg.

El ajuste inicial del tiempo de protrombina toma alrededor de una semana y se logra por lo general con dosis de sostén de 5mg a 7mg por día.

PREPARADOS

La warfarina sódica se presenta en tabletas que contienen 2, 2.5, 5, 7.5 10 mg.

La warfarina sódica inyectable (COUMADIN) se presenta en frascos ampula de 50 mg.

3.2.2. INDANDIONA.

Ciertos derivados de la indandiona producen un efecto anticoagulante similar al que es producido por los compuestos de la serie cumarínica.

FARMACODINAMIA.

Estos compuestos actúan mediante la disminución de la formación de las proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K por el hígado.

La vitamina K en grandes dosis tiene un efecto antagonista, sobre la acción de la indandiona.

Estos fármacos afectan la síntesis hepática de protrombina y otros factores de la coagulación relacionados con ella. Aumentan el tiempo de protrombina al disminuir su concentración en la sangre circulante. Las indandionas tienen un efecto más rápido y corto que las cumarinas.

INDICACIONES.

- ⇒ Profilaxis y tratamiento de la coagulación intravascular.
- ⇒ Tromboflebitis postoperatoria.
- ⇒ Oclusiones trombóticas y embólicas agudas de arterias

periféricas.

- ⇒ **Trombosis crónica aguda.**
- ⇒ **Tromboflebitis ideopática recurrente.**

CONTRAINDICACIONES.

- ⇒ **Discracias sanguíneas.**
- ⇒ **Lesiones ulcerosas del tracto gastrointestinal.**
- ⇒ **Diverticulitis.**
- ⇒ **Colitis.**
- ⇒ **Endocarditis bacteriana subaguda.**
- ⇒ **Operaciones recientes.**
- ⇒ **Púrpura trombocitopénica.**
- ⇒ **Heridas o ulceraciones abiertas.**
- ⇒ **Leucemia.**
- ⇒ **Nefritis aguda.**
- ⇒ **Hipertensión severa.**
- ⇒ **Deterioro de la función hepática o renal.**
- ⇒ **Deficiencia de vitamina K.**

TOXICIDAD.

La toxicidad de las indandionas es similar a la producida por los agentes cumarínicos. La sobredosis de esas drogas provocaría

una disminución excesiva de los niveles de los factores VII, IX, X y de protrombina en la sangre, lo cual puede ocasionar complicaciones hemorrágicas. También puede producir oliguria, polidipsia y taquicardia.

Existen diversas técnicas para mejorar la seguridad del tratamiento anticoagulante entre ellas está el índice internacional de sensibilidad (I:S:I) y la razón normalizada internacional (I:N:R).

Se ha establecido que los niveles terapéuticos del anticoagulante deben ser moderados en las distintas indicaciones excepto en casos de prótesis valvulares.

El tiempo de protrombina de Quick es el método autorizado que cuenta con mayor difusión. Otras técnicas alternativas puede ser el trombotest de Owren y el tiempo de proconvertina y proacelerina (P Y P) pero estos tienen un inconveniente de no poder ser utilizados en la mayoría de los sistemas automatizados por tal motivo existe un preparado comercial basado en el P y P (IL Test-Pro-IL-Complex de instrumentation laboratory) disponible para su empleo en la mayoría de los coagulómetros automáticos.

Es imprescindible una estandarización de pruebas que conservando el máximo nivel de especificidad, sensibilidad y reproductibilidad, permitan el acceso a sistemas informáticos que faciliten su uso en la rutina diaria e incrementen el nivel de seguridad en la emisión de los resultados.

Estos métodos utilizados permiten atender con rapidez y con más seguridad a un gran número de pacientes y posibilita el acceso al tratamiento informático de los datos.

4. AGENTES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS QUE PREVIENEN LA RECURRENCIA DE ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS ARTERIALES.

La activación de las plaquetas es esencial para la hemostasis, la cual ocurre cuando se presenta una lesión vascular.

La adherencia de las plaquetas en la luz de los vasos lesionados provocan la activación y estimula la liberación de sustancias como ADP, tromboxano A2 y serotonina, que estimula la agregación y vasoconstricción.

Cuando las plaquetas se van adhiriendo en el sitio de la herida forma un tapón que ocluye el vaso lesionado. También participan en reacciones que llevan a aterosclerosis y trombosis.

Por ésta razón el uso de agentes antiagregantes plaquetarios es para prevenir la trombosis y alterar el desarrollo de la enfermedad vascular aterosclerótica.

También se han usado en pacientes con riesgo de un infarto al miocardio o accidente cerebrovascular.

Existen varios fármacos antiagregantes plaquetarios pero los más usados son la aspirina, el dipiridamol y la sulfpirazona, los que

se administran en forma oral. Un agente más potente es la ticlopidina, la cual está en fase de experimentación, porque se cree que altera los receptores de la membrana plaquetaria.

Otra es la prostaglandina, la que estimula la adenilato ciclasa.

Se han investigado los efectos antiagregantes plaquetarios del piridamol y la aspirina sobre los eritrocitos en donde se ha comprobado un claro sinergismo de la combinación de la aspirina con el dipiridamol, lo cual produce una acción antiagregante plaquetaria mucho mejor y con dosis mas bajas que si se utilizan los fármacos independientemente.

4.1. ASPIRINA.

A mediados del siglo XVIII el reverendo Edmund Stone, de Inglaterra, relató el éxito que tuvo con la corteza del sauce para curar la fiebre intermitente.

El ingrediente activo de la corteza del sauce es un glucósido amargo llamado salicina, aislado por primera vez en forma pura por Leroux, en 1829, quien demostró su acción antipirética.

En 1875, el salicilato de sodio se utilizó primero para el tratamiento de la fiebre reumática, antipirético y la gota.

En 1899, después de la demostración de sus efectos antiinflamatorios, fue introducido a la medicina con el nombre de aspirina por Dreser.

La aspirina tiene las siguientes acciones:

- ⇒ Analgésica.**
- ⇒ Antipirética.**
- ⇒ Antiinflamatoria.**
- ⇒ Antiagregante plaquetario.**
- ⇒ Antitrombótico.**
- ⇒ Antirreumático.**
- ⇒ Como depresor del sistema cardiovascular.**
- ⇒ Presenta una acción uricosurica.**
- ⇒ Acción sobre el sistema nervioso central.**

Presenta un efecto depresor sobre el sistema nervioso central como depresor de los receptores periféricos al dolor, si se administra en grandes dosis posee un efecto antiinflamatorio, pero si se administra en dosis bajas y simples podría tener un efecto antitrombótico.

La aspirina debe ser evitada con pacientes que tengan trastornos hemorrágicos, úlceras gastrointestinales, enfermedad renal o intolerancia, púrpura trombocitopénica.

MECANISMOS DE ACCION.

La aspirina inhibe la actividad ciclooxigenasa de las plaquetas, bloqueando la síntesis del tromboxano A2, el cual es un inductor lábil de la agregación de las plaquetas y un vasoconstrictor potente. La

inhibición se produce con dosis muy bajas, dado que las plaquetas no sintetizan nuevas proteínas. La acción de la aspirina sobre la ciclooxigenasa plaquetaria es permanente e irreversible y dura todo el tiempo de vida de las plaquetas, que es de 7 a 10 días hasta que se producen plaquetas nuevas. Cuando la aspirina se da en dosis repetidas produce un efecto acumulativo sobre la función plaquetaria.

Con dosis mínima de 160 mg/día de aspirina se inactiva totalmente la ciclooxigenasa. En dosis pequeñas, de aspirina, tiene una actividad como agente antitrombótico mayor que en dosis altas y más frecuentes. Si se administra de 160 a 325 mg/día se bloqueará el metabolismo de araquidonato en todas las plaquetas circulantes, pero la producción de prostaciclina endotelial es menos afectada o se recupera con rapidez. En dosis altas la aspirina no incrementa su eficacia como agente antitrombótico, porque inhibe por completo la producción de prostaciclina en el endotelio.

Por otra parte, no se ha resuelto la cuestión de la dosis más adecuada de la aspirina en el tratamiento como antiagregante plaquetario.

USOS CLINICOS.

La aspirina controla el dolor. Se usa, también, como antipirético y antiinflamatorio en la artritis, lupus eritematoso sistémico, fiebre

reumática aguda, etc. También se emplea en el tratamiento de la gota y se recomienda como profilaxis de la jaqueca, así mismo tiene acción antiagregante plaquetaria.

CONTRAINDICACIONES.

Por hipersensibilidad a los salicilatos como son los pacientes con asma, fiebre de heno o pólipos nasales. Deben usarse con precaución en pacientes que presenten úlcera péptica o junto con la terapia anticoagulante como pacientes con enfermedad cardíaca. Deficiencia de vitamina K y después de una cirugía.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION.

La aspirina se absorbe rápidamente. Una pequeña porción lo hace en el estómago, pero la mayor parte se absorbe en el intestino delgado superior.

La aspirina se excreta sin cambios, pero una gran parte es convertida a conjugados hidrosolubles que son limpiados con rapidez por el riñon, después de la absorción la aspirina se distribuye en su mayor parte a los tejidos y líquidos extracelulares.

La aspirina se excreta por la orina.

PREPARADOS.

La aspirina se encuentra en el mercado en tabletas de 100 y 500 mg., tabletas de microgránulos revestidos de 100 y 500 mg. y grageas con capa entérica de 324, 333 y 650 mg.

La aspirina se debe administrar por vía oral con los alimentos para reducir la irritación gástrica.

Sólo cuando el médico lo indique, se debe administrar con bicarbonato de sodio para disminuir la irritación gástrica.

También se pueden tomar tabletas con capa entérica o con amortiguadores.

DOSIS.

Como antiagregante plaquetario se debe administrar en dosis bajas para el tratamiento profiláctico en enfermedades asociadas con la hiperagregabilidad plaquetaria como son: la arteriopatía coronaria y trombosis postquirúrgica de las venas profundas, se recomienda 325 mg o menos al día de aspirina.

La dosis es de 500 mg. 3 veces por día con límites de 300 mg. a 2 grs. 6 veces por día, y la dosis máxima por día es de 12 a 20 grm.

4.2. DIPIRIDAMOL

El dipiridamol es un vaso dilatador que usualmente produce una alteración leve en la presión sanguínea o en el flujo sanguíneo coronario por dilatación selectiva de las arterias coronarias.

La dosis que generalmente se emplea no es tóxica, pero se puede observar intolerancia gastrointestinal, con náuseas, vómito, diarrea, cefalea y vértigo. Las dosis excesivas causan vasodilatación periférica e hipotensión. El dipiridamol se ha usado principalmente para la angina de pecho, pero, también, se usa para conseguir la disminución de el tiempo de la coagulación.

MECANISMOS DE ACCION.

El dipiridamol es un vaso dilatador coronario, que inhibe a la fosfodiesterasa plaquetaria, enzima agregada al adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico); la inhibición de esta enzima junto con el incremento de la actividad de la adenil ciclasa por la prostaciclina endógena aumenta el AMP cíclico plaquetario. El dipiridamol también inhibe la adhesión de las plaquetas al endotelio dañado, el único uso recomendado actualmente es como profiláctico primario en trombolismo y se usa para prevenir émbolos en pacientes con válvulas cardíacas artificiales, el cual se administra junto con la warfarina.

El dipiridamol en combinación con la warfarina inhibe la embolización a partir de las válvulas cardíacas protésicas y en combinación con la aspirina reduce la trombosis en pacientes con enfermedad trombótica.

Otros estudios han demostrado que el dipiridamol tiene poca eficacia si se usa por si sólo.

Usos clínicos.

Se usa en pacientes con angina de pecho crónica, pero no está indicada para los ataques agudos.

El dipiridamol en combinación con la warfarina se usa para pacientes con válvulas cardíacas protésicas, y en combinación con la aspirina reduce la trombosis.

CONTRAINDICACIONES.

Sólo tener cuidado con pacientes con hipertensión.

ADMINISTRACION Y DOSIFICACION.

Se administra por lo menos una hora antes de los alimentos, 50 mg. tres veces al día, en combinación con la aspirina se dosifica: aspirina 325 mg y dipiridamol 75 mg administrados simultáneamente tres veces al día.

El dipiridamol se presenta en tabletas de 25, 50 y 75 mg.

4.3. SULFINPIRAZONA.

Es un agente uricosúrico, que al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, actúa como inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa. estructuralmente es semejante a los agentes antiinflamatorios como la fenilbutazona. Esto significa que el efecto sobre las plaquetas es reversible.

FARMACODINAMIA.

La sulfpirazona provoca una disminución de la agregación plaquetaria, provocada por el adenosin difosfato (ADP), colágeno y adrenalina; reduce especialmente la segunda fase de la agregación plaquetaria inducida por el ADP y adrenalina, actuando poco sobre la primera fase, lo que indica una inhibición de la reacción de liberación plaquetaria. Existe también inhibición de la ciclooxigenasa del endotelio vascular.

Produce una acción semejante a la de la aspirina, pero la acción es reversible, dura poco tiempo y no existen mayores diferencias por la dosificación.

ABSORCION Y DISTRIBUCION.

Se absorben perfectamente en el tracto gastrointestinal y por las vías parenterales: subcutánea, intramuscular. Una vez absorbidas las drogas pasan a la sangre y el pico de la concentración plasmática se produce en una a dos horas para descender luego. La sulfipirazona se encuentra combinada en su mayor parte con las proteínas del plasma en un 98% pasando luego a los tejidos. El volumen de distribución es de alrededor de 0.4 l/kg, lo que indica una distribución predominante extracelular.

BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION.

La sulfipirazona sufre procesos de reducción y oxidación, y uno de los metabolitos para hidroxisulfipirazona posee acción úricosurica.

Las drogas y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, siendo lenta dicha eliminación debido a que una vez filtrados por los glomérulos sufren una extensa reabsorción en los túbulos renales.

La cinética en ésta droga corresponde a un modelo de dos compartimientos y las vidas medias son respectivamente 0.5 horas y 5 horas, la final.

TOXICIDAD.

La sulfinpirazona es un agente no muy tóxico y aparte de los trastornos comunes a todos los úricosuricos, sólo se han descrito algunos casos de leucopenia, así como reactivación de una úlcera gastroduodenal.

INDICACIONES.

Se emplea en el tratamiento de gota y otros síndromes caracterizados por hiperuricemia. En isquemia cerebral transitoria, trastornos neurológicos reversibles, para prevenir el ataque cerebral por trombosis arterial con infarto y enfermedades coronarias.

CONTRAINDICACIONES.

En los casos de gastritis crónica o úlcera gástrica no debe administrarse éste medicamento, ya que puede disminuir la hemopoyesis.

DOSIS Y PRESENTACION.

200 mg. dos veces por día, y pudiendo variar entre 100 a 400 mg. por día.

La sulfinpirazona se presenta con un polvo cristalino blanco inodoro muy poco soluble en agua, soluble en alcohol, o en grageas de 200 mg.

4.4. TICLOPIDINA.

Es un nuevo antiagregante plaquetario que se utiliza como clorhidrato (Ticlid), y que presenta un núcleo constituido por piridina y tiofeno.

FARMACODINAMIA.

Estos fármacos provocan una disminución de la agregación plaquetaria provocada por el ADP colágeno y adrenalina.

La ticlopidina no actúa in vitro sino en vivo a las 24 a 48 horas después de su administración y su efecto sobre las dos fases persiste varios días (I y II), inhibiendo también la adhesión plaquetaria.

El tiempo de sangrado, (se refiere a la fase vascular y plaquetaria de la hemostasis), se alarga con dosis algo elevadas de las drogas, lo que no sucede con dosis pequeñas y así la administración de éstas dosis mínimas de aspirina junto con dipiridamol reduce las funciones plaquetarias, sin prolongar el tiempo de sangrado.

Actúan sobre la primera y segunda fase de la agregación plaquetaria, lo que indica una acción directa sobre la misma y una inhibición de la reacción de liberación.

Su mecanismo de acción todavía no se ha dilucidado.

FARMACOCINETICA.

Su farmacocinética no ha sido bien estudiada, pero se sabe que actúa bien por vía oral.

TOXICIDAD.

Es una droga con muy escasa toxicidad y sólo es capaz de provocar trastornos digestivos como náuseas, vómitos y cólicos abdominales que ceden al disminuir la dosis.

INDICACIONES. (Son las mismas de los salicilatos)

- 1. Salicilatos (aspirina) ASA.**
- 2. Pirazolonas sulfinpirazona (Anturan).**
- 3. Pirimidopirimidinas (dipiridamol) (persantin).**
- 4. Tienopiridinas Ticlopidina (Ticlid).**

DOSIS Y PRESENTACION.

Se administra 250 mg. dos veces por día, y su dosis puede variar entre 125 a 500 mg. dos veces por día, su presentación es en polvo cristalino blanco inodoro, soluble en agua y grageas de 250 mg.

5. FARMACOS TROMBOLITICOS QUE DISUELVEN COAGULOS YA FORMADOS.

Los agentes fibrinolíticos o trombolíticos son:

5.1.- Estreptoquinasa y uroquinasa.

5.2.- Estreptodornasa.

5.1.- ESTREPTOQUINASA Y UROQUINASA.

Los agentes fibrinolíticos o trombolíticos son drogas naturales que incluyen activadores de plasmina, una enzima fibrinolítica que estimula la lisis y eliminación de los coágulos formados, proporcionando la base para la reparación de tejidos dañados.

La plasmina, o fibrinolisisina es una enzima proteolítica generada a partir del plasminógeno, una molécula precursora más grande. La plasmina puede degradar varias proteínas, pero tiene una afinidad particular por la fibrina. La plasmina degrada la fibrina y disuelve el coágulo.

La administración de estreptoquinasa y uroquinasa puede activar el sistema fibrinolítico estimulando la conversión del plasminógeno a plasmina.

FARMACODINAMIA.

La estreptoquinasa y la uroquinasa producen una rápida licuefacción de coágulos sanguíneos humanos o de fibrina, por otra parte también producen fibrinogénesis. Esta acción no es directa sino que se produce por activación de plasminógeno inactivo en plasmina activa que produce las dos citadas lisis.

En el humano la administración de estreptoquinasa y uroquinasa produce:

- ⇒ Disminución del nivel del fibrinógeno plasmático.**
- ⇒ Aumento de los productos de degradación del fibrinógeno**
- ⇒ Productos de degradación del fibrinógeno (FDP).**
- ⇒ Descenso del nivel plasminógeno del plasma.**
- ⇒ Acortamiento del tiempo de lisis de uglobulinas; prolongación del tiempo de trombina por exceso de plasmina que lisa el fibrinógeno.**

En cuanto a la acción de la estreptoquinasa y la uroquinasa sobre los trombos intravasculares, el plasminógeno es absorbido por la fibrina de los mismos para convertirse en plasmina por los activadores y actuar provocando la trombólisis en la superficie e intersticios del coágulo.

La estreptoquinasa o P-SK se une primero al plasminógeno P formando un complejo plasminógeno estreptoquinasa-OP-SK que actúa como activador del plasminógeno.

La estreptoquinasa es una proteína heteróloga, es antigénica y da lugar a la formación de anticuerpos que contrarrestan la acción de la estreptoquinasa, debiendo señalarse que dichos anticuerpos pueden contrarrestarse previo al tratamiento, dado que las infecciones estreptocócicas son muy comunes en la población.

La uroquinasa y vitamina K actúa directamente activando al plasminógeno, a través de un mecanismo enzimático. Siendo de origen humano, no posee propiedades antigénicas, en el hombre no es neutralizada por anticuerpos ni produce reacciones alérgicas.

FARMACOCINETICA.

Es una proteína de 47 000 daltons producida por los estptococos beta.

La estreptoquinasa y uroquinasa actúan únicamente por vía intravenosa e intravascular, por lo que no se considera la absorción. Se distribuyen por todos los órganos, donde son metabolizados como todas las proteínas, lo que se realiza rápidamente. La vida media es corta, unos 15 minutos para ambas sustancias, lo que obliga a un tratamiento por infusión intravenosa continua.

TOXICIDAD.

La estreptoquinasa y uroquinasa no son drogas muy tóxicas, pero pueden producir hemorragia y alergia.

Los trastornos hemorrágicos son debidos a la lisis de los depósitos de fibrina -hemostasia-, así como la fibrinogenólisis.

Los trastornos alérgicos, únicamente producidos por la estreptoquinasa, consiste en fiebre y urticaria (alergia tipo I).

INDICACIONES.

La decisión de usar un agente trombolítico está basada en el diagnóstico definitivo de la enfermedad tromboembólica y su severidad.

- ⇒ Embolia pulmonar aguda.**
- ⇒ Inestabilidad hemodinámica.**
- ⇒ Trombosis venosa profunda.**
- ⇒ Trombosis arterial.**
- ⇒ Infarto agudo del miocardio.**
- ⇒ Oclusión de Shunts.**
- ⇒ Catéteres de acceso.**

CONTRAINDICACIONES.

- ⇒ Cirugías recientes.**
- ⇒ Hemorragia gastrointestinal.**
- ⇒ Pérdida de sangre activa o trastorno hemorrágico.**
- ⇒ Lesión o enfermedad cerebro vascular.**

Además estos agentes no deben emplearse durante el embarazo y el período puerperal.

5.2. Estreptodornasa.

La estreptodornasa es antiinflamatorio, proteolítico y enzimático.

La estreptodornasa disminuye la viscosidad del pus y exudados, posibilitando su drenaje o aspiración.

CONTRAINDICACIONES

- ⇒ Enfermedades hemorrágicas.**
- ⇒ Insuficiencia cardíaca congestiva.**
- ⇒ Pancreatitis aguda.**
- ⇒ Trombocitopenia.**
- ⇒ Estados con plasminógenos o fibrinógenos reducidos.**
- ⇒ Hipersensibilidad al medicamento.**

⇒ Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS O ADVERSAS:

⇒ Náuseas

⇒ Vómito.

⇒ Gastritis.

⇒ Hematuria.

⇒ Erupción cutánea.

⇒ Raramente reacciones de tipo anafilactoide, con el uso prolongado pueden producirse antiestreptocinasa y antiestreptodornasa, lo cual puede ocasionar que se utilice una mayor cantidad del medicamento.

6. AGENTES COAGULANTES O HEMOSTATICOS.

Los agentes coagulantes o hemostáticos son utilizados en afecciones hemorrágicas y ayudan a controlar el sangrado así como la extravasación capilar, favoreciendo la coagulación de la sangre.

Estos agentes son:

- a) Coagulantes o hemostáticos de acción general o sistémicos.
- b) Coagulantes o hemostáticos de acción local.

Coagulantes de acción general:

Pueden tener aplicación local en el lugar en el que sangra, o bien suministrarse con el fin de provocar una acción general o sistémica sobre la coagulación sanguínea.

La transfusión de plasma fresco o congelado es un agente coagulante y hemostático eficaz en las enfermedades hemorrágicas, donde falta algún elemento necesario para la coagulación como los factores V, VII, IX, X y protrombina (hipoprotrombinemia) factor VIII o IX en la hemofilia; por otra parte ya se dispone de los factores de la coagulación concentrados y purificados.

Si los fenómenos hemorrágicos obedecen a trombocitopenia puede utilizarse el concentrado de plaquetas.

La vitamina K es un agente efectivo por ejemplo en el caso de la hipoprotrombinemia (deficiencia del factor VII), y la administración del fibrinógeno en la afibrinogenemia.

6.1. COAGULANTES SISTEMICOS.

Los agentes coagulantes de acción general o sistémicos unicamente son eficientes si aportan y corrigen la deficiencia de algún factor de coagulación, y de ninguna manera acelera la coagulación de la sangre normal.

Los coagulantes sistémicos se clasifican en:

- 1.- Vitamina K.**
- 2.- Acido aminocaproico.**
- 3.- Salicilato de carbazocromo.**
- 3.- Agentes antiheparínicos.**

6.1.1.VITAMINA K.

La vitamina K se obtiene de los vegetales verdes como son las espinacas, alfalfa y el repollo, pero también se encuentra en preparaciones hidrosolubles y liposolubles.

La vitamina K se sintetiza en el intestino por una acción bacteriano, pero la mayor parte de vitamina se produce en el colon.

Después, la vitamina K pasa al hígado donde una pequeña parte se almacena, por lo tanto la vitamina K puede actuar como hemostático inmediato con bastante rapidez.

La vitamina K no se excreta en la orina si no aparece en grandes cantidades en las heces, pero las bacterias intestinales son las que sintetizan a la vitamina K en su mayoría. Por lo tanto, es conveniente el consumo de 2 mg. de vitamina K diarios en el ser humano.

USOS

- ⇒ **Hipotrombinemia primaria.**
- ⇒ **Se utiliza principalmente en hemorragias causadas por los anticoagulantes del tipo cumarínico y la fenindiona.**
- ⇒ **En dosis elevadas de salicilatos, quinina, barbitúricos y en terapias con agentes que suprimen la flora intestinal (antibióticos y sulfanaminas).**
- ⇒ **En el síndrome de malabsorción de la vitamina K.**
- ⇒ **En profilaxis de la hipoprotinemia del recién nacido.**
- ⇒ **En hemorragias relacionadas con ictericia obstructiva.**
- ⇒ **Colitis ulcerativa.**
- ⇒ **Fístulas gastrointestinales.**

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad hepática grave.

PRESENTACION.

Fitonadiona, bucal: tabletas de 5 mg. Parenteral: 2 a 10 mg/ml para inyecciones de suspensión coloidal.

6.1.2. ACIDO AMINOCAPROICO.

Es un inhibidor sistémico de la fibrinólisis que evita la disolución del coágulo. Inhibe la activación del plasminógeno.

El ácido aminocaproico se emplea en los casos de:

- ⇒ Contribuye en el control de la hemorragia en pacientes hemofílicos.**
- ⇒ Tratamiento en la hemorragia ocasionada por agentes fibrinolíticos.**
- ⇒ Prevención de la hemorragia recurrente de aneurismas intracraneales.**
- ⇒ En pacientes con hemorragia gastrointestinal posoperatoria o después de la prostatectomía.**

⇒Presenta efectos adversos como: trombosis intravascular por la inhibición del activador de plasminógeno, hipotensión, miopatía, malestar abdominal, diarrea y congestión nasal.

DOSIS.

Se administra por vía oral o intravenosa.

Vía oral: 6 gramos cuatro veces al día.

Vía intravenosa: se administra una dosis de 5 gramos en un lapso de media hora para no producir hipotensión.

El ácido tranexámico es un fármaco semejante al ácido aminocaproico. Se administra por vía oral en dosis de 15mg/kg, seguida por una dosis de 30 mg/kg/6 hrs.

PRESENTACION:

Acido aminocaproico (genérico, amicar).

Bucal: tabletas de 500 mg; 250 mg/ml de jarabe.

Parenteral: 250 mg/ml para inyección.

Acido tranexámico (cyklokapron).

Bucal: tabletas de 500 mg.

Parenteral: 100 mg/ml para inyección.

6.1.3. SALICILATO DE CARBAZOCROMO.

Su tratamiento no es recomendable en hemorragias masivas o sangrado arterial.

USOS.

Se emplea como profiláctico y como tratamiento sistémico para el control del sangrado capilar y extravascular.

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y en el principio de embarazo.

DOSIS.

Preoperatorio: 10 mg por vía intramuscular una noche anterior a la cirugía y 10 mg por vía intramuscular con el pre-anestésico.

Niños menores de 12 años: se les administra la mitad de la dosis que a los adultos.

Postoperatorio: 5 mg cada 2 horas por vía intramuscular o por vía oral.

Sino se administra en dosis preoperatorio 10 mg cada 2 horas.

6.1.4. SULFATO DE PROTAMINA.

El sulfato de protamina es un polipéptico que actúa como antagonista de la heparina, pero a su vez tiene un efecto anticoagulante muy leve.

El sulfato de protamina es usado principalmente en la sobredosis de heparina y no es recomendable usarlo como tratamiento de las hemorragias en general.

Este medicamento puede presentar reacciones adversas como es la caída súbita de la presión arterial, disnea, bradicardia, rubor, sensación de calor, vómito y náuseas, lo cual se pueden controlar si el sulfato de protamina se administra lentamente (en 1 a 3 minutos), y la sobredosis provocará hemorragias en pacientes con trastornos de la coagulación.

ADMINISTRACION Y DOSIFICACION.

El sulfato de protamina se administra por vía intravenosa lentamente, no se debe administrar más de 50 mg. de sulfato de protamina cada 10 minutos.

Se administra 1 mg. de sulfato de protamina, neutraliza un 78 a 95 unidades de heparina derivada del tejido pulmonar o 115 unidades de heparina aproximadamente derivadas de la mucosa intestinal.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

6.2. COAGULANTES LOCALES.

6.2.1. CELULOSA OXIDADA.

Es un hemostático tópico en forma de gasa que al ponerla en la sangre forma una masa gelatinosa oscura que actúa como un coágulo artificial.

La celulosa oxidada está contraindicada en heridas externas abiertas, ya que afecta la neoformación de la piel, también está contraindicada en cirugía osea pues interfiere con la regeneración del hueso.

USOS.

Se emplea principalmente en cirugía para controlar los sangrados que no pueden controlarse con la sutura o ligadura como por ejemplo: en la cirugía del tracto biliar, hepatectomía parcial, lesiones pancreáticas, esplénica o renales y resecciones intestinales.

ADMINISTRACION Y DOSIS.

La celulosa oxidada debe aplicarse seca, sólo la cantidad mínima necesaria para controlar la hemorragia, nunca debe quitarse

de la herida sin antes humedecerla, ya que de lo contrario puede recomenzar el sangrado.

6.2.2. GELATINA ABSORBIBLE.

También es un hemostático tópico. Es una esponja de tipo gelatina que está preparada especialmente para absorber hasta el 50% de su peso en sangre o agua. En un período de 4 a 6 semanas, la sustancia es absorbida sistémicamente. Si se humedece con solución de trombina es particularmente efectiva.

USOS.

Es empleada para controlar el sangrado capilar transoperatorio. Se utiliza en el manejo de la hemorragia gastroduodenal masiva, úlceras decúbitas y úlceras crónicas en las piernas.

ADMINISTRACION Y DOSIS.

Para poderse aplicar a la superficie sangrante debe humedecerse con solución de trombina (1 000-2 000 U/ml) o con solución isotónica estéril de cloruro de sodio en tiras delgadas, las necesarias para cubrir el área.

6.2.3. GELATINA ABSORBIBLE DE LAMINA.

Es otro hemostático tópico. Este es una lámina delgada de gelatina absorbible que puede absorber hasta 50 veces más de su peso de agua o sangre. También puede dejarse en la herida. Se absorbe en un período de 8 días a 6 meses.

USOS.

Se emplea en neurocirugía, cirugía torácica y cirugía ocular.

DOSIS.

Tópica: lámina de 25 x 50 mm (oftálmica) o según sea necesario. Se recomienda humedecer la gelatina antes de aplicarla con solución isotónica estéril.

CONCLUSIONES

Después de haber efectuado la recopilación de datos y basándose en la información obtenida, se puede constatar que todos los fármacos estudiados afectan a la hemostasis en mayor o menor grado, según sea el fármaco que se esté administrando. Por tal motivo, es de gran importancia que al manejar al paciente de una forma individual, se tomen en cuenta los factores de la coagulación que puedan ser afectados. Se debe conocer la dosificación y el mecanismo de acción de cada uno de los medicamentos administrados a los pacientes, ya que en muchos casos los pacientes se automedican, exponiéndose a un mayor riesgo de hemorragias (Por ejemplo, tomando aspirina para impedir el dolor, como medicamento más accesible y común entre las personas).

También hay que tener presente que existen enfermedades que alteran el proceso de la coagulación teniendo mucho más riesgo de complicaciones hemorrágicas, por lo cual se debe tener un mayor número de medidas para controlar dichas hemorragias. Entre ellas podemos realizar algunas pruebas de laboratorio como son tiempo de sangrado y tiempo de coagulación, las cuales se pueden efectuar de una manera rápida y práctica dentro del consultorio dental, y así, poder confirmar si existe alguna alteración en la coagulación.

Además, existe un sistema en el cual pueden vigilarse las dosis exactas de anticoagulantes y obtener límites más definitivos que el tradicional tiempo de protombina.

Es de gran importancia efectuar una historia clínica donde se conozca la enfermedad o enfermedades del paciente, que tipo de fármaco está tomando y realizar una serie de preguntas relacionadas con la coagulación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ABREU, ML. Introducción a la Medicina Interna. p.18-42, 185. México, D.F. Ed. Mendez Cervantes 1989.
- 2.- BROWMAN, R. Farmacología. p. 2.19, 12.17, 13.18-16.19, 21.13-14 y 39.4. México D.F. Ed. Interamericana. 1989.
- 3.- DOI, SA. Pharmacodynamic optimization of warfarin therapy. Clinical pharmacology & therapeutics. Vol. 55 núm. 5 p. 597-601. mayo, 1994.
- 4.- DUNN, MJ., BOOTH, DF. Medicina interna y urgencias en odontología. p. 58-61. México, D.F. Ed. Manual Moderno. 1990.
- 5.- GARCIA, S., GARCIA, R., ALBERCA, I., VAZQUEZ, L., et. al. Control del tratamiento con anticoagulantes orales mediante un método automatizado. Servicio de hematología, Hospital clínico universitario. Vol. 39. núm. 2. p. 95-99. Abril, 1994.
- 6.- GOODMAN, G. Las fases farmacológicas de la terapéutica. p.1271-1289. Ed. Panamericana 1986.

- 7.- GOTH, WESLEY, GC, et.al. Farmacología clínica. p. 369-381, 593-597. México D.F. Ed. Panamericana 1991.
- 8.- KATZUNG. GB. Farmacología básica y clínica. p. 413-424, 438-444. Ed. El Manual Moderno. 1991.
- 9.- LITTER, M. Farmacología experimental y clínica. p. 1260-1300. Ed. El Ateneo. Séptima edición. 1988.
- 10.- LUEBL. S., SPRATTO, G., HECKHEIMER, E., et.al. p. 229-248, 437, 440, 269-273. Manual de farmacología. Ed. Limusa. 1986.
- 11.- LLOVED, HS. Fisiopatología. p. 270, 271, 296. Ed. Médica Panamericana. 1988.
- 12.- McKENZIE, BS. Hematología clínica. p. 330-345. Ed. El Manual Moderno. S.A. de C.V. 1991.
- 13.- PARAMO,JA., RITON, J., ROCHA, E. Alteraciones de la hemostasia en cirugía extracorporea: patogénesis y tratamiento de sangre. Revista de Biología y Patología sanguínea. Vol. 38 núm. 4 p. 225-228. Junio, 1993.

14.- PATTACINI,C.,MANOTTI,C., PINI,M., QUINTAVALLA, R., DETTORI,AG. Acomparative study on the quality of oral anticoagulant therapy. (Warfarin versus Acenocoumarol). Journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Vol. 71 núm. 2 p. 189-191. 1994.

15.- PETERSDORF, GR., ADAMS, RD., BRAUNWALD, E., et al Harrison Principios de medicina interna. vol. I. p. 983-997. Ed. Mc Graw Hill. 1983.

16.- RODRIGUEZ, M., LOPEZ F, BATLE, J.Terapéutica de la coagulación intravascular diseminada en leucemias agudas promielocíticas. Revista de Biología y Patología sanguínea. VOL. 38. núm. 4 p 449-452. 1993.

17.- RUIZ, AGJ. Fundamentos de hematología. p. 190-204. Ed. Médica Panamericana. 1994.

18.- STOELTING, KR. Farmacology and physiology in anesthetic practice. p. 444-452, 240, 241. Ed. J.B. Lippincott Company. 1987.

19.- SUMIRA,PC., CUENCA,C., SALA,E. La prescripción de fármacos en el paciente anciano, implicaciones en odontoestomatología. Revista Asociación Mexicana. Vol. 5 núm. 6 p.345-352. 1993.

20.- UIARTE, V. Guía de medicamentos. p. 438-451. Ed. Sianex. 1990.