

INHIBIDORES FIBRINOLÍTICOS EN EL CONTROL DE TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Edición revisada

Lilian Tengborn

Clinical Coagulation Research Unit
Skåne University Hospital
Malmö, Suecia



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Índice

Introducción	1
El sistema fibrinolítico.....	1
Activación del sistema fibrinolítico	1
Inhibidores en el sistema fibrinolítico	1
Los inhibidores fibrinolíticos sintéticos	2
Mecanismo de acción.....	2
Ácido epsilon-aminocaproico y ácido tranexámico.....	3
Aprotinina.....	4
Hemostáticos locales	4
Usos médicos	4
Ginecología.....	4
Hemorragias gastrointestinales (GI).....	7
Hemorragias en nariz y boca.....	7
Cirugía odontológica.....	7
Cirugía menor	9
Cirugía mayor	10
Pacientes con inhibidores.....	11
Conclusión	11
Referencias	11

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 2007; revisado 2012.

© World Federation of Hemophilia, 2012

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de programas y educación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en formato PDF en la Plataforma de aprendizaje electrónico de la FMH, en: eLearning.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425, boul. René-Lévesque O. Bureau 1200
Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org
eLearning.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía. Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Consejo Directivo de su personal.

Editor de la serie *Tratamiento de la hemofilia*
Dr. Johnny Mahlangu

INHIBIDORES FIBRINOLÍTICOS EN EL CONTROL DE TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Edición revisada

Introducción

Cuando los tejidos se dañan, los vasos sanguíneos pueden romperse e inmediatamente desencadenar el mecanismo hemostático: los vasos sanguíneos se contraen, se forman tapones de plaquetas y se inicia la coagulación, dando lugar a una red estable de fibrina. Al mismo tiempo se activa el sistema fibrinolítico. La fibrinólisis es el mecanismo fisiológico que disuelve coágulos, mantiene a los vasos sanguíneos permeables y da inicio a la remodelación del tejido dañado.

La reducción de la actividad fibrinolítica con inhibidores fibrinolíticos es importante en cirugías y traumatismos para controlar la pérdida de sangre. El tratamiento con inhibidores fibrinolíticos es todavía más indicado para pacientes con trastornos de la coagulación, a fin de contrarrestar la disminución del estado de procoagulación. Los trastornos de la coagulación que se abordan en esta monografía son principalmente congénitos (e. g., enfermedad de Von Willebrand [EVW], hemofilia A y B, y disfunciones plaquetarias).

La utilidad de los inhibidores fibrinolíticos se basa en investigaciones de laboratorio que han demostrado una reducción de la actividad fibrinolítica en plasma, mucosas y ciertos tejidos, así como en estudios aleatorizados controlados que demuestran un efecto positivo de los inhibidores fibrinolíticos en la reducción de hemorragias y la exposición a hemoderivados. La mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes sin trastornos de la coagulación. Los pacientes con trastornos de la coagulación documentados son relativamente escasos. Como resultado, los estudios en estos pacientes con frecuencia son de observación, retrospectivos y bastante limitados en cuanto a su número.

El tratamiento con inhibidores fibrinolíticos empezó hace varias décadas y en la actualidad solamente existen productos sintéticos en el mercado, principalmente ácido

epsilon-aminocaproico (AEAC) y el más potente ácido tranexámico (AT ó AAMC). Un producto similar, el ácido p-aminometilbenzoico (PAMBA), disponible en algunos países pero que raramente se incluye en estudios, no se abordará en esta monografía. La aprotinina, un inhibidor de producción natural, fue retirada del mercado en 2008 (véase la pág. XX).

El sistema fibrinolítico

Activación del sistema fibrinolítico

La reacción clave es la activación de la proenzima plasminógeno a la plasmina serin-proteasa, responsable de la degradación de muchas proteínas, destacando los coágulos de fibrina. El plasminógeno se une —mediante sus lugares de fijación a la lisina (LBS o *lysine-binding sites* en inglés) en las llamadas estructuras *kringle* (anillos)— a lisinas específicas de las moléculas de fibrina [1]. El activador fisiológico más importante del plasminógeno es el activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA por sus siglas en inglés), que tiene una afinidad específica con la fibrina. Expresado en las células endoteliales de las paredes de los vasos sanguíneos, el tPA se libera después de una lesión y se une a la fibrina vía los LBS [2]. Cuando se une a la fibrina está casi completamente activo [3]. Esta colocalización del plasminógeno y el tPA facilita aún más la fibrinólisis en donde se encuentra el coágulo de fibrina (Figura 1). El activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA por sus siglas en inglés) es otro activador del plasminógeno, presente en altas concentraciones en la orina, por ejemplo.

Inhibidores en el sistema fibrinolítico

Los inhibidores del activador del plasminógeno son el PAI-1, que se sintetiza en células endoteliales, adipocitos e hígado; el PAI-2, que se sintetiza en placenta, monocitos y macrófagos; y el PAI-3, que es idéntico al inhibidor de la proteína C y a la proteasa nexina [4]. Los dos últimos probablemente tengan una menor importancia para

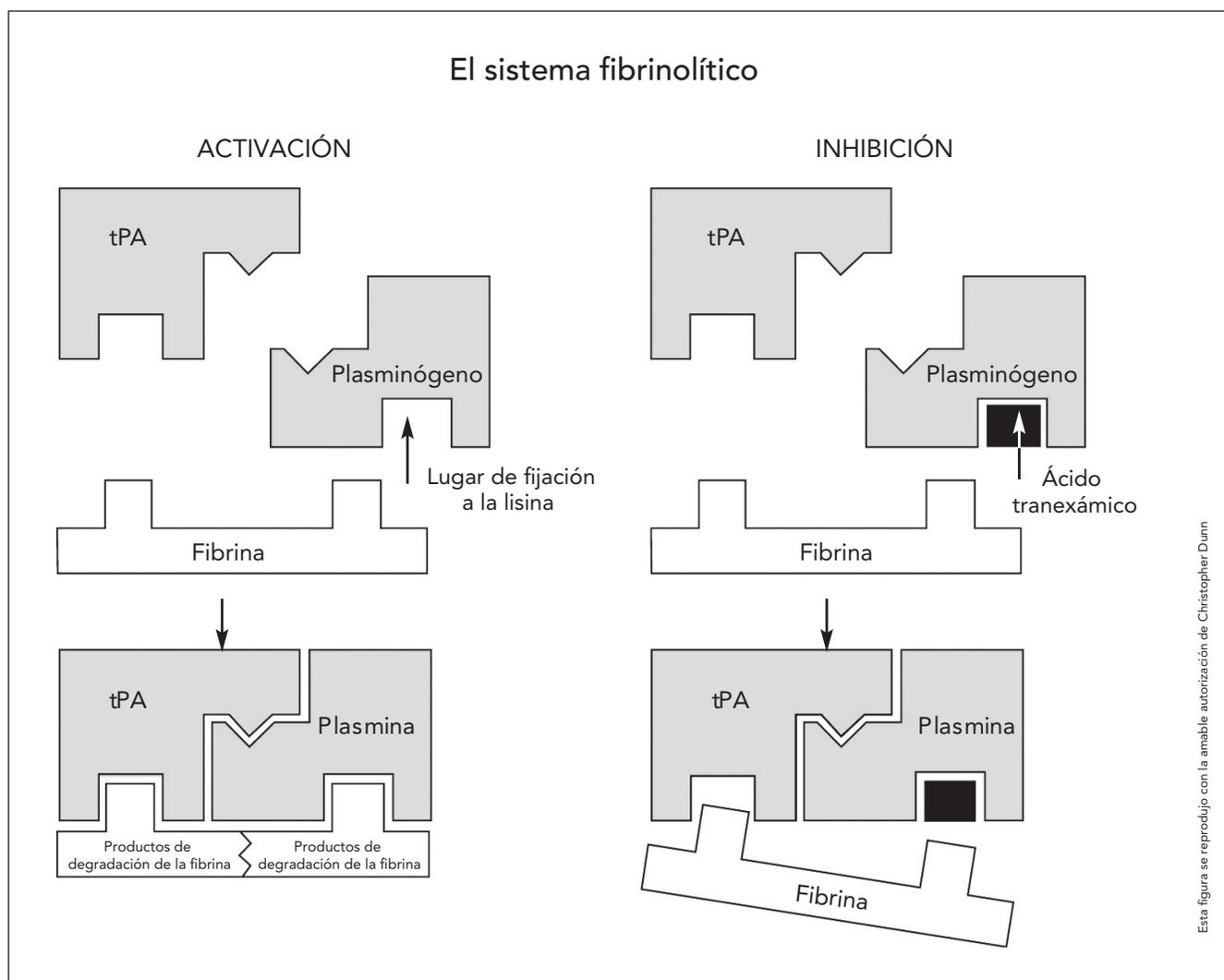


FIGURA 1. A la izquierda, la unión del plasminógeno a la fibrina ocurre en un lugar de fijación a la lisina. El plasminógeno es transformado en plasmina en presencia del activador del plasminógeno tisular (tPA). A la derecha, el AT forma un complejo reversible con el plasminógeno. Aunque el tPA sigue transformando al plasminógeno en plasmina, el complejo plasmina-AT no puede ligarse a la fibrina y digerirla. El mecanismo de acción es el mismo en el caso del AEAC.

la fibrinólisis. La deficiencia de PAI-1 es una variante pocas veces diagnosticada con una mayor tendencia hemorrágica. El inhibidor de la plasmina fisiológicamente importante es la antiplasmina, que se sintetiza en el hígado.

La antiplasmina se une a los LBS en la plasmina, pero cuando la plasmina es adsorbida por la fibrina su unión es lenta, lo que hace que el proceso fibrinolítico sea prolongado y localizado [5]. Por otro lado, si ocurre una fibrinólisis masiva, habrá plasmina libre en circulación y la antiplasmina la inactivará de inmediato.

Los inhibidores fibrinolíticos sintéticos

Mecanismo de acción

Los derivados de la lisina, AEAC y AT se unen a los LBS (Figura 1) de manera reversible y competitiva, disminuyendo por ende la afinidad del plasminógeno para unirse a la fibrina. Esto reduce la activación del plasminógeno a plasmina. Por lo tanto, el AEAC y el AT son inhibidores indirectos de la plasmina. La aprotinina, por otro lado, derivada del tejido pulmonar bovino, es un inhibidor directo de la plasmina, así como de algunas otras serin-proteasas, entre ellas la calicreína. En consecuencia,

tanto la aprotinina como los análogos de la lisina reducen la fibrinólisis, aunque mediante mecanismos diferentes.

La actividad de la plasmina disminuirá con el uso de inhibidores fibrinolíticos, lo cual es útil en condiciones anormales de elevada actividad fibrinolítica, local o sistémica. Además, en la mayoría de los trastornos de la coagulación, la formación del coágulo se altera con una red de fibrina anormal debida a la disminución y retraso en la generación de trombina [6]. El proceso reticulante inducido por la trombina resulta afectado, lo cual genera un coágulo más soluble que lo normal, como lo demostraron Brummel *et al* usando muestras de sangre entera de personas con hemofilia [7]. Un estudio usando tromboelastografía, realizado por Hvas *et al* [8], demostró que el tratamiento simultáneo con AT y FVIII recombinante mejoraba considerablemente la estabilidad del coágulo en pacientes con hemofilia A grave, en comparación con el concentrado de factor por sí solo. Esto indica que el tratamiento con inhibidores fibrinolíticos es eficaz para mejorar la hemostasia.

Ácido epsilon-aminocaproico y ácido tranexámico

En 1953 se demostró que el ácido epsilon-aminocaproico (AEAC), un derivado sintético del aminoácido lisina, tenía un fuerte efecto inhibitor del plasminógeno. A mediados de los años sesenta se descubrió que un agente similar, el ácido trans-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico (AAMC o ácido tranexámico, AT), era cerca de diez veces más eficaz que el AEAC y también demostró ser mejor tolerado [9].

El AEAC es un pequeño aminoácido con un peso molecular de 131 Da. Después de una sola dosis oral de 5 g, la concentración plasmática más elevada se obtiene en un lapso de 1.2 horas. Se distribuye a través de los compartimentos extra e intravasculares y se excreta en la orina con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente dos horas.

El AT tiene un peso molecular de 157 Da. Estudios farmacocinéticos en personas sanas han demostrado que después de la administración intravenosa de 10 mg por kg de peso corporal (PC), la concentración plasmática más elevada se alcanzó dentro de la hora siguiente a la inyección [10, 11]. Después de la primera hora, 30 por ciento de la dosis administrada se excretó en la orina, y después de 24 horas se excretó el 90 por ciento. Se ha informado

que la semivida biológica es de 80 minutos [12]. Después de dosis orales de 10 a 15 mg por kg de PC, la concentración plasmática máxima se alcanzó en las siguientes tres horas [13]. Los alimentos no influyen en la absorción gastrointestinal [14]. El AT se acumula en los tejidos [11] y se difunde rápidamente al fluido articular y la membrana sinovial [15]. Traspasa la placenta hacia el feto [16] y está presente en la leche materna, pero en concentraciones 100 veces menores que en el suero [11]. En estudios toxicológicos no se revelaron efectos teratogénicos [9].

Administración y dosis

Para adultos se recomiendan las siguientes dosis de AEAC: Una infusión de 4–5 g en 250 ml de diluyente administrada durante la primera hora, seguida de una infusión continua de 1g por hora en 50 ml de diluyente, hasta que el cuadro hemorrágico haya sido controlado. Por vía oral se administran 5 g, 10 tabletas, o 20 ml de jarabe (25 por ciento) durante la primera hora, seguidos de 1g por hora hasta que el cuadro hemorrágico haya sido controlado.

El AT puede administrarse por vía intravenosa, oral o tópica. La dosis intravenosa generalmente es de 10 mg por kg de PC, de tres a cuatro veces al día. Por vía oral, la dosis es de 15 a 20 mg por kg de PC, tres a cuatro veces al día. En caso de cirugía, la primera dosis intravenosa se administra inmediatamente antes de empezar. Sin embargo, si la primera dosis se administrara por vía oral, debería suministrarse dos horas antes de la intervención. Puede utilizarse la misma dosis para niños y adultos. Si el AT se administra de manera tópica como enjuague bucal, se usa una solución acuosa de 10 ml al 5 por ciento, equivalente a 0.5 g si se traga. El AT también puede usarse como componente de algunos tipos de goma de fibrina.

Dado que el AT se excreta por los riñones, los intervalos de las dosis deben prolongarse en pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal grave, las dosis también deben reducirse.

Tolerabilidad y efectos secundarios

Generalmente, el AEAC es bien tolerado. Podrían presentarse efectos secundarios gastrointestinales (GI), tales como náuseas y vómitos, así como mareos e hipotensión.

El AT es mejor tolerado que el AEAC. Los efectos secundarios más comúnmente reportados son GI. En un estudio doble ciego, la incidencia total de náuseas, vómitos, diarrea

y dolor abdominal fue de 12 por ciento en quienes recibieron 1g de AT cuatro veces al día, durante cuatro días [17]. La inyección intravenosa rápida puede provocar mareos e hipotensión; por lo tanto, se recomienda no administrar el AT a un ritmo mayor de 100 mg por minuto.

Ocasionalmente se ha informado de casos de trombosis (trombosis cerebral, oclusión de injerto coronario, trombosis venosa) durante el tratamiento con AT, así como casos de insuficiencia renal aguda [18]. Sin embargo, no se tuvo la certeza de que el AT hubiera sido el agente causante. No se detectó efecto trombogénico del AT en un análisis retrospectivo de informes de casos durante el embarazo de 256 mujeres con trastornos de la coagulación, 168 de las cuales fueron sometidas a una cesárea [19]. El AT es ampliamente usado en Suecia, y en un análisis de mujeres que recibieron tratamiento para la menorragia, el cual abarcaba 238,000 años-paciente de tratamiento, no se informó de un incremento en la incidencia de episodios tromboembólicos [20]. Un análisis reciente de la revista Cochrane [21] concluyó que, durante cirugías, además de reducir hemorragias, el AT era seguro y no generó eventos graves. Ker *et al* [22] publicaron un análisis y un meta análisis de hemorragias quirúrgicas y hallaron que el efecto del AT en episodios tromboembólicos (TE) y mortalidad era incierto. En el estudio controlado CRASH-2, 13,273 pacientes con traumatismos recibieron tratamiento al azar con AT o placebo dentro de las tres horas siguientes al traumatismo. La mortalidad total incluyendo episodios TE fue menor entre los pacientes que recibieron AT que entre los que recibieron placebo [23]. Un repaso y meta análisis de estudios de observación y randomizados demostró que los episodios TE eran poco frecuentes cuando se administraba AT o AEAC luego de hemorragias espontáneas, sin contar hemorragias subaracnoideas [24].

Nuevas formulaciones orales de AT

El AT se ha utilizado durante décadas, pero estudios clínicos recientes han empezado a investigar posología, eficacia y seguridad de dos nuevas formulaciones orales de AT: una de liberación intermedia modificada, y otra de liberación retardada [25-27].

Contraindicaciones

La presencia de trombosis venosa o arterial aguda constituye una contraindicación para el AEAC y el AT, al igual

que la hematuria macroscópica originada en el tracto urinario superior. La hemorragia subaracnoidea constituye otra contraindicación, a excepción del tratamiento “ultra-precoz” con AT previo a la intervención neuroquirúrgica del aneurisma [28]. A pesar de que no se cuenta con pruebas, debiera tenerse precaución durante el tratamiento con estrógenos en presencia de otros factores de riesgo trombóticos. Si los concentrados de complejo de protrombina (CCP) se administran en dosis altas y repetidas, TA debe evitarse debido al riesgo de tromboembolismo. En los pocos casos que reciben tratamiento con FEIBA™, el AT/AEAC están contraindicados.

Aprotinina

La aprotinina es un inhibidor de la serin-proteasa de producción natural, extraído del tejido pulmonar bovino. Fue ampliamente utilizado por décadas, particularmente en cirugías cardíacas mayores y trasplantes de hígado. No obstante, el producto fue retirado del mercado en el 2008, luego de una resolución de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), así como de su contraparte en Europa. El motivo fue que en el estudio BART se observaron graves efectos secundarios con un incremento de la mortalidad a 30 días [29]. Por lo anterior, en esta monografía no se abordará a la aprotinina como tratamiento sistémico. No obstante, cabe señalar que se han diseñado algunos análogos a la aprotinina humana que en modelos animales han demostrado evitar hemorragias sin toxicidad renal [30-32].

Hemostáticos locales

Muchos tipos de goma de fibrina o de selladores de fibrina que contenían aprotinina en bajas concentraciones ya han sido retirados del mercado. A escala local se encuentran disponibles hemostáticos que contienen productos de coagulación derivados de plasma humano e inactivados viralmente, con o sin AT, tales como Omrix™ y TachoSil™.

Usos médicos

Ginecología

Menorragia

El flujo menstrual abundante o menorragia es un trastorno común en las mujeres. Por definición, la menorragia es una pérdida de sangre menstrual de por lo menos 80 ml por ciclo. El método de hematina alcalina descrito por Hallberg

y Nilsson constituye un procedimiento exacto para determinar la pérdida de sangre [33]. En estudios posteriores, este método ha sido reemplazado por el más sencillo cuadro gráfico de evaluación de hemorragias (*Pictorial Bleeding Assessment Chart* o PBAC, en inglés) [34].

El fundamento para el tratamiento de la menorragia idiopática con inhibidores fibrinolíticos es que el primer día de sus periodos estas mujeres tienen un mayor contenido de activador del plasminógeno/tPA en su endometrio que las mujeres que presentan una pérdida normal de sangre [35, 36]. Varios estudios clínicos controlados han demostrado que el AT administrado durante la menstruación reduce la pérdida de sangre de 34 a 59 por ciento, en comparación con un placebo o con grupos de control [37-42]. En 2009, la FDA aprobó una nueva fórmula de AT vendido bajo la marca Lysteda™. Este medicamento fue estudiado en una prueba multicentro, randomizada, doble ciego, controlada con placebo, con mujeres que presentaban flujo menstrual abundante, en dosis de 1.3 g, tres veces al día durante cinco días por ciclo menstrual, durante seis ciclos. En comparación con el placebo, Lysteda™ redujo la pérdida de sangre menstrual considerablemente y mejoró la calidad de vida. Los efectos GI secundarios fueron comparables a los del placebo [43].

El flujo menstrual abundante a partir de la menarquía es un síntoma sumamente común en mujeres con trastornos de la coagulación tales como EVW, disfunción plaquetaria, deficiencias de factor VII, X y XI, así como en portadoras de hemofilia A o B, según Winikoff *et al* [44]. Los informes de prevalencia de EVW en mujeres con menorragia actualmente la sitúan entre el 5 y el 20 por ciento [45]. La menorragia es una de las manifestaciones más comunes de la EVW, reportada por entre el 60 y el 95 por ciento de las mujeres que padecen este trastorno [45]. Como es de esperarse, el flujo menstrual abundante tiene un impacto negativo en las actividades cotidianas de las mujeres, según lo documentan Kirtava *et al* en su estudio de entrevistas con mujeres que padecen EVW [46].

Demers *et al* elaboraron un documento de consenso basado en una búsqueda en *Medline* sobre el control de trastornos hemorrágicos hereditarios, particularmente la EVW, para la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá [47]. El estudio encontró que “un trastorno de la coagulación hereditario no es una contraindicación para la terapia hormonal... y las terapias no hormonales

(medicamento antifibrinolítico AT así como desmopresina). Estas terapias representan el tratamiento primario”.

En la publicación de la FMH, *Salud reproductiva en mujeres con trastornos de la coagulación* [48] se presentan un análisis completo del control de la menorragia en mujeres con trastornos de la coagulación. Entre las mujeres con flujo menstrual anormal, de 20 a 30 por ciento presenta deficiencias en la función plaquetaria y trastornos de la fibrinólisis que podrían ser una causa adicional de la menorragia, como lo sugiere un análisis de Kouides [49]. En todos estos casos, el AT parece ser un método adecuado para reducir la pérdida de sangre, con base en los hallazgos antes mencionados.

Durante algún tiempo se ha recomendado la desmopresina a pacientes con trastornos de la coagulación leves que presentan una respuesta positiva al medicamento. Un estudio randomizado, doble ciego y cruzado realizado por Edlund *et al* [50] en pacientes con disfunciones plaquetarias leves demostró que la combinación de 1.5 g de AT (Cyklokapron™) administrados por vía oral tres veces al día, y desmopresina intranasal durante los dos días de mayor flujo menstrual generaron un decremento estadísticamente importante en la pérdida de sangre menstrual, mientras que la disminución generada únicamente por la desmopresina no alcanzó importancia estadística. Kouides *et al* [51] presentaron un estudio grande, conformado por 116 pacientes con menorragia y examen ginecológico negativo. Setenta por ciento presentaba disfunciones plaquetarias leves y unas cuantas pacientes tenían EVW o deficiencias de factor de coagulación leves. El grado de menorragia se calculó mediante el PBAC. El estudio fue diseñado con dos ciclos menstruales cruzados y dos ciclos de interrupción del tratamiento. Se administraron 300 microgramos de desmopresina intranasal durante los días dos y tres del periodo menstrual. Se administraron tabletas de AT en dosis de 1 g, cuatro veces al día, durante los primeros cinco días del periodo menstrual, según una pauta previamente publicada por Bonnar y Sheppard [42]. Ambos medicamentos disminuyeron el flujo menstrual al compararse con la situación previa al tratamiento, pero la reducción del sangrado fue considerablemente mayor con el AT que con la desmopresina. La calidad de vida mejoró con ambos medicamentos.

La dosis oral recomendada de AT es de aproximadamente 15 mg por kg de PC, cada seis a ocho horas. Si el efecto

resultara insuficiente, los intervalos pueden acortarse dado que el AT tiene una semivida relativamente corta. La dosis también puede incrementarse, aunque entonces se corre el riesgo de trastornos GI. En unas cuantas pacientes con EVW, la dosis total de 3 ó 4 g se tomó en una sola dosis. Este régimen ha sido bien tolerado, y es conveniente y eficaz para el control de la menorragia [52-54]. Se recomienda empezar el AT al inicio del periodo y continuarlo hasta el final del periodo. No se ha informado de efectos secundarios graves del AT, excepto por leve indisposición GI ocasionalmente.

Embarazo

En muy pocos casos las mujeres con trastornos de la coagulación congénitos tienen problemas hemorrágicos durante el embarazo. Aún en mujeres con un trastorno hemorrágico grave como la EVW tipo 3, los embarazos generalmente transcurren sin problemas [55]. No obstante, en un estudio de seguimiento se descubrió una mayor incidencia de hemorragias vaginales en mujeres embarazadas con EVW y deficiencia de factor XI que en mujeres con hemostasia normal, aunque la tasa de abortos no fue mayor [56]. No hay pruebas de teratogenicidad o de otros efectos secundarios, ya sea en el feto o en la madre [19] y por lo tanto no hay contraindicación para el AT durante el embarazo si llegaran a presentarse hemorragias.

Parto

Las mujeres que padecen trastornos hemostáticos deberían recibir la atención adecuada en colaboración con centros de tratamiento de hemofilia. El tratamiento durante el parto vaginal o la cesárea debería adaptarse a la paciente en cuestión e incluir inhibidores fibrinolíticos. Una hemorragia anormal peri o posparto podría deberse a diversas causas. Desde el punto de vista hemostático, durante un embarazo normal ocurren diversas alteraciones. En primer lugar, la fibrinólisis disminuye debido a la producción placentaria del inhibidor del plasminógeno PAI-2. Cuando la placenta se separa del útero, el PAI-2 desaparecerá rápidamente y la actividad fibrinolítica se incrementará. Además, el tejido uterino es extremadamente rico en activadores del plasminógeno. En segundo lugar, el FVW y los factores de coagulación VII y VIII se incrementan gradualmente durante el embarazo y disminuirán a sus concentraciones basales unas cuantas semanas después del parto. Peitsidis y Kadir [57] analizaron las pruebas disponibles sobre la eficacia y seguridad del AT para el control de hemorragias durante

el embarazo y para la prevención y tratamiento de hemorragias posparto. Se revisaron 34 artículos publicados entre 1976 y 2010. La mayoría eran estudios de observación o informes de casos que demostraban que el AT se administró con éxito para la prevención y el tratamiento de hemorragias. Se informó de embolismo pulmonar en dos casos; no obstante, no fue posible confirmar ni excluir la probable influencia del AT en estos episodios. Un meta análisis de cinco estudios controlados randomizados también demostró que el AT redujo la pérdida de sangre en comparación con un placebo. En el caso de varios trastornos de la coagulación graves, por ejemplo EVW tipo 3, es necesario administrar concentrado de factor; pero si también se administra AT puede reducirse la cantidad de concentrado y la duración de su administración [55]. Por lo tanto, la terapia complementaria con AT puede ser útil en estas mujeres. Asimismo, dosis elevadas de AT pueden ser una alternativa eficaz como lo demuestra el estudio controlado randomizado de mujeres con hemorragia posparto mayor a 800 ml posterior al parto vaginal [58]. Se utilizó una dosis inicial de 4 g seguida de la infusión de 1 g por hora durante seis horas.

El estudio *WOMAN* (*World Maternal Antifibrinolytic*) actualmente en curso también debería mencionarse en este contexto [59]. Se calcula que, a escala mundial, aproximadamente 530,000 mujeres mueren anualmente debido a causas relacionadas con el embarazo y el parto. De estas muertes, el 99 por ciento ocurre en países con ingresos medios y bajos. La hemorragia obstétrica es la principal causa de mortalidad materna; se desconoce el número de mujeres con trastornos de la coagulación primarios. El estudio es randomizado, doble ciego, controlado con placebo e incluirá 15,000 mujeres con el diagnóstico clínico de hemorragia posparto. Los resultados pueden tener un gran impacto, particularmente en países con atención médica limitada.

Cirugía ginecológica

El tejido cervical, al igual que el tejido uterino, tiene altas concentraciones de activador del plasminógeno, lo que explica el efecto positivo del AT en estudios sobre conización [60, 61]. De manera similar, los agentes antifibrinolíticos pueden ser importantes en intervenciones como legrados e histerectomías. Este es el fundamento para el tratamiento con AT/AEAC en pacientes con trastornos de la coagulación sometidas a cirugías ginecológicas.

Hemorragias gastrointestinales (GI)

La elevada actividad localizada de las enzimas fibrinolíticas en el tracto GI superior es la base del fundamento para el tratamiento antifibrinolítico de hemorragias GI, como lo demostraron Cox *et al* [62]. En una reciente revisión sistemática se analizaron hemorragias del tracto GI superior en siete estudios randomizados. La mortalidad se redujo en el caso de pacientes que recibieron tratamiento con AT, pero no se observaron beneficios relacionados con hemorragias, cirugías o necesidades transfusionales [63]. No parece haberse incluido ningún paciente con un trastorno de la coagulación primario.

La angiodisplasia del colon puede ser otra fuente de hemorragias. Hay informes de que hasta 6 por ciento de los pacientes con EVW padece este trastorno [64, 65], lo que puede indicar que la EVW desenmascara la anormalidad de los vasos sanguíneos. Para el tratamiento de estos padecimientos -con o sin EVW- el AT podría ser un agente de apoyo.

Hemorragias en nariz y boca

Las causas de las hemorragias nasales probablemente sean multifactoriales. Petruson estudió ampliamente la actividad fibrinolítica en pacientes con epistaxis crónica recurrente, así como en grupos de control [66]. La actividad fibrinolítica espontánea en el plasma era considerablemente mayor cuando los pacientes tenían una hemorragia, en comparación con algunas semanas después, en ausencia de la hemorragia. De manera similar, la actividad fibrinolítica en la mucosa nasal era considerablemente mayor cuando los pacientes presentaban una hemorragia, que un mes después. Un estudio aleatorizado doble ciego usando 1g de AT tres veces al día durante diez días demostró que la gravedad y la recurrencia de las hemorragias, así como el número de días de hospitalización se reducían considerablemente en caso de pacientes a los que se administraba AT.

Las hemorragias nasales son comunes en niños y, la mayoría de las veces, no se identifica una causa específica. No obstante, podrían existir trastornos de la coagulación como EVW, disfunción plaquetaria y, con menor frecuencia, hemofilia. En un estudio, un tercio de los niños con epistaxis recurrente tenía una coagulopatía diagnósticable [67]. Los estudios sugieren que del 5 al 10 por ciento de los niños que presentan hemorragias nasales recurrentes puede padecer EVW leve, no diagnosticada

previamente [68, 69]. Hay dos estudios sobre agentes antifibrinolíticos aplicados de manera tópica para hemorragias nasales: uno sobre AEAC [65] y otro sobre AT [66]. El AT aparentemente no tuvo mejor efecto que el placebo. Sin embargo, los estudios parecen ser demasiado pequeños para obtener conclusiones.

Una manera sencilla de controlar una hemorragia nasal no grave consiste en tomar un pedazo grande de algodón, mojar la punta con aceite o con Vaseline® y una tableta triturada de AT, sonar la nariz y colocar la punta del algodón en la fosa que sangra.

De acuerdo con las directrices de la Organización de Médicos de Centros de Tratamiento de Hemofilia del Reino Unido, en pacientes con EVW se recomienda la administración oral o tópica de AT, ya sea sólo o con desmopresina o concentrado de FVW, para el tratamiento de hemorragias nasales o en la cavidad oral [72]. El AT también está indicado en pacientes con otros trastornos de la coagulación. Los niños pequeños a menudo presentan hemorragias en la cavidad oral, como desgarres del frenillo y mordeduras en labios y mejillas, las cuales pueden controlarse con AT oral o tópico. Jiménez- Yuste *et al* abogan por el uso de AT, sólo o como complemento de la desmopresina o del concentrado de FVW, para pacientes con EVW sometidos a cirugía otolaringológica [73].

Cirugía odontológica

Desde principios de los años sesenta, Björlin empezó a estudiar la fibrinólisis en la cavidad oral [74]. Él consideraba que la fibrinólisis local en los alvéolos podría ser la causa de una hemorragia posterior a una extracción dental. Existen varios estudios sobre tratamiento con inhibidores fibrinolíticos en pacientes con hemofilia y EVW sometidos a extracciones dentales o cirugía oral. La mayoría son análisis descriptivos en los que se recomiendan agentes antifibrinolíticos solos o en combinación con concentrados de factor de coagulación o desmopresina [75-80]. En algunos de los estudios, un número limitado de pacientes era randomizado. Forbes *et al* demostraron que, en pacientes con hemofilia, el tratamiento durante cinco días con 1g de AT tres veces al día iniciado dos horas antes de la cirugía estaba relacionado con una cantidad considerablemente menor de hemorragias postoperatorias que en un grupo al que se administró un placebo [81]. Antes de la cirugía se administró concentrado de factor VIII ó IX a ambos grupos a fin de lograr las mismas concentraciones en los dos grupos.

FIGURA 2. Diagrama de flujo para la elección de tratamiento en extracciones dentales [88].

Trastorno de la coagulación grave	Trastorno de la coagulación no grave	
Anestesia general o local*	Anestesia general o infiltración del tronco nervioso	Anestesia local
<i>Terapia de reemplazo</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia A grave o moderada • Hemofilia B grave o moderada • EVW tipo 3 	<i>Terapia de reemplazo</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia B leve • Pacientes con hemofilia A que no responden al tratamiento EVW tipo 1 	<i>Ningún tratamiento</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia B leve
<i>Desmopresina o terapia de reemplazo</i> <ul style="list-style-type: none"> • EVW tipo 2 	<i>Desmopresina o terapia de reemplazo</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia A leve • EVW tipo 1 • Trastornos plaquetarios 	<i>Ningún tratamiento o desmopresina</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia A leve • EVW tipo 1 • Trastornos plaquetarios

* incluyendo infiltración del tronco nervioso

Ramström y Blombäck demostraron que las necesidades de concentrado de factor y los días de hospitalización podían reducirse si se incluían AT y antibióticos en el régimen [82].

Berry *et al* demostraron por primera vez el efecto benéfico de la aplicación local de AEAC como enjuague bucal [83]. Sindet-Pedersen abogaba por la incorporación de enjuagues bucales de AT porque, luego de su administración sistémica, el AT no era detectable en la saliva de voluntarios sanos que habían recibido una dosis única de 1g por vía oral [84]. La concentración plasmática máxima se alcanzó después de aproximadamente 120 minutos. Por otro lado, después de enjuagarse la boca durante dos minutos con una solución acuosa de 10 ml al 5 por ciento, se obtenía una concentración elevada en la saliva, mientras que el AT no era detectable en el plasma. Una concentración terapéutica de AT permaneció en la saliva durante más de dos horas. Los pacientes con hemofilia leve y concentraciones de factor de por lo menos 1 por ciento que recibieron AT de manera sistémica y local (10 ml de solución al 5 por ciento durante dos minutos cuatro veces al día) para una cirugía dental no presentaron complicaciones hemorrágicas a pesar de que no recibieron terapia de reemplazo de factor [85].

Waly demostró que niños con hemofilia que recibieron productos de reemplazo de factor antes de una extracción dental, además de un enjuague de AT como complemento de la terapia sistémica, presentaron menos hemorragias post-extracción que niños que no recibieron AT como tratamiento local [86]. En su análisis retrospectivo de 63 pacientes con EVW sometidos a extracción dental o cirugía periodontal, Federici *et al* informaron que con una

combinación de AT sistémico, enjuague bucal e irrigación durante la cirugía, así como goma de fibrina en cirugías más amplias, la necesidad de concentrado de FVW podía reducirse considerablemente [78]. Con base en sus experiencias positivas con pacientes con hemofilia, Zanon *et al* propusieron un protocolo para extracción dental con 20 mg de AT por kg de PC y una infusión única de factor VIII ó IX para lograr una concentración máxima cercana al 30 por ciento de la concentración normal de factor VIII ó IX antes de la extracción [87]. Se administraron oralmente 20 mg de AT por kg de PC, ocho y 16 horas después, y luego tres veces al día durante los siguientes siete días. Además, después de la intervención se colocó en el lugar de la extracción una gasa saturada con AT durante 30 a 60 minutos. En el protocolo usado por Piot *et al* (Figura 2) se administró concentrado de factor para lograr una concentración del 50 por ciento de los niveles normales antes de la extracción y 24 horas después de la misma (también después de 12 horas en casos de hemofilia A grave y EVW), junto con AT sistémico (20 mg por kg de PC, por vía oral, cada ocho a 10 horas, durante 10 días) y local como enjuague bucal. Las medidas hemostáticas locales fueron la aplicación de una capa de colágeno en las cavidades dentales, suturación y goma de fibrina [88].

En resumen, se han documentado diversos regímenes de tratamiento para pacientes con hemofilia y EVW sometidos a cirugía y extracciones dentales, pero es evidente que el AT siempre es sumamente indicado [89]. Tradicionalmente, las directrices internacionales han abogado por el uso de terapia de reemplazo de factor de coagulación para todas las intervenciones quirúrgicas y el bloqueo del nervio alveolar inferior. [72, 90]. No

obstante, en regiones en las que los productos de factor no están disponibles o no son asequibles, los pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios podrían verse impedidos de recibir atención odontológica. Es por eso que se han usado otros modelos de tratamiento. Rakocz *et al* encontraron que la goma de fibrina más enjuagues de “chasquear y tragar” de AT, sin terapia de reemplazo de factor preventiva, eran seguros y rentables para extracciones dentales en pacientes con trastornos de la coagulación [91]. La goma de fibrina que usaban contenía aprotinina, pero actualmente hay disponibles en el mercado productos que contienen AT así como componentes de coagulación humanos inactivados viralmente, con los cuales puede evitarse la posibilidad de reacciones adversas.

Hewson *et al* sugirieron un método basado en directrices para pacientes que reciben anticoagulantes orales y se encuentran dentro del rango terapéutico del tiempo de protrombina [92]. Los autores describen un protocolo en el que, mediante el empleo de rigurosas medidas locales, se requiere una cantidad mínima de factor de reemplazo para lograr la hemostasia. Las extracciones debería realizarlas un cirujano oral con experiencia, de la manera menos traumática posible, con el retiro lento y cuidadoso de la pieza. Los alveolos se rellenaron cuidadosamente con AT al 5 por ciento y una capa de colágeno hemostático como la de marca Surgicel™, y por último se cerraron estrechamente con suturas absorbibles como las de marca Monocryl™. En los casos en los que se requería anestesia del nervio alveolar inferior se utilizó una aguja calibre 27 y una jeringa de autoaspiración. Después de la cirugía se recetó un enjuague bucal suave, con 5 por ciento de AT, tres veces al día durante siete días, o se instruyó a los pacientes para que utilizaran gasa a fin de aplicar presión sobre el alveolo en caso de hemorragia moderada. Este protocolo se aplicó consecutivamente a 50 pacientes con diversos grados de hemofilia y EVW para un total de 113 extracciones dentales. No se administró terapia de reemplazo antes, durante o después de la operación. Los pacientes que recibían cobertura profiláctica periódica con concentrado de factor continuaron con la misma cobertura, aunque el horario de autoadministración previo al procedimiento no fue constante. Tres de los nueve pacientes con hemofilia A grave se mantuvieron con una dosis profiláctica periódica de 13-19 UI por kg de PC, tres veces a la semana. Cuatro de los 50 pacientes, dos de ellos con hemofilia A grave, uno con hemofilia A

moderada (3 por ciento) y otro con hemofilia B moderada (2 por ciento), presentaron hemorragias graves entre el primero y el quinto día y recibieron tratamiento con concentrados de factor; en uno de los casos también fue necesario reparar el alveolo. En conjunto pasaron ocho días en el hospital debido a sus hemorragias. Al octavo día, 41 pacientes no presentaban hemorragia; seis tenían hemorragias leves (algo de sangre en la saliva), tres tenían hemorragias moderadas (ejercer presión sobre el alveolo fue eficaz), y ninguno tenía hemorragias graves. Después de este estudio, el protocolo anterior, que incluía terapia de reemplazo preoperativa, fue modificado en el hospital de los autores, lo cual generó una importante reducción en la cantidad de concentrado de factor usado en cirugías orales.

Como lo señaló Schulman, se desconoce qué concentración mínima de factor proporciona un efecto hemostático suficiente en diversos tipos de intervenciones [93]. Dados sus procedimientos estandarizados, el campo de la cirugía oral es adecuado para realizar estudios prospectivos.

Debería agregarse que en un estudio controlado con placebo, Lee *et al* demostraron que, en pacientes con hemofilia, el enjuague bucal de AT por sí solo era tan eficaz para controlar la hemorragia gingival luego de una limpieza de sarro como usar terapia de reemplazo de factor antes del procedimiento [94].

Cirugía menor

Un ejemplo de cirugía menor en el que el AT es útil es la circuncisión. Esta es una de las más antiguas y más comunes intervenciones realizadas en el mundo [95]. La circuncisión es un procedimiento muy importante para convertirse en miembro de la sociedad y constituye una obligación social para varones musulmanes y judíos. En pacientes con hemofilia, esta cirugía menor pone en peligro la vida, pero puede realizarse de manera exitosa aún en casos de hemofilia grave mediante el uso de concentrados de factor de coagulación. El protocolo Izmir, que incluye cinco dosis de concentrados de factor durante 48 horas, goma de fibrina y AT durante siete días, demostró ser una opción segura y económica [95]. El uso de un “bisturí diatérmico” puede ser una opción para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas [96]. Para obtener más información sobre esta intervención puede consultarse la monografía de la FMH, *Circuncisión en personas con hemofilia: Un panorama general*.

Cirugía mayor

Cirugía ortopédica

Estudios farmacocinéticos en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera (RTC) demostraron que una dosis de AT (10 mg por kg de PC) previa a la cirugía, y una dosis similar tres horas después mantuvieron las concentraciones plasmáticas de AT en niveles terapéuticos durante aproximadamente ocho horas [97]. Estudios prospectivos controlados randomizados en RTC demostraron que la pérdida total de sangre se redujo en cerca del 25 por ciento en los grupos que recibieron este régimen de TA, en comparación con los grupos que recibieron un placebo, sin un incremento en el riesgo de tromboembolismo [98, 99]. Un meta análisis de artroplastías totales de rodilla demostró que una dosis de AT (10-15 mg por kg de PC) previa a la deflación del torniquete, con o sin una dosis adicional el día de la cirugía, redujo la pérdida total de sangre en aproximadamente 50 por ciento y disminuyó considerablemente la necesidad de transfusiones sanguíneas [100].

Hasta donde abarcan los conocimientos de la autora, no se han realizado estudios controlados aleatorizados sobre el uso de inhibidores fibrinolíticos en casos de cirugía mayor en pacientes con trastornos de la coagulación. Lofqvist *et al* publicaron un estudio de casos retrospectivos de 11 pacientes con hemofilia (ocho con hemofilia grave, uno con hemofilia moderada y dos con hemofilia leve) sometidos a reemplazo de cadera [101]. (Un paciente fue excluido debido a que fue sometido a una artroplastia bilateral durante la misma operación.) Además de la administración de factor de reemplazo, los pacientes también recibieron AT por vía oral (15-20 mg por kg de PC) a intervalos de seis a ocho horas, durante siete días, con una primera dosis intravenosa de 10 mg por kg de PC administrada antes de la cirugía. El sangrado total se calculó en 740 ± 400 ml, casi exactamente igual al de los pacientes a quienes se administró AT en la prueba controlada aleatorizada para pacientes *sin* hemofilia sometidos a reemplazo total de cadera, en el mismo departamento y durante el mismo periodo de tiempo [98].

Durante una cirugía mayor, a los pacientes con trastornos de la coagulación a menudo se les administra una infusión continua de concentrados de factor. Aunque científicamente débiles, hay pruebas de que con la infusión continua se requiere una menor cantidad de concentrado de factor, en comparación con inyecciones

rápidas intermitentes [93]. Es importante utilizar agentes antifibrinolíticos simultáneamente. Por ende, en dos series consecutivas de pacientes con hemofilia B que recibieron tratamiento con infusión continua del mismo concentrado de factor usando esencialmente el mismo protocolo para cirugía —el primero con AT y el segundo sin él— la media de pérdida de sangre fue de 379 y 625 ml respectivamente [93, 102]. En estudio de 27 pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla y/o reemplazo total de cadera, Schulman *et al* [103] enfatizaron la posibilidad de reducir la cantidad de concentrados de factor si se utilizaban infusiones continuas en combinación con agentes hemostáticos y antifibrinolíticos locales, lo cual podía hacerse sin complicaciones hemorrágicas graves.

Cirugía del tracto urinario

Dado que la orina contiene un activador de la fibrinólisis (uPA), que la glándula prostática tiene una elevada actividad fibrinolítica [104], y que la próstata tiene gran irrigación sanguínea, la prostatectomía está relacionada con un importante riesgo de pérdida de sangre aun en pacientes con hemostasia normal. Únicamente existen unos cuantos estudios controlados randomizados sobre AT y prostatectomía, uno de ellos de Rannikko *et al* [105]. El día de la operación y el primer día posterior a la operación, los pacientes sometidos a cirugía de próstata endoscópica por enfermedad benigna y que formaban parte del grupo de tratamiento recibieron 2 g de AT por vía oral, tres veces al día. El AT redujo considerablemente la hemorragia intraoperatoria, pero no disminuyó las tasas de transfusiones sanguíneas postoperatorias, en comparación con el grupo al que se administró un placebo. En un estudio doble ciego controlado con placebo, 200 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica recibieron al azar una baja dosis de AT de 0.5 g antes de la cirugía, seguida de 0.25 g por hora en infusión continua durante la cirugía. La pérdida de sangre intraoperatoria y la tasa de transfusiones fueron considerablemente menores en el grupo al que se administró AT, en comparación con el grupo que recibió un placebo. A los seis meses de seguimiento se habían presentado cinco episodios tromboembólicos en el grupo de control y dos en el grupo que recibió AT [106].

La cirugía urológica, como la prostatectomía, se hace cada vez más necesaria dada la edad más avanzada que

alcanzan los pacientes con trastornos de la coagulación. Únicamente existen unas cuantas publicaciones sobre este tema [107-109], pero los estudios arriba mencionados en pacientes con hemostasia normal apuntan a que el AT es un valioso medicamento complementario para el manejo de cirugías del tracto urinario inferior en pacientes con diversos trastornos de la coagulación.

Pacientes con inhibidores

La cirugía y las hemorragias en pacientes con trastornos de la coagulación complicados por inhibidores contra un factor de coagulación constituyen un desafío para el tratamiento. Los agentes de desvío CCPA y rFVIIa pueden estar relacionados con episodios tromboembólicos, aunque en raras ocasiones, particularmente cuando se administran para las indicaciones aprobadas, las cuales incluyen hemofilia congénita con inhibidores y hemofilia adquirida [110]. El tratamiento concomitante con AT/AEAC y FEIBA™ generalmente está contraindicado pero puede usarse en circunstancias muy particulares [111]. En contraste, el AT se usa con frecuencia como complemento del rFVIIa. Sin embargo, se ha informado de trombosis cerebrovascular e infarto al miocardio principalmente en pacientes con hemofilia adquirida [110, 112]. Por lo tanto, debiera actuarse con precaución respecto a complementar el rFVIIa con AT en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular.

Conclusión

El tratamiento con inhibidores fibrinolíticos sintéticos como el AT es seguro y eficaz, como se ha demostrado en un gran número de estudios clínicos controlados en pacientes sin trastornos hemorrágicos primarios. Son pocos los estudios de control con AT en pacientes con trastornos hemorrágicos primarios debido a la rareza y heterogeneidad de tales enfermedades, pero existen pruebas firmes de que los coágulos porosos fácilmente degradables observados en estos pacientes se estabilizan considerablemente con el AT. Por lo tanto, hay pruebas de que la administración de AT reducirá la hemorragia, mejorará la hemostasia y disminuirá la necesidad de transfusiones sanguíneas y concentrados de factor derivados de plasma. El AT puede usarse solo o como complemento de otras terapias hemostáticas, por vía sistémica o tópica, en trastornos de la coagulación leves para hemorragias menores, traumatismos o cirugías. El AT y el AEAC pueden usarse en cualquier tipo de hemorragias, de las cuales se ofrecen algunos ejemplos en esta monografía. Cabe señalar que los inhibidores fibrinolíticos están contraindicados en presencia de trombosis. Además, no deberían usarse en hemorragias originadas en el tracto urinario superior debido al riesgo de formación de coágulos y obstrucción de uréteres. En casos de insuficiencia renal debe reducirse la dosis. La semivida del AT es corta, pero pronto habrá fórmulas de liberación prolongada. 

Referencias

1. Wiman B, Wallén P. The specific interaction between plasminogen and fibrin. A physiological role of the lysine-binding site in plasminogen. *Thromb Res* 1977; 10(2):213-22.
2. Thorsen S, Glas-Greenwilt P, Astrup T. Differences in the binding to fibrin of urokinase and tissue plasminogen activator. *Thromb Diath Haemorrh* 1972; 28(1):65-74.
3. Wallén P, Bergsdorf N, Ranby M. Purification and identification of two structural variants of porcine tissue plasminogen activator by affinity adsorption on fibrin. *Biochim Biophys Acta* 1982; 719(2):318-28.
4. Kruithof EK. Plasminogen activator inhibitors – a review. *Enzyme* 1988; 40(2-3):113-21.
5. Wiman B, Collen D. Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature* 1978; 272(5653):549-50.
6. Blombäck B, Carlsson K, Fatah K, Hessel B, Procyk R. Fibrin in human plasma: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation. *Thromb Res* 1994; 75(5):521-38.
7. Brummel-Ziedins KE, Branda RF, Butenas S, Mann K. Discordant fibrin formation in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009; 7(5):825-32.
8. Hvas AM, Sørensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12):2408-14.
9. Nilsson IM. *Haemorrhagic and thrombotic disease*. London: John Wiley & Sons, Ltd, 1974.
10. Andersson L, Nilsson IM, Nihlen JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical

- studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol* 1965; 2(3):230-47.
11. Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 146(2):642-58.
 12. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29(3):236-61.
 13. Eriksson O, Kjellman H, Schannong M. The biological availability of Cyklokapron tablets compared with Cyklokapron solution administered orally. Data on file, Kabi AB, Stockholm, Sweden.
 14. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20(1):65-72.
 15. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand* 1976; 47(5):486-8.
 16. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49(3):241-2.
 17. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(5):401-6.
 18. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999 57(6):1005-32.
 19. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; 70(2):238-40.
 20. Rybo G. Tranexamic acid therapy – effective treatment in heavy menstrual bleeding. Clinical update on safety. *Therapeutic Advances* 1991; 1:1-8.
 21. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O’Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD001886.
 22. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e3054.
 23. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, Coats T, Hunt BJ et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomized controlled trial. *BMJ* 2012; 345:e5839.
 24. Ross J, Salman RA. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Curr Drug Saf* 2012; 7(1):44-54.
 25. Moore KA, Morin I, Marengo T, Lavigne JR, Morelli G. Pharmacokinetic studies in women of 2 novel oral formulations of tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *Am J Ther* 2012; 19(3):190-8.
 26. Freeman E, Lukes A, Vandrie D, Mabey RG, Gersten J, Adomako TL. A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(4):319.e1-319.e7.
 27. Lukes AS, Freeman EW, Van Drie D, Baker J, Adomako TL. Safety of tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding: an open-label extension study. *Women’s Health* 2011; 7(5):591-8.
 28. Hillman J, Fredriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurgery* 2002; 97(4):771-8.
 29. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fries S, MacAdams C, Murkin JM et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358:2319-31.
 30. Kempaiah P, Danielson LA, Barry ; Kiesel W. Comparative effects of aprotinin and human recombinant R24K KD1 on temporal renal function in Long-Evans rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331(3):940-5.
 31. Bajaj MS, Ogueli GI, Kumar Y, Vadivel K, Lawson G, Shanker S et al. Engineering kunitz domain 1 (KD1) of human tissue factor pathway inhibitor-2 to selectively inhibit fibrinolysis: properties of KD1-L17R variant. *J Biol Chem* 2011; 286(6):4329-40.
 32. Sun Z, Lu W, Jiang A, Chen J, Tang F, Liu JN. Expression, purification and characterization of aprotinin and a human analogue of aprotinin. *Protein Expr Purif* 2009; 65(2):238-43.
 33. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16:244-8.
 34. Higham JM, O’Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(8):734-9.
 35. Rybo G. Clinical and experimental studies on menstrual blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45:Suppl 7:1-23.
 36. Gleeson N, Devitt M, Sheppard BL, Bonnar J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(8):768-71.
 37. Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia with an antifibrinolytic agent, tranexamic acid (AMCA). A double blind investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967; 46:572.
 38. Vermeylen J, Verhaegen-Declercq ML, Verstraete M, Fierens F. A double blind study of the effect of tranexamic acid in essential menorrhagia. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 20(3):583-7.

39. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J* 1970; 4:214-6.
40. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3):879-83.
41. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(3):274-7.
42. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996; 313(7073):579-82.
43. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht GR, Edlund M et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled study. *Obstet & Gynecol* 2010; 116(4):865-75.
44. Winikoff R, Amesse C, James A, Lee C, Pollard D. The role of haemophilia treatment centres in providing services to women with bleeding disorders. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4):196-204.
45. Kujovich JL. von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2005; 79(3):220-8.
46. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia* 2003; 9(3):292-7.
47. Demers C, Derzko C, David M, Douglas J; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27(7):707-32.
48. Kadir RA, James AH. Reproductive health in women with bleeding disorders. World Federation of Hemophilia 2009 TOH-48.
49. Kouides PA. Evaluation of abnormal bleeding in women. *Curr Hematol Rep* 2002; 1(1):11-18.
50. Edlund M, Blombäck M, Fried G. Desmopressin in the treatment of menorrhagia in women with no common coagulation deficiency but a prolonged bleeding time. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2002; 13(3):225-31.
51. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, Stein SF, Heit JA, Lukes AS et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009; 145(2):212-20.
52. Ong YL, Hull DR, Mayne EE. Case report: Menorrhagia in von Willebrand disease successfully treated with single daily dose tranexamic acid. *Haemophilia* 1998; 4:63-5.
53. Onundarson PT. Treatment of menorrhagia in von Willebrand's disease. *Haemophilia* 1999; 5(1):76.
54. Mohri H. High dose of tranexamic acid for treatment of severe menorrhagia in patients with von Willebrand disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14(3):255-7.
55. Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2000; 111(4):1236-9.
56. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(3):314-21.
57. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(4):503-16.
58. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011; 15(2):R117.
59. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E et al. The WOMAN trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomized, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; 11:40.
60. Rybo G, Westerberg H. The effect of tranexamic acid (AMCA) on postoperative bleeding in conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1972; 51(4):347-50.
61. Landin LE, Weiner E. Late-bleeding after conization: the effect of tranexamic acid (Cyklokapron®). *Opusc Med* 1975; 20:280-4.
62. Cox HT, Poller L, Thomson JM. Evidence for the release of gastric fibrinolytic activity into peripheral blood. *Gut* 1969; 10(5):404-7.
63. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD006640.
64. Ramsay DM, Buist TA, Macleod DA, Heading RC. Persistent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the gut in von Willebrand's disease. *Lancet* 1976; 2(7980):275-8.
65. Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost* 1994; 71(4):527-8.
66. Petruson B. Epistaxis. A clinical study with special reference to fibrinolysis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1974; 317:1-73.

67. Sandoval C, Dong S, Visintainer P, Ozkaynak MF, Jayabose S. Clinical and laboratory features of 178 children with recurrent epistaxis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(1):47-9.
68. Kiley V, Stuart JJ, Johnson CA. Coagulation studies in children with isolated recurrent epistaxis. *J Pediatr* 1982; 100(4):579-81.
69. Katsanis E, Luke KH, Hsu E, Li M, Lillicap D. Prevalence and significance of mild bleeding disorders in children with recurrent epistaxis. *J Pediatr* 1988; 113(1 Pt 1):73-6.
70. Jash DK. Epistaxis – topical use of epsilon-aminocaproic acid in its management. *J Laryngol Otol* 1973; 87(9):895-8.
71. Tibbelin A, Aust R, Bende M, Holgersson M, Petruson B, Rundcrantz H et al. Effects of local tranexamic acid gel in the treatment of epistaxis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995; 57(4):207-9.
72. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, Brown SA, Cumming AM, Dolan GC et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10(3):218-31.
73. Jiménez-Yuste V, Prim MP, De Diego JI, Villar A, Quintana M, Rabanal I et al. Otorhinologic surgery in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:1365-68.
74. Björlin G. Local fibrinolysis in the oral cavity. *Scand J Haematol* 1984; 33 Suppl 40:411-6.
75. Bjorlin G, Nilsson IM. Tooth extractions in hemophiliacs after administration of a single dose of factor VIII or factor IX concentrate supplemented with AMCA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973; 36(4):482.
76. Vinckier F, Vermeylen J. Dental extractions in hemophilia: reflections on 10 years' experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59(1):6-9.
77. Ramstrom G, Blomback M, Egberg N, Johansson H, Ljungberg B, Schulman S. Oral surgery in patients with hereditary bleeding disorders. A survey of treatment in the Stockholm area (1974-1985). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18(6):320-2.
78. Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia* 2000; 6(2):71-7.
79. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, Lejeune S, Hourdin-Eude S, Quero J et al. Management options for dental extractions in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(3):70-5.
80. Morimoto Y, Yoshioka A, Sugimoto M, Imai Y, Kirita T. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. *Oral Dis* 2005; 11(4):243-8.
81. Forbes CD, Barr RD, Reid G, Thomson C, Prentice CR, McNical GP et al. Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmans disease. *Br Med J* 1972; 2(809):311-3.
82. Ramstrom G, Blomback M. Tooth extractions in hemophilia. *Int J Oral Surg* 1975; 4(1):1-17.
83. Berry PR, Coster AB, Berry EW. Local use of epsilon-aminocaproic acid in dental surgery. *Thromb Haemost* 1977; 38:373.
84. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27(12):1005-8.
85. Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of lokal antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44(9):703-7.
86. Waly NG. Local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophilic children undergoing dental extractions. *Egypt Dent J* 1995; 41(1):961-8.
87. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results. *Haemophilia* 2000; 6(5):533-6.
88. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J. Management of dental extraction in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93(3):247-50.
89. Cohen AJ, Kessler CM, Ewenstein BM; Hemophilia Research Society of North America. Management of von Willebrand disease: a survey on current clinical practice from the haemophilia centres of North America. *Haemophilia* 2001; 7(3):235-41.
90. Stubbs M, Lloyd J. A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B. *Aust Dent J* 2001; 46(1):37-40.
91. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(3):280-2.
92. Hewson J, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011; 17(1):e185-8.
93. Schulman S. Continuous infusion. *Haemophilia* 2003; 9(4):36875.
94. Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J* 2005; 198(1):33-8.
95. Yilmaz D, Akin M, Ay Y, Balkan C, Çelik A, Ergün O et al. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol. *Haemophilia* 2010; 16(6):888-91.

96. Karaman MI, Zulfikar B, Caskurlu T, Ergenekon E. Circumcision in hemophilia: a cost-effective method using a novel device. *J Pediatr Surg* 2004; 39(10):1562-64.
97. Benoni G, Björkman S, Fredin H. Application of pharmacokinetic data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. *Clin Drug Invest* 1995; 10(5):280-7.
98. Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand* 2001; 72(5):442-8.
99. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop* 2005; 76(3):314-9.
100. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogenic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005; 45(8):1302-7.
101. Lofqvist T, Sanzen L, Petersson C, Nilsson IM. Total hip replacement in patients with hemophilia. 13 hips in 11 patients followed for 1-16 years. *Acta Orthop Scand* 1996; 67(4):321-4.
102. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia* 1999; 5(2):96-100.
103. Schulman S, Loogna J, Wallensten R. Minimizing factor requirements for surgery without increased risk. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl. 4):35-40.
104. Andersson L. Studies on fibrinolysis in urinary tract disease and its treatment with epsilon-amino-caproic acid. *Acta Chir Scand* 1962; Suppl.301:1-29
105. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology* 2004; 64(5):955-8.
106. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2011; 343:d5701.
107. Goldsmith JC, Unger HA, Fried FA. Successful prostatectomy in patients with inherited abnormalities of the factor VIII molecule. *J Urol* 1980; 124(4):570-3.
108. Kirby K, Mesrobian HG, Fried F. Prostatectomy in patients with bleeding disorders. *J Urol* 1988; 140(1):87-90.
109. Lavery HJ, Senaratne P, Gainsburg DM, Samadi DB. Robotic Prostatectomy in a patient with hemophilia. *J Soc Laparoendos* 2010; 14:439-41.
110. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004; 2(10):1700-8.
111. Ghosh K, Shetty S, Jijina F, Monhanty D. Role of epsilon amino caproic acid in the management of haemophilic patients with inhibitors. *Hemophilia* 2004; 10(1):58-62.
112. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: a review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2(10):899-909.

