

INHIBIDORES FIBRINOLÍTICOS EN EL CONTROL DE TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Lilian Tengborn

Centre for Thrombosis and Haemostasis
Malmö University Hospital
Malmö, Suecia

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2007

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 Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.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 Comité Ejecutivo o de su personal.

Monografías de la serie Tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie
Dr. Sam Schulman

Índice

Introducción	1
El sistema fibrinolítico	1
Activación del sistema fibrinolítico	1
Inhibidores en el sistema fibrinolítico	1
Inhibidores fibrinolíticos farmacéuticos	2
Aprotinina	2
Ácido epsilon-aminocaproico y ácido tranexámico	3
Uso clínico	4
Ginecología	4
Hemorragias en el tracto gastrointestinal	5
Hemorragias en nariz y boca	6
Cirugía dental	6
Cirugía mayor	8
El AT como complemento del FVIIa recombinante	9
Conclusión	10
Abreviaturas	10
Referencias	11

Inhibidores fibrinolíticos en el control de trastornos de la coagulación

Lilian Tengborn

Introducción

Cuando los tejidos se dañan, los vasos sanguíneos pueden romperse y desencadenar de inmediato 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 caso de cirugías y traumatismos a fin de 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 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 un aumento de la actividad fibrinolítica en plasma, mucosas y ciertos tejidos, así como en estudios aleatorios controlados que demuestran un efecto positivo de los inhibidores fibrinolíticos. 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 actualmente se utilizan las mismas sustancias. Éstas incluyen la aprotinina de producción natural; el derivado sintético del aminoácido lisina, el ácido epsilon-aminocaproico (AEAC); y el más potente ácido tranexámico (AT ó AAMC). Esta monografía se centra en el AT, que es más potente que el AEAC. (De aquí en adelante se usará la abreviatura AT para el ácido tranexámico,

aunque en la literatura algunas veces se usan también las siglas AAMC.) La aprotinina se aborda sólo de manera breve, ya que no se utiliza principalmente en pacientes con trastornos de la coagulación; por lo menos no de manera sistemática.

El sistema fibrinolítico

Activación del sistema fibrinolítico

La reacción clave es la activación de la proenzima plasminógeno a la serin-proteasa plasmina. El plasminógeno se une — a través de sus lugares de fijación a la lisina (LBS o lysine-binding sites) en las llamadas estructuras kringles (anillos) — a lisinas específicas de las moléculas de fibrina [1]. El activador fisiológico más importante del plasminógeno es el activador tisular del plasminógeno (tPA), 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 en 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). La uroquinasa (uPA) es otro activador del plasminógeno, presente en altas concentraciones en la orina.

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 últimos dos posiblemente tengan una importancia menor para 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.

Inhibidores fibrinolíticos farmacéuticos

Los derivados de la lisina, AEAC y AT se unen a los LBS (Figura 1) de manera reversible, disminuyendo por ende la afinidad del plasminógeno para unirse a la fibrina. Esto reduce la activación del plasminógeno a plasmina. Por lo tanto, los derivados de la lisina interfieren con la unión a los LBS. La aprotinina, por su parte, inactiva a la plasmina libre. Tanto la aprotinina como los análogos de la lisina reducen la fibrinólisis aunque usan mecanismos diferentes.

Aprotinina

La aprotinina es un inhibidor de la serin-proteasa de producción natural, extraído del tejido pulmonar bovino. Es un polipéptido formado por 58 aminoácidos, con un peso molecular de aproximadamente 6,500 daltons (Da). El fármaco se une directamente a la plasmina así como a otras serin-proteasas. Su vida media es de cinco a diez horas y se excreta en la orina.

Efectos secundarios: La aprotinina tiene pocos efectos secundarios, aunque ocasionalmente puede provocar reacciones alérgicas/anafilácticas [6]. Se ha informado de reacciones anafilácticas en el 5% de las veces si el tratamiento se repite dentro de un lapso de seis meses.

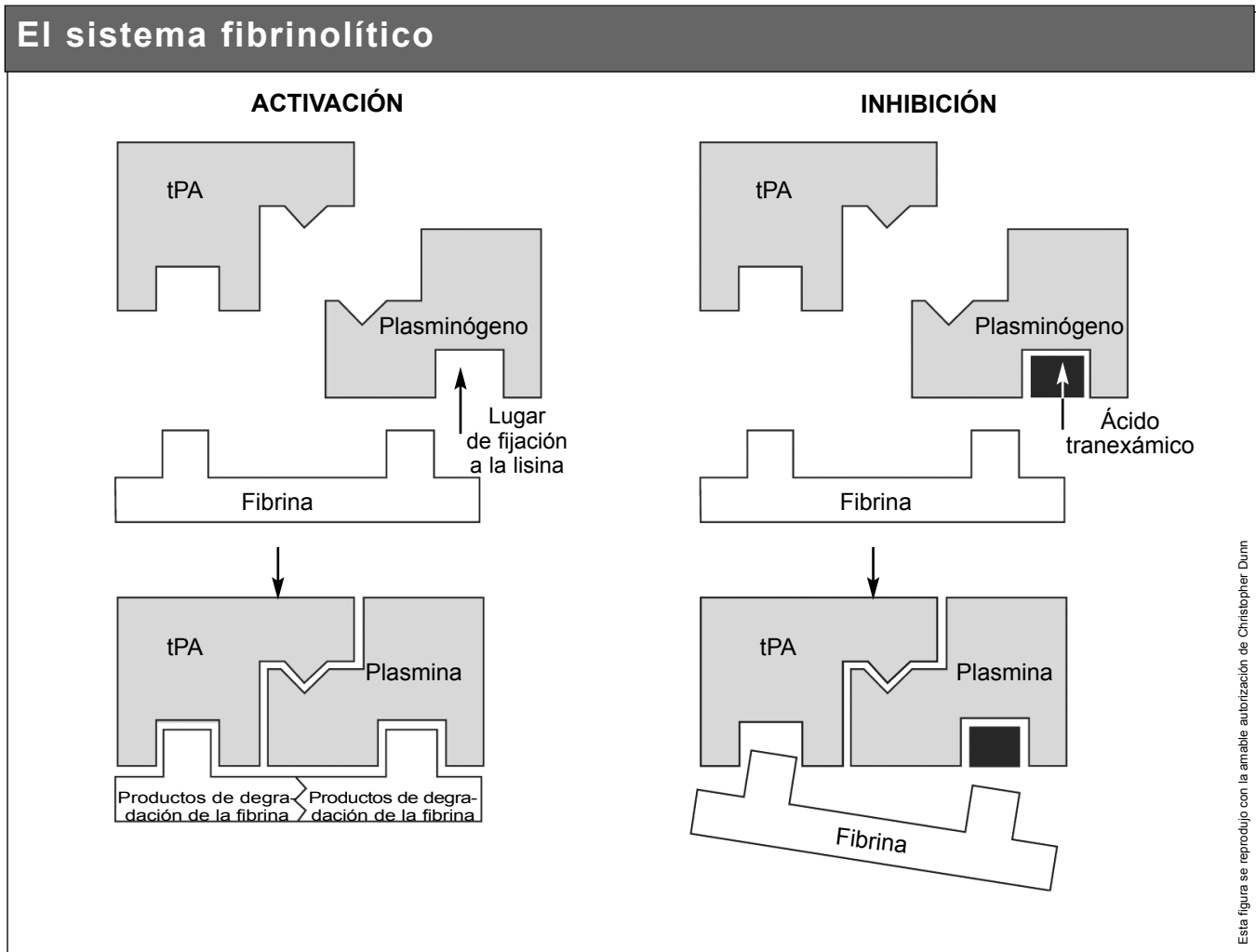


Figura 1. A la izquierda, la unión del plasminógeno a la fibrina ocurre en un lugar de fijación a la lisina. El plasminógeno es transformado en plasmina en presencia del activador tisular plasminógeno (tPA). A la derecha, el AT forma un complejo reversible con el plasminógeno. A pesar de que el plasminógeno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

Uso clínico: La vía de administración se limita a inyecciones intravenosas, ya que el fármaco se destruye si es administrado por vía oral. Actualmente se usa principalmente en cirugía cardíaca extensa y trasplante de hígado y, por lo tanto, no se abordará más en esta monografía. No obstante, cabe mencionar que la aprotinina se usa en gomas de fibrina.

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 inhibidor 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 y también resultó ser mejor tolerado que el AEAC [7].

El AEAC es un aminoácido sintético 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 vida media de eliminación terminal de aproximadamente dos horas.

El AT es un aminoácido sintético con un peso molecular de 157 Da. Estudios farmacocinéticos en personas sanas han demostrado que después de la administración intravenosa de 10 mg por kilo de peso corporal (PC), la concentración plasmática más elevada se alcanzó dentro de la hora siguiente a la inyección [8, 9]. Después de la primera hora, 30% de la dosis administrada se excretó en la orina, y después de 24 horas se excretó el 90%. Después de dosis orales de 10 a 15 mg por kilo de PC, la concentración plasmática máxima se alcanzó dentro de las tres horas siguientes a la inyección [10]. Los alimentos no influyen en la absorción gastrointestinal [11]. Se ha informado que la vida media biológica es de 80 minutos [6]. El AT se acumula en los tejidos [9]. Traspasa la placenta hacia el feto [12] y está presente en la leche materna, pero en concentraciones 100 veces menores que en el suero [10]. Además, el AT se difunde rápidamente en el fluido articular y en la membrana sinovial [13]. En estudios toxicológicos no se revelaron efectos teratogénicos [7].

Administración y dosis: Una infusión de AEAC de 4-5 g (16-20 ml) en 250 ml se administra 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%) durante la primera hora, seguidos de 1g por hora hasta que el cuadro hemorrágico haya sido controlado. Estas dosis se recomiendan para adultos.

El AT puede administrarse por vía intravenosa, oral o tópica. La dosis intravenosa por lo general 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 se administra inmediatamente antes de empezar. Sin embargo, si la primera dosis se administra por vía oral, debe suministrarse dos horas antes de la intervención. Si el AT se administra de manera tópica como enjuague bucal, se usa una solución acuosa de 10 ml al 5%, equivalente a 0.5 g si se traga. El AT también es 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. En caso de hematuria macroscópica de origen renal no debe administrarse AT debido al riesgo de retención de coágulos en uréteres y vejiga.

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 por lo general también es bien tolerado. 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% en quienes recibieron 1g de AT cuatro veces al día, durante cuatro días [14]. 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, trombosis arterial, oclusión de injerto coronario) durante el tratamiento con AT, así como casos de falla renal aguda [15]. Sin embargo, no es evidente que el AT haya sido el agente causante.

En Japón y en la mayor parte de la Unión Europea se recomienda precaución y supervisión al administrar AT a pacientes con historial de tromboembolismos. En el Reino Unido, el AT está contraindicado en estos pacientes [16]. Sin embargo, el trastorno trombótico es multifactorial y podría ocurrir en pacientes a los que no se administra AT. Además, varios estudios aleatorios en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con injerto de derivación coronaria, así como estudios en pacientes sometidos a artroplastía total de rodilla y cadera no han demostrado una incidencia excesiva de episodios trombóticos en pacientes que recibían AT [15, 17]. No se detectó efecto trombogénico del AT en un análisis retrospectivo de informes de casos de 256 mujeres embarazadas con trastornos de la coagulación, 168 de las cuales fueron sometidas a una cesárea [18]. Desde principios de los años setenta, el AT se ha usado ampliamente en Suecia como tratamiento básico para la menorragia. En 238,000 años-pacientes de tratamiento, no se ha informado de un incremento en la incidencia de episodios tromboembólicos [19]. Como se mencionó anteriormente, el AT se utiliza ampliamente tanto en Europa como en Canadá, aunque actualmente las tabletas no están autorizadas en Estados Unidos donde el AT sólo está disponible como inyecciones intravenosas.

Contraindicaciones: El AEAC y el AT están contraindicados en pacientes con hemorragia renal y los que reciben tratamiento con el complejo coagulante anti-inhibidor FEIBA. También están contraindicadas las inyecciones repetidas de AEAC o AT para el tratamiento de hemorragias durante la fase aguda de la coagulación intravascular diseminada.

Uso clínico

Ginecología

Menorragia: El sangrado menstrual excesivo 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 [20]. En estudios posteriores, este método ha sido reemplazado por el más sencillo cuadro gráfico de evaluación de hemorragias [21].

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 en su endometrio que las mujeres que presentan una pérdida normal de sangre [22]. Varios estudios clínicos controlados han demostrado que el AT administrado durante la menstruación reduce la pérdida de sangre de 34 a 59%, en comparación con un placebo o con grupos de control [23-28].

El sangrado menstrual intenso a partir de la menarquia es un síntoma sumamente común en mujeres con trastornos de la coagulación como EvW, disfunción plaquetaria, deficiencias de factores VII, X y XI, y en portadoras de hemofilia A ó B, de acuerdo con Winikoff et al. [29]. Los informes de prevalencia de EvW en mujeres con menorragia actualmente la sitúan entre el 5 y el 20% [30]. La menorragia es una de las manifestaciones más comunes de la EvW, reportada por entre el 60 y el 95% de las mujeres que padecen este trastorno de la coagulación [30]. Como es de esperarse, los sangrados menstruales intensos tienen 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 [31].

En el caso de pacientes con EvW y menorragia no hay estudios que comparen la eficacia y seguridad relativas de las terapias médicas disponibles. No obstante, Demers et al. elaboraron un documento de consenso sobre el control de trastornos hemorrágicos hereditarios, particularmente la EvW, para la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá [32]. La base del documento fue una búsqueda en Medline de literatura en inglés sobre el tema publicada entre 1975 y 2003, así como recomendaciones de otras pautas. El estudio descubrió 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 de primera línea".

Entre las mujeres con sangrado menstrual anormal, de 20 a 30% presentan función plaquetaria deficiente y trastornos fibrinolíticos que podrían ser un factor adicional de menorragia, como lo sugiere un estudio de Kouides [33]. En todos estos casos, el AT parece ser un método adecuado para reducir la pérdida de sangre, en base a las publicaciones arriba citadas.

La dosis oral recomendada de AT es de aproximadamente 15 mg por kg de PC, cada seis a ocho horas, generalmente de 1 a 1.5 g tres veces al día a partir del inicio del sangrado y hasta que se detenga. En un número de pacientes con EvW, la dosis total de 3 ó 4 g se tomó en una sola dosis. Este régimen de dosis elevadas ha sido bien tolerado y es conveniente y eficaz para el control de la menorragia [34-36]. No se ha informado de efectos secundarios graves del AT, excepto por leves trastornos GI ocasionales. Se anima a las pacientes a aumentar o disminuir las dosis por sí mismas a fin de encontrar el régimen más adecuado para ellas.

AT para el tratamiento de la menorragia en mujeres con trastornos de la coagulación

AT por vía oral: De 15 a 20 mg por kg de PC, de tres a cuatro veces al día a partir del inicio del periodo menstrual y hasta su término. La dosis se incrementa si el efecto es insuficiente, o se reduce si los efectos secundarios GI fueran un inconveniente.

Embarazo: En muy pocos casos las mujeres con trastornos congénitos de la coagulación tienen problemas hemorrágicos durante embarazos normales, como resultado de su trastorno hemorrágico. Aún en mujeres con un trastorno hemorrágico grave como la EvW tipo 3, los embarazos por lo general transcurren sin problemas [37]. 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 [38]. Si bien no hay pruebas de teratogenicidad o de otros efectos secundarios, ya sea en el feto o en la madre [18], los expertos en deficiencia del inhibidor C1 recomiendan evitar el AT durante el embarazo en la medida de lo posible [39].

Parto: Las mujeres que padecen trastornos hemostáticos deberían recibir la atención adecuada en colaboración con centros de tratamiento de hemofilia. El tratamiento de parto vaginal o por cesárea debería adaptarse a la paciente en cuestión e incluir inhibidores fibrinolíticos. Si bien un incremento en la hemorragia posparto podría deberse a diversas causas, es evidente que hay elevada actividad fibrinolítica. Cuando la placenta se separa, se presenta una pérdida abrupta del inhibidor del activador del plasminógeno PAI-2, y el útero tiene una cantidad extremadamente alta

de activadores del plasminógeno. En pacientes con EvW, el factor von Willebrand (FvW) disminuye posparto en un número de semanas, del mismo modo que disminuyen los factores VIII y IX en portadoras de hemofilia A y B. Esto incrementa el riesgo de hemorragia posparto, de acuerdo con Kadir y Aledort [40]. En mujeres con EvW tipo 3 (el tipo grave) se observó un incremento en las hemorragias cuando las mujeres afectadas recibieron tratamiento con concentrado de factor durante menos de tres a cuatro días después del parto [37]. En estas mujeres, la terapia coadyuvante con AT podría ser útil. Muy pocas veces se presenta hemofilia adquirida posparto. En tales casos, el AT podría usarse como complemento para disminuir las hemorragias con una excepción importante: si la paciente recibe tratamiento con concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) tales como FEIBA, el AT a menudo se considera contraindicado debido al riesgo de que se presenten complicaciones tromboticas. En el peor de los casos debería utilizarse con extrema precaución [41].

La lactancia se considera segura ya que la concentración de AT es 100 veces menor en la leche materna que en el suero [10].

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 [42, 43]. De manera similar, los agentes antifibrinolíticos pueden ser importantes en intervenciones como legrados e histerectomías. Este es el fundamento para el tratamiento con AEAC/AT en pacientes con trastornos de la coagulación sometidas a cirugías ginecológicas.

Hemorragias en el tracto gastrointestinal

La elevada actividad localizada de las enzimas fibrinolíticas en el tracto gastrointestinal superior es la base del fundamento para el tratamiento antifibrinolítico de hemorragias GI, como lo demuestran Cox et al. [44]. El meta-análisis de seis estudios aleatorios, doble ciegos y controlados con placebo demostró que el AT estaba relacionado con una reducción del 20 al 30% en la tasa de hemorragias recurrentes, en comparación con la ausencia de tratamiento; una reducción del 30 al 40% en la necesidad de cirugía; y una reducción del 40% en la mortalidad [45].

La angiodisplasia del colon puede ser otra fuente de hemorragias. Hay informes de que hasta 6% de los pacientes con EvW padece este trastorno [46, 47], lo que puede indicar que la EvW desenmascara la anomalía de los vasos sanguíneos. Para el tratamiento de estos padecimientos — con o sin EvW — el AT podría ser un agente de apoyo.

AT para el tratamiento de hemorragias gastrointestinales del tracto superior en pacientes con trastornos de la coagulación

AT: 10 mg por kg de PC, de tres a seis veces diarias por vía intravenosa. En caso de gastritis erosiva, 10 mg por kg de PC, de tres a cuatro veces diarias, agregado al tubo nasogástrico, hasta que la hemorragia haya cesado.

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 [48]. 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 aleatorio doble ciego usando 1g de AT tres veces al día durante diez días demostró que la gravedad, la recurrencia de las hemorragias y el número de días de hospitalización se reducían considerablemente en caso de pacientes a los que se administraba AT.

Las hemorragias nasales son muy 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 tenían una coagulopatía diagnosticable [49]. Los estudios sugieren que del 5 al 10% de los niños que presentan hemorragias nasales recurrentes puede padecer EvW leve, no diagnosticada previamente [50, 51]. Hay dos estudios sobre agentes antifibrinolíticos aplicados de manera tópica para hemorragias nasales: uno sobre el AEAC [52] y otro sobre el AT [53]. El AT

aparentemente no tuvo mejor efecto que el placebo. Sin embargo, las pruebas parecen ser demasiado pequeñas para sacar conclusiones. También se ha estudiado la goma de fibrina con aprotinina [54].

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 (DDAVP) o concentrado de FvW, para el tratamiento de hemorragias nasales o en la cavidad oral [55]. 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, que 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 [56].

AT para el tratamiento de hemorragias nasales en pacientes con trastornos de la coagulación

Se prepara un tapón grande de algodón para colocar en el orificio nasal. Uno de los extremos se remoja en aceite o vaselina mezclado con una tableta molida de AT. El paciente debe sonarse la nariz antes de colocarle el tapón de algodón. El AT también puede administrarse por vía oral.

Cirugía dental

Desde principios de los años sesenta, Björlin empezó a estudiar la fibrinólisis en la cavidad oral [57]. Él consideraba a la fibrinólisis local en los alvéolos como la causa probable de una hemorragia después de una extracción dental. Hay 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 [58-63]. En algunas de las pruebas clínicas, 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 placebo [64]. 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. 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 [65].

Berry et al demostraron por primera vez el efecto benéfico de la aplicación local de AEAC como enjuague bucal [66]. 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 [67]. 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%, 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 niveles de factor de por lo menos 10 % que recibieron AT de manera sistémica y local (10 ml de solución al 5% durante dos minutos cuatro veces al día) para una cirugía dental no desarrollaron complicaciones hemorrágicas a pesar de que no recibieron terapia de reemplazo de factor [68].

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 los niños que no recibieron AT como tratamiento local [69]. 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 [61]. En base a sus experiencias con pacientes con hemofilia, Zanon et al. propusieron un protocolo para extracción dental con 20 mg de AT por kg de PC y una sola infusión de factor VIII ó IX para lograr una concentración máxima cercana al 30% de la concentración normal de factor VIII ó IX antes de la extracción [70]. 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. se administró concentrado de factor para lograr una concentración del 50% 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 severa y EvW), junto con AT sistémico y local como enjuague bucal [71]. Rakocz et al. observaron que la goma de fibrina "hecha en casa" con una elevada concentración de 10,000 unidades inhibitoras de calicreína (KIU por sus siglas en inglés) de aptotina por ml (en comparación con la goma disponible comercialmente, que generalmente tiene 1,000 KIU por ml) más enjuagues de "chasquear y tragar" de AT sin terapia preventiva de reemplazo de factor era segura y

Administración de AT en caso de cirugía dental o extracciones dentales en pacientes con trastornos de la coagulación

En caso de cirugía dental, se recomiendan anestésicos locales con adrenalina para la contracción de las paredes de los vasos sanguíneos.

AT por vía oral: se administran de 15 a 20 mg por kg de PC dos horas antes de la cirugía/extracción, y se repite tres veces al día durante 8 a 10 días. Puede usarse un enjuague bucal con 10 ml de solución de AT al 5% por dos minutos, cuatro veces al día, durante dos días.

- Luego de la extracción de dientes y raíces se introduce TissueFleece®, un compuesto parecido al colágeno, en los orificios y se suturan cuidadosamente.
- Puede aplicarse goma de fibrina sobre el área suturada.
- Compresión local mordiendo una compresa remojada en solución de AT durante 60 minutos.
- Alimentos suaves y fríos durante un par de días.

A pacientes con un nivel basal menor al 10-15% se les administra una sola infusión de concentrado de factor VIII ó IX a fin de lograr una concentración máxima equivalente al 30-50% de la concentración normal.

rentable para extracciones dentales en pacientes con trastornos de la coagulación [72]. En un estudio controlado con placebo, Lee et al. demostraron que, en pacientes con hemofilia, el enjuague 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 [73].

En resumen, se han informado diversos regímenes de tratamiento para pacientes con hemofilia y EvW sometidos a cirugía dental, pero los agentes fibrinolíticos son evidentemente el tratamiento básico, por sí solos o en combinación con productos de reemplazo de factor o desmopresina. De acuerdo con los médicos que encuestamos en la Sociedad de Investigación sobre Hemofilia de América del Norte, lo anterior ya es rutinario [74]. Protocolos similares son descritos por Stubbs y Lloyd en la publicación *Australian Dental Journal* [75], así como en las directrices del Reino Unido antes mencionadas [55]. Con una cuidadosa intervención quirúrgica a cargo de un experimentado equipo odontológico, usando materiales hemostáticos disponibles como AT y goma de fibrina, el uso de concentrados de factor puede disminuirse considerablemente. Como lo señaló Schulman, se desconoce qué cantidad mínima de factor proporciona un efecto hemostático suficiente en diferentes tipos de intervenciones [76]. Dados sus procedimientos estandarizados, el campo de la cirugía oral es, obviamente, adecuado para la realización de estudios prospectivos.

Cirugía mayor

Cirugía ortopédica: Estudios aleatorios controlados con placebo en pacientes sin trastornos de la coagulación sometidos a reemplazo total de rodilla han demostrado que la administración de 10 a 15 mg de AT por kg de PC antes de la deflación del torniquete, con o sin dosis adicionales el día de la cirugía, redujo la pérdida total de sangre en aproximadamente 50 % y disminuyó considerablemente la necesidad de una transfusión sanguínea [77-79]. El meta-análisis de nueve estudios aleatorios controlados en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla demostró que el AT redujo considerablemente la proporción de pacientes que requirieron transfusión sanguínea [80]. Estudios prospectivos aleatorios controlados de reemplazo total de cadera [81, 82] demostraron que una dosis única de AT (10 a 15 mg por kg de PC) administrados inmediatamente antes de la cirugía redujo la pérdida total de sangre en cerca del 25 %

en los grupos a los que se administró AT, en comparación con los grupos que recibieron un placebo. Tales efectos positivos del AT en el reemplazo total de cadera también se demostraron en un meta-análisis [83].

Hasta donde abarcan los conocimientos de la autora, no se han realizado estudios aleatorios controlados sobre el uso de inhibidores fibrinolíticos en pacientes con trastornos de la coagulación. Lofqvist et al publicaron una serie de casos retrospectivos de 11 pacientes con hemofilia (ocho con hemofilia severa, uno con hemofilia moderada y dos con hemofilia leve) sometidos a reemplazo de cadera [84]. (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 a intervalos de seis a ocho horas, durante siete días. El sangrado total se calculó en 740 ± 400 ml, casi exactamente igual al de los pacientes a quienes se administró AT en la prueba aleatoria controlada para pacientes sin hemofilia sometidos a reemplazo total de cadera, en el mismo departamento y durante el mismo periodo de tiempo [81].

Durante una cirugía mayor como la artroplastia, 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 [76]. 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 [85, 76]. En una serie de 27 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla y/o reemplazo total de cadera, Schulman et al. [86] enfatizaron la posibilidad de reducir la cantidad de onerosos concentrados de factor administrados si se utilizaba la infusión continua en combinación con agentes hemostáticos y antifibrinolíticos locales y que podía hacerse sin ninguna complicación hemorrágica grave. También debe mencionarse que, en países en vías de desarrollo, la goma de fibrina puede prepararse a bajo costo [87].

Los pacientes con hemofilia e inhibidores son un grupo que representa un desafío particular. Como se mencionó anteriormente, todavía no se ha demostrado cuáles son las concentraciones mínimas eficaces para lograr la hemostasia. Esto hace de gran interés las experiencias publicadas por Ghosh et al. [88], quienes informaron sobre 10 pacientes con hemofilia y altas concentraciones de inhibidor. Ghosh y sus colegas lograron la hemostasia en sus pacientes con cantidades mínimas de CCPA, usando AEAC tópico, oral y/o intravenoso. A dos de sus pacientes se les administró FEIBA en dosis de 25-70-140 U por kg de PC diariamente, junto con AEAC. Si se administra una dosis mayor de FEIBA (e. g., 200 U por kg de PC por día), no deben administrarse agentes antifibrinolíticos debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas. Los autores enfatizaron que el tratamiento antifibrinolítico parece ser particularmente útil en pacientes con hemofilia e inhibidores.

Administración de AT en caso de cirugía mayor en pacientes con trastornos de la coagulación

Cirugía mayor: AT (10 mg por kg de PC) tres veces al día por vía intravenosa, administrándose la primera dosis inmediatamente antes de la cirugía. De manera postoperatoria y cuando el paciente pueda tomar tabletas se administra AT por vía oral (15-20 mg por kg de PC) tres veces al día; en conjunto, tratamiento antifibrinolítico durante 7 a 10 días.

- En caso de reemplazo total de rodilla se administra una dosis adicional de AT inmediatamente antes de la deflación del torniquete.
- En caso de cirugía del tracto urinario inferior se administran 2 g de AT tres veces al día el día de la operación y durante el primer día posterior a la operación, siempre que se use irrigación de la vejiga.
- En caso de cirugías menores sólo se requiere AT y se administra por un máximo de una semana, siendo la primera dosis dos horas antes de la operación.

En resumen, si bien estos informes abarcan relativamente pocos pacientes en estudios no aleatorios, indican que el uso de inhibidores fibrinolíticos reduce la pérdida de sangre, las transfusiones sanguíneas y las complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia, de manera similar al efecto que tienen en pacientes no hemofílicos. La rutina en

los centros de tratamiento de hemofilia suecos es administrar 10 mg de AT por kg de PC por vía intravenosa inmediatamente antes de la cirugía y repetir esta dosis posteriormente cada seis a ocho horas mientras los pacientes se alimenten por vía parenteral, seguida de una dosis de 1 a 1.5 g por vía oral, tres veces al día, durante 7 a 10 días.

Cirugía del tracto urinario: Dado que la orina contiene un activador de la fibrinólisis (uPA), existe un riesgo obvio de incremento de hemorragias cuando se realizan cirugías en el tracto urinario. Además, la glándula prostática contiene elevada actividad fibrinolítica [89]. Estudios aleatorios de prostatectomías con diseños ligeramente variables han demostrado una disminución en las hemorragias en los grupos que recibieron tratamiento con AT ó AEAC, en comparación con los grupos a los que se administró un placebo [90-93]. 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. En Medline pueden encontrarse aproximadamente 20 artículos sobre prostatectomía en pacientes con hemofilia o EvW. En algunos de ellos, los inhibidores fibrinolíticos se han usado como terapia complementaria [94, 95].

El AT como complemento del FVIIa recombinante


El AT a menudo se administra como complemento en el tratamiento con el "agente bypaseante" factor VII activo recombinante (rFVIIa por sus siglas en inglés). En la primera cirugía en la que se utilizó rFVIIa en un paciente con hemofilia congénita y elevadas concentraciones de inhibidor se agregaron gomas de fibrina con aprotinina y AT [96]. En tratamientos posteriores el AT se ha utilizado con frecuencia como terapia coadyuvante del rFVIIa, como se describe en varios informes de casos de pacientes con inhibidores de factor [97-103] o con trombostenia de Glanzmann [104-106].

Se ha informado que la infusión continua con rFVIIa y el tratamiento coadyuvante con AT ha resultado segura y eficaz en cirugías mayores de pacientes con hemofilia A e inhibidores [107, 108, 99], deficiencia de factor XI [109], y deficiencia congénita de factor VII [110].

Inhibidores fibrinolíticos en el tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación

Los inhibidores fibrinolíticos (AT, AEAC) pueden administrarse a todos los pacientes con trastornos de la coagulación—por vía intravenosa, oral o tópica— como medida profiláctica y de tratamiento, con contadas excepciones (hemorragia renal, tratamiento con dosis completas de CCPA). La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal.

Conclusión

En gran medida, esta monografía se basa en estudios que demuestran los efectos benéficos de los agentes fibrinolíticos, principalmente del AT, en pacientes que aparentemente no tienen trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos. No se han documentado efectos secundarios graves. El AT puede administrarse por vía intravenosa, oral o tópica. La creciente conciencia respecto a la transmisión de enfermedades a través de componentes sanguíneos mejoró el desarrollo de estrategias para disminuir las transfusiones sanguíneas alogénicas en cirugía, incluyendo el uso de agentes antifibrinolíticos. Esto podría también reducir la necesidad de concentrados de factor de coagulación y, por ende, reducir los costos. Cuando se presenta una hemorragia, el proceso hemostático, incluyendo la fibrinólisis, se activa. Por lo tanto, parece sumamente razonable usar un inhibidor fibrinolítico por sí solo o como complemento de otros medicamentos hemostáticos en pacientes con trastornos de la coagulación, a fin de contrarrestar el defecto de su proceso prohemostático. 

Abreviaturas

AAMC	Ácido trans-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico; ácido tranexámico o AT
AEAC	Ácido epsilon-aminocaproico
AT	Ácido tranexámico
CCPA	Concentrado de complejo de protrombina activado
Da	Dalton
DDAVP	Desmopresina
EvW	Enfermedad von Willebrand
FvWI	Factor von Willebrand
GI	Gastrointestinal
KIU	Unidades inhibitoras de calicreína
LBS	Lugares de fijación a la lisina
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PC	Peso corporal
rFVIIa	Factor VII activado recombinante
tPA	Activador tisular del plasminógeno
U	Unidad
uPA	Uroquinasa

Referencias

1. Wiman B., Wallen 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-Greenwalt P, Astrup T. Differences in the binding to fibrin of urokinase and tissue plasminogen activator. *Thromb Diath Haemorrh* 1972; 28(1):65-74.
3. Wallen 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. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29(3):236-61.
7. Nilsson IM. *Haemorrhagic and Thrombotic Diseases*. London: John Wiley & Sons, Ltd, 1974.
8. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn 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.
9. 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.
10. Eriksson O, Kjellman H, Schannong M. 1971. The biological availability of Cyklokaron tablets compared with Cyklokaron solution administered orally. Data on file, Kabi AB, Stockholm.
11. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of TA. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20(1):65-72.
12. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49(3):241-2.
13. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand* 1976; 47(5):486-8.
14. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of TA and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(5):401-6.
15. Dunn CJ, Goa KL. TA: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57(6):1005-32.
16. Wellington K, Wagstaff AJ. TA: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs* 2003; 63(13):1417-33.
17. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous TA to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31(5):529-37.
18. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with TA during pregnancy and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; 70(2):238-40.
19. Rybo G. TA therapy - effective treatment in heavy menstrual bleeding. Clinical update on safety. *Therapeutic Advances* 1991; 4:1-8.
20. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16:244-8.
21. 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.
22. Rybo G. Clinical and experimental studies on menstrual blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: Suppl 7:1-23.
23. 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.

24. Vermynen J, Verhaegen-Declercq ML, Verstraete M, Fierens F. A double blind study of the effect of TA in essential menorrhagia. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 20(3):583-7.
25. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with TA. A double-blind trial. *Br Med J* 1970; 4(729):214-6.
26. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, TA, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3):879-83.
27. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of TA on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(3):274-7.
28. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and TA. *BMJ* 1996; 313(7057):579-82.
29. 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.
30. Kujovich JL. Von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2005; 79(3):220-8.
31. 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.
32. 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.
33. Kouides PA. Evaluation of abnormal bleeding in women. *Curr Hematol Rep* 2002; 1(1):11-8.
34. Ong YL, Hull DR, Mayne EE. Menorrhagia in von Willebrand disease successfully treated with single daily dose TA. *Haemophilia* 1998; 4(1):63-5.
35. Onundarson PT. Treatment of menorrhagia in von Willebrand's disease. *Haemophilia* 1999; 5(1):76.
36. Mohri H. High dose of TA for treatment of severe menorrhagia in patients with von Willebrand disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14(3):255-7.
37. 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.
38. 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.
39. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(3):379-94.
40. Kadir RA, Aledort LM. Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom. *Clin Lab Haematol* 2000; 22(Suppl 1):12-6; Discussion 30-2.
41. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(3):279-84.
42. Rybo G, Westerberg H. The effect of TA (AMCA) on postoperative bleeding after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1972; 51(4):347-50.
43. Landin L-E, Weiner E. Late bleeding after conization: the effect of TA (Cyklokapron®). *Opusc Med* 1975; 20:280-4.
44. Cox HT, Poller L, Thomson JM. Evidence for the release of gastric fibrinolytic activity into peripheral blood. *Gut* 1969; 10(5):404-7.
45. Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1989; 298:1142-6.

46. 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.
47. Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost* 1993; 70(3):546.
48. Petruson B. Epistaxis. A clinical study with special reference to fibrinolysis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1974; 317:1-73.
49. 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.
50. Kiley V, Stuart JJ, Johnson CA. Coagulation studies in children with isolated recurrent epistaxis. *J Pediatr* 1982; 100(4):579-81.
51. Katsanis E, Luke KH, Hsu E, Li M, Lillicrap D. Prevalence and significance of mild bleeding disorders in children with recurrent epistaxis. *J Pediatr* 1988; 113(1,Pt 1):73-6.
52. Jash DK. Epistaxis - topical use of epsilon-aminocaproic acid in its management. *J Laryngol Otol* 1973; 87(9):895-8.
53. Tibbelin A, Aust R, Bende M, Holgersson M, Petruson B, Rundcrantz H, Alander U. Effect of local TA gel in the treatment of epistaxis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995; 57(4):207-9.
54. Vaiman M, Eviatar E, Segal S. The use of fibrin glue as hemostatic in endonasal operations: a prospective, randomized study. *Rhinology* 2002; 40(4):185-8.
55. 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.
56. Jimenez-Yuste V, Prim MP, De Diego JL, Villar A, Quintana M, Rabanal I, et al. Otolaryngologic surgery in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(12):1365-8.
57. Bjorlin G. Local fibrinolysis in the oral cavity. *Scand J Haematol Suppl* 1984; 40:411-6.
58. 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):482-9.
59. Vinckier F, Vermylen J. Dental extractions in hemophilia: reflections on 10 years' experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59(1):6-9.
60. Ramstrom G, Blomback M, Egberg N, Johnsson 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.
61. 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.
62. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, Lejeune S, Hourdin-Eude S, Quero J, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(3):270-5.
63. 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.
64. Forbes CD, Barr RD, Reid G, Thomson C, Prentice CR, McNicol GP, et al. TA in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J* 1972; 2(809):311-3.
65. Ramstrom G, Blomback M. Tooth extractions in hemophiliacs. *Int J Oral Surg* 1975; 4(1):1-17.
66. Berry PR, Coster AB, Berry EW. Local use of epsilon-aminocaproic acid in dental therapy. *Thromb Haemost* 1977; 38:373.

67. Sindet-Pedersen S. Distribution of TA to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27(12):1005-8.
68. Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with TA in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44(9):703-7.
69. Waly NG. Local antifibrinolytic treatment with TA in hemophilic children undergoing dental extractions. *Egypt Dent J* 1995; 41(1):961-8.
70. 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.
71. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93(3):247-50.
72. 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.
73. Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using TA mouthwash. *Br Dent J* 2005; 198(1):33-8; discussion 26.
74. 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.
75. 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.
76. Schulman S. Continuous infusion. *Haemophilia* 2003; 9(4):368-75.
77. Hiiipala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J, et al. TA (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995; 74(5):534-7.
78. Hiiipala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemela HM, Mantyla SK, et al. TA radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; 84(4):839-44.
79. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with TA reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(3):434-40.
80. Cid J, Lozano M. TA reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005; 45(8):1302-7.
81. Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with TA in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand* 2001; 72(5):442-8.
82. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. TA in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop* 2005; 76(3):314-9.
83. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, et al. Anti-fibrinolytic use in major orthopaedic surgery reduces allogeneic blood transfusion. A meta-analysis of randomised trials. *J Thromb Haemost* 2005; 3: Suppl 1:P0243.
84. 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.
85. 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.
86. Schulman S, Loogna J, Wallensten R. Minimizing factor requirements for surgery without increased risk. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 4):35-40.

87. Isarangkura P, Chiewsilp P, Chuansumrit A, Suwannuraks M, Keorochana S, Attanawanich S, et al. Low cost locally prepared fibrin glue for clinical applications: reported of 145 cases. Committee of Bangkok International Hemophilia Training Center. *J Med Assoc Thai* 1999 ; 82(Suppl 1):S49-56.
88. Ghosh K, Shetty S, Jijina F, Mohanty D. Role of epsilon amino caproic acid in the management of haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10(1):58-62.
89. Andersson L. Studies on fibrinolysis in urinary tract disease and its treatment with epsilon-amino-caproic acid. *Acta Chir Scand Suppl* 1962; Suppl 301:1-29.
90. Hedlund PO. Antifibrinolytic therapy with Cyklokapron in connection with prostatectomy. A double blind study. *Scand J Urol Nephrol* 1969; 3(3):177-82.
91. Gamba G, Fornasari PM, Grignani G, Dolci D, Colloi D. Haemostasis during transvesical prostatic adenomectomy. A controlled trial on the effect of drugs with antifibrinolytic and thrombin-like activities. *Blut* 1979; 39(2):89-98.
92. Miller RA, May MW, Hendry WF, Whitfield HN, Wickham JE. The prevention of secondary haemorrhage after prostatectomy: the value of antifibrinolytic therapy. *Br J Urol* 1980; 52(1):26-8.
93. Rannikko A, Petas A, Taari K. TA in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology* 2004; 64(5):955-8.
94. Kursh ED, Ratnoff OD, Persky L. Current clotting concepts in urology. *J Urol* 1976; 116(2):214-7.
95. 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.
96. Hedner U, Glazer S, Pingel K, Alberts KA, Blomback M, Schulman S, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; 2(8621):1193.
97. Ingerslev J, Feldstedt M, Sindet-Pedersen S. Control of haemostasis with recombinant factor VIIa in patient with inhibitor to factor VIII. *Lancet* 1991; 338(8770):831-2.
98. Tengborn L, Kjellman B, Elfstrand PO, Bagenholm T. Recombinant factor VIIa in an infant with haemophilia A and inhibitors. *Acta Paediatr* 1992; 81(6-7):566-7.
99. Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-CI Group. *Haemophilia* 1998; 4(4):564-7.
100. Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sriudomporn N, Tanpowpong K, Hathirat P, et al. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor: continuous infusion and bolus injection. *Haemophilia* 2000; 6(2):6-5.
101. Bern MM, Sahud M, Zhukov O, Qu K, Mitchell W Jr. Treatment of factor XI inhibitor using recombinant activated factor VIIa. *Haemophilia* 2005; 11(1):20-5.
102. Leimkuhler K, Bach F, Kobert K, Korth M, Schmidt B, Kulbe C, Gummelt I, Mertzlufft F. [Acquired hemophilia A as a cause of postoperative bleeding] [Article in German]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38(5):359-65.
103. Friederich PW, Wever PC, Briet E, Doorenbos CJ, Levi M. Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Am J Hematol* 2001; 66(4):292-4.
104. Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1996; 75(6):981-2.
105. Chuansumrit A, Suwannuraks M, Sri-Udomporn N, Pongtanakul B, Worapongpaiboon S. Recombinant activated factor VII combined with local measures in preventing bleeding from invasive dental procedures in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(2):187-90.

106. Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, Khair K, Negrier C, Karafoulidou A, et al; International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost* 2004; 2(7):1096-103.
107. Tagariello G, De Biasi E, Gajo GB, Risato R, Radossi P, Davoli PG, et al. Recombinant FVIIa (NovoSeven) continuous infusion and total hip replacement in patients with haemophilia and high titre of inhibitors to FVIII: experience of two cases. *Haemophilia* 2000; 6(5):581-3.
108. Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF. A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* 2003; 120(5):808-13.
109. Schulman S, Nemeth G. An illustrative case and a review on the dosing of recombinant factor VIIa in congenital factor XI deficiency. *Haemophilia* 2006; 12(3):223-7.
110. Schulman S, Tjonnfjord GE, Wallensten R, Martinowitz U, Kenet G. Continuous infusion of recombinant factor VIIa for surgery in patients with deficiency of factor VII. *Thromb Haemost* 2005; 94(6):1177-80.