

Monitoreo de la Terapia Antitrombótica

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Monitoreo de la Terapia Antitrombótica

- Antagonistas de receptores plaquetarios
- Heparina no fraccionada
- Aspirina y Clopidogrel
- Pentasaccharide
- Rivaroxaban
- Inhibidores directos de la Trombina

The Fritsma Factor 1

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Varón de 64 años de edad Infeccion miocárdica aguda

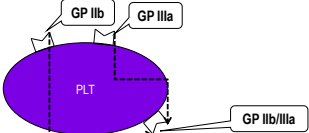
- Severo dolor subesternal
- 325 mg ASA via oral en casa para inhibir la agregacion plaquetaria
- Transportado para una cateterismo cardiaco en 90 min para una intervencion percutánea (PCI, angioplastia y derivación)
 - Si es >3 h, iniciar terapia antitrombolitica
 - Activador tisular de plasminógeno (TPA, Alteplase)

The Fritsma Factor 2

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Membrana plaquetaria Inhibidor de glicoproteina IIb/IIIa (GPI)

- GP IIb/IIIa es un receptor de membrana
- Abciximab (ReoPro®) anticuerpos anti-IIb/IIIa
 - 0.25 mg/kg/1 minuto, después 0.125 ug/kg/m a 10 ug/m max
- Puede causar trombocitopenia



van Werkum JW, Harmsze AM, Eisenberg EH, et al. The use of the VerifyNow system to monitor antiplatelet therapy: a review of the current evidence. Platelets 2008;19: 479-88.

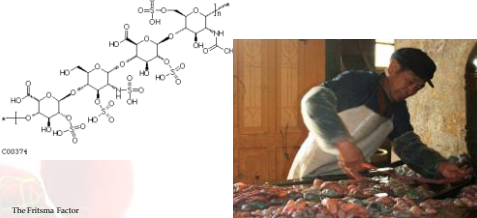
Coons JC, Barcelona RA, Freedy T, Hagerty MF. Eptifibatid-associated acute, profound thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2005;39:68-72.

The Fritsma Factor 3

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Coronary Bypass Graft Heparina no fraccionada (UFH)

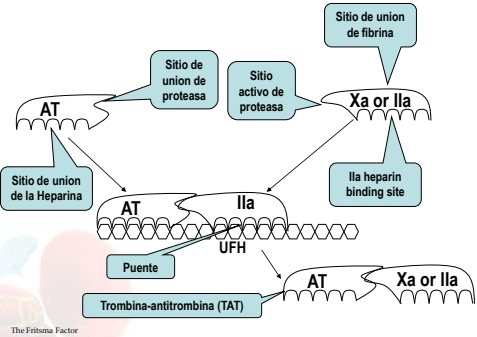
- Bolo de UFH: 5000–10,000 IUs
- Dosis de mantenimiento: 1600 IUs/hora



The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

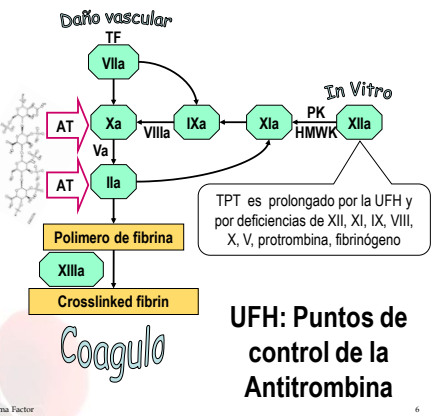
Heparina no fraccionada se une a Antitrombina con Xa & Trombina



The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Coagula



UFH: Puntos de control de la Antitrombina

The Fritsma Factor 6

Monitoreo de la Terapia Antitrombótica

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Monitoreo de la terapia con UFH Programa Standard

- Realizar un TTP "basal" para descartar deficiencia de factores, inhibidores, anticoagulante lúpico
- Iniciar terapia
- 4-6 h después del inicio, hacer un segundo TTP
- Ajustar la dosis para mantener un TTP en el rango terapéutico
 - Nunca usar 1.5-2.5 x la media del rango normal
 - Use el rango publicado por el laboratorio
 - Laboratorio genera el rango usando la curva ex vivo Brill-Edwards

The Fritsma Factor 7

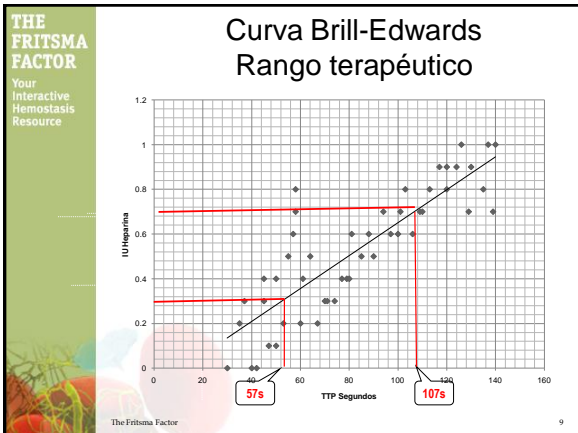
THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Estableciendo el rango *Ex Vivo* del rango terapéutico TTP- heparina

- Colectar al menos 50 muestras de pacientes
 - Todos los rangos de dosis de UFH
 - No anticoagulantes orales (Warfarin), TP normal
- Colectar al menos 20 normales
 - Demográficos representativos, 10♂, 10♀
- Realizar TTP & ensayo cromogénico anti-Xa heparina
- Prepare una gráfica de resultados duplicados
- Correlacionar el rango del TTP con el rango de anti-Xa
 - Terapéutico: 0.3-0.7 unidades heparina anti-Xa
 - Prophylactic: 0.2-0.4 unidades heparina anti-Xa

Brill-Edwards P, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. Ann Intern Med 1993;119: 104-9.

The Fritsma Factor 8



THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Limitaciones del TTP

- Falsamente prolongado en coagulopatía, anticoagulante lúpico o inhibidor (anti-FVIII)
 - No confiable para ensayo de heparina
- Insensible (resistente) a la heparina cuando ...
 - Antitrombina disminuida
 - FVIII elevado (proteína de fase aguda)
- Ensayo cromogénico anti-Xa sustituto : debería usarse siempre!

Eikelboom, JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the APTT; time for a fresh look. Thromb Haemost 2006; 96: 547-52.

The Fritsma Factor 10

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Paciente varon de 64-años de edad fue dado de alta al día 4

- Clopidogrel, Plavix®
 - Bolo de 300-600 mg, 75 mg una vez al día 1-2 años
- Aspirin 81 mg/día: de por vida

The Fritsma Factor 11

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Monitoreo por el efecto variable de dosis

- Agregación plaquetaria
- Sangre total: Accumetrics VerifyNow®
- Sangre total: Siemens PFA-100®
- Orina al azar AspirinWorks®
 - Inmunoensayo 11-dehidrotromboxane B₂ (UDHT)

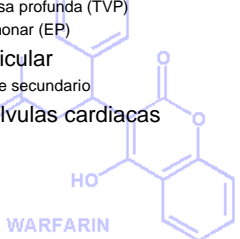
The Fritsma Factor 12

Monitoreo de la Terapia Antitrombótica


THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Indicaciones de Warfarin (Coumadin)

- Insuficiencia cardíaca
- Tromboembolismo venoso
 - Trombosis venosa profunda (TVP)
 - Embolismo pulmonar (EP)
- Fibrilación auricular
 - Impide un ataque secundario
- Prótesis de válvulas cardíacas
 - Válvula St. Jude



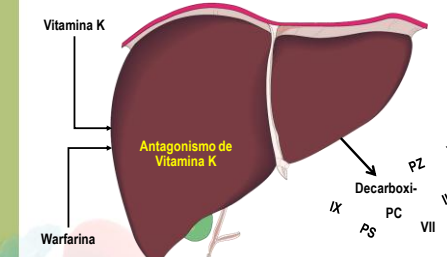
WARFARIN



The Fritsma Factor 13

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

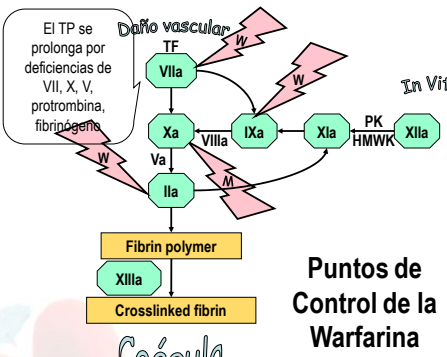
Productos de Warfarina: PIVKA



Proteínas antagonistas de vitamina K (PIVKA): son factores no-funcionales

The Fritsma Factor 14

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



El TP se prolonga por deficiencias de VII, X, V, protrombina, fibrinógeno

Puntos de Control de la Warfarina

Coágulo

The Fritsma Factor 15

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Dosis de Warfarina & Farmacodinámica


- Iniciar a 5 mg/d, ajustar el TP al internacional normalized ratio (INR) 2.0 - 3.0
- Cuando >70, iniciar 2 mg/d
- Inicio de acción 8-12 horas
- Requiere 4-5 días para alcanzar estabilidad
- INRs diarios hasta que 2 concuerden en el rango Rx
- Observar dos INRs/sem durante las 2 primeras semanas
 - Confirmar estabilidad
- Después durante 4 semanas

The Fritsma Factor 16

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Riesgos de Trombosis Primeros cinco días de Terapia

Factor	Vida media	Promedio de Concentración en el plasma
Protrombina	60 h	10 mg/dL
VII	6 h	0.05 mg/dL
IX	24 h	0.3 mg/dL
X	50 h	1 mg/dL
Proteína C	8 h	2-6 µg/mL
Proteína S		20-25 µg/mL



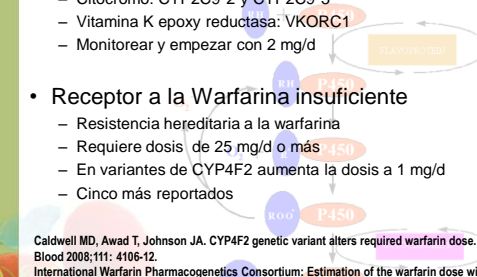
Fritsma GA. Monitoring Anticoagulant Therapy. In Rodak B., Fritsma G., Doig K. Hematology: Clinical Principles and Applications 3rd Ed 2007 Elsevier

The Fritsma Factor 17

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Anomalías en el dosaje de Warfarina

- Sensibilidad a la Warfarina
 - Citocromo: CYP2C9*2 y CYP2C9*3
 - Vitamina K epoxy reductasa: VKORC1
 - Monitorear y empezar con 2 mg/d
- Receptor a la Warfarina insuficiente
 - Resistencia hereditaria a la warfarina
 - Requiere dosis de 25 mg/d o más
 - En variantes de CYP4F2 aumenta la dosis a 1 mg/d
 - Cinco más reportados



Caldwell MD, Awad T, Johnson JA. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. Blood 2008;111: 4106-12.
International Warfarin Pharmacogenetics Consortium: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. NEJM 2009; 60:753-64.

The Fritsma Factor 18

Monitoreo de la Terapia Antitrombótica

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Limitaciones de Warfarina

- Los siguientes son fuente de vitamina K y reducen la eficacia de la Warfarina:
 - Vegetales verdes, aguacates, hígado, bebidas nutricionales tales como Ensure, suplementos dietéticos como ginkgo biloba, fórmulas nutricionales parenterales
- Más de 80 medicamentos influyen de manera impredecible la vía de citocromo oxidasa CYP2C9
- Alergia a la warfarina allergy con anafilaxis

The Fritsma Factor 19

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Sobredosis a la Warfarina

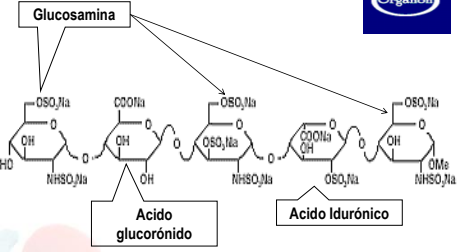
- La causa más común de hemorragia en la Sala de emergencias
- 10 mg oral, IM, o IV de vitamina K provee corrección por 6-hour (sobredosis: trombosis)
- Plasma congelado, complejo concentrado de protrombina, NovoSever® (VIIa) provee una corrección inmediata de la hemorragia

• Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 204S-33S.
 • Sugg RM, Gonzales NR, Matherne DE, et al. Myocardial injury in patients with intracerebral hemorrhage treated with recombinant factor VIIa. Neurology 2006;67:1053-5.

The Fritsma Factor 20

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Pentasárido sintético, Fondaparinux




Turpie AGG. Pentasaccharides. Semin Hematol 2002; 39: 158-171

The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Pentasacárido y Antitrombina

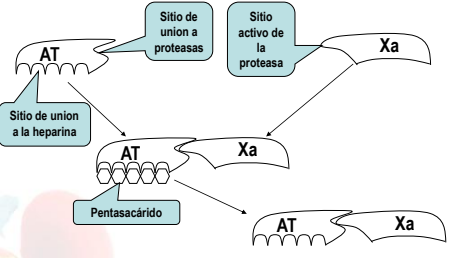
- Cambio conformacional en AT aumenta la afinidad por Xa 300-veces
- Inhibición irreversible de Xa, no hay afinidad por la trombina ni las otras serina proteasas



The Fritsma Factor 22

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

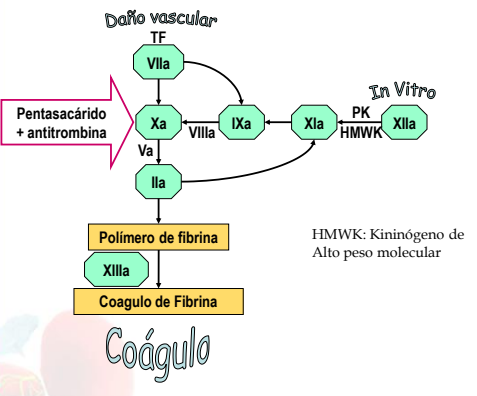
Pentasacárido une al factor Xa con la Antitrombina



The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Diagrama de la cascada de la coagulación



HMWK: Kininógeno de Alto peso molecular

The Fritsma Factor 24

Monitoreo de la Terapia Antitrombótica

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Monitoreo de Pentasacáridos

- Ensayo cromogénico anti-Xa calibrado con pentasacárido en mg/L
 - No hay un estándar internacional
 - Estándares disponibles de Beckman-Coulter y Aniera para sus kits de reactivos
- Inyección de 2.5 mg
 - Pico plasmático a las 3 h: 0.4-0.5 mg/L
 - Nivel mínimo basal de 0.14-0.19

The Fritsma Factor 25

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Ventajas de los Pentasacáridos

- Eficacia
 - Reducción del 50% en la venografía de TVP (trombosis venosa profunda) comparado con heparina de bajo peso molecular (LMWH)
 - Repetir la venografía en TVP 11 días después de la cirugía 6.8%
 - Comparado con 13.7% para LMWH (p=10⁻¹⁷)
 - Eventos tromboticos fatales 1% al day 49, igual que para LMWH
- Vida media 17 h; dosis única de 2.5 mg SC/24 h

Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux Vs. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002; 162: 1833-1840

The Fritsma Factor 26

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Desventajas de los Pentasacáridos

- Riesgo de mayor sangrado 2.7%, LMWH 1.7%
- Sobredosis: no corrección directa, larga vida media
- Costo excede LMWH en un 50%
 - Compensado por una reducción de efectos adversos



Heit JA. The potential role of fondaparinux as venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement of hip fracture surgery. Arch Intern Med 2002; 162: 1806-1808

The Fritsma Factor 27

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Rivaroxaban

- Dosis: 10 mg/d; niveles basales a las 4 horas
- Neutraliza Xa libre y unido al coagulo
 - No interactúa con otras serina proteasas
- Duplica el TP a 230 nM, TTP a 690 nM y neutraliza Xa
- Excreción: 66% renal, 28% fecal
- No es necesario el monitoreo de laboratorio ni se establecen rangos terapéuticos
- Anti-Xa cromogénico puede modificarse para medir la dosis de Rivaroxaban

Laux V, Perzbom E, Kubitz D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of Rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor. Semin Thromb Hemost 2007;33:5115-23.

The Fritsma Factor 28

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Rivaroxaban (Xarelto®)

- Una oxazolinona directa derivada de anti-Xa
- La primera de una familia de medicamentos orales anti-Xa
- El comité de estudio de la FDA recomienda su aprobación 19/3/09
- US FDA solicita J&J más información el 28 de Mayo, 2009
- Aprobado en Europa






The Fritsma Factor 29

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)

- 30-40% de pacientes con bypass desarrollan anticuerpos anti heparina-PF4 después de 5 días con UFH
- 1-5% de todos los pacientes tratados con UFH desarrollan HIT con trombosis después de 5 días
- Los anticuerpos contra el complejo heparina-PF4 se unen a los receptores plaquetarios Fc, que activa las plaquetas



The Fritsma Factor 30

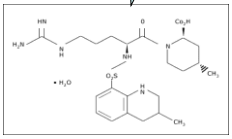

Monitoreo de la Terapia Antitrombótica

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

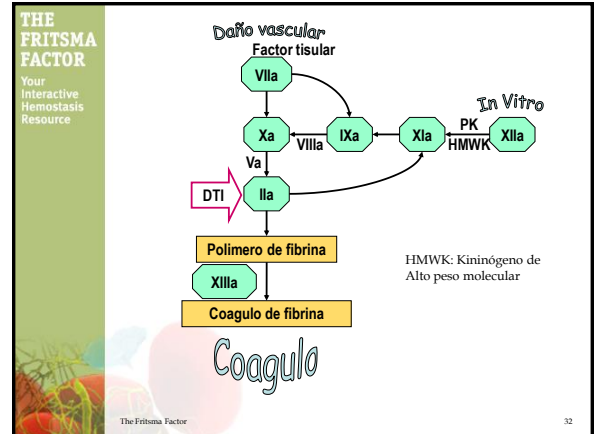
Argatroban (Novastan®)

- Incrementa el óxido nítrico, causando vasodilatación
- Metabolizado y excretado por el hígado

Derivado de Arginina

The Fritsma Factor 31



THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Administración de Argatroban y Monitoreo

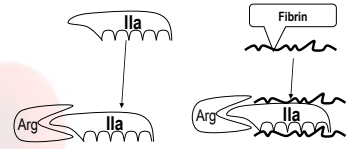
- IV: 2 µg/kg/m: estado basal inmediato
 - Mantener el TTP 1.5–3 x MRI
 - Lineal a 40 µg/kg/m
 - Prolonga el TP
 - Duplica el INR cuando se une a la Warfarina
- Durante la intervención percutánea
 - Bolo de 350 µg/kg
 - Infusión continua 15–40 µg/kg/m
 - Mantener ACT 300–450 seconds

The Fritsma Factor 33

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Comentarios sobre el Argatroban

- Usado en enfermedad renal
- Enfermedad hepática
 - Reducir a 0.5 µg/kg/h y monitorear con TTP
- Mayor sangrado 5.3%, menor 14.4%
- No antídoto, pero la vida media es de 40 minutos
- Inhíbe fibrina libre y unida a la trombina



The Fritsma Factor 34

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Dabigatran (Pradaxa®)

- Inhibidor oral directo de la trombina aprobado en Canadá y Europa
 - Aplicación a la FDA (USA) en 2008
- Indicación: post-quirúrgica para prevenir la TVP (trombosis venosa profunda)
- Dosis de 110 mg/d con un amplio rango de seguridad
 - Inmediato nivel basal
 - No requiere monitoreo laboratorial




The Fritsma Factor 35