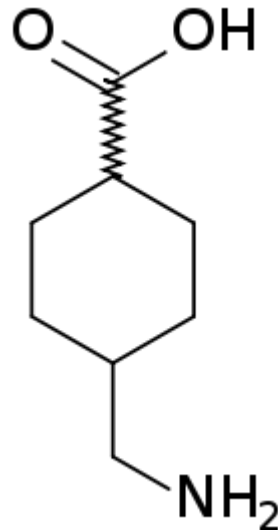


Monografía AROTRÁN (Ácido tranexámico)



1. **Fórmula:** $C_8H_{15}NO_2$

Acido tranexámico es el nombre genérico del ácido trans-aminometilciclohexanocarboxílico, también conocido por las siglas AMCA o AMCHA.



2. **Acción Terapéutica:** El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** actúa inhibiendo competitivamente la activación del plasminógeno a la plasmína. Esta última molécula presente en el plasma es la responsable de la degradación de la fibrina. La fibrina es la última etapa en la formación del coágulo constituida por redes que favorecen la estabilización del mismo. Bloquea los receptores del aminoácido lisina del cual, tanto el ácido tranexámico como el epsilon aminocaproico, son análogos. Su acción es aproximadamente 8 a 10 veces más potente que el ácido epsilon aminocaproico. Su eficacia ha sido demostrada in vitro y en vivo.

3. **Indicaciones:** En la prevención y tratamiento de hemorragias en:

1. Ginecología y Obstetricia
2. Hemofilia y otras coagulopatías (enfermedad de Von Willebrand)
3. Cirugía Cardíaca.
4. Cirugía Ortopédica.
5. Tratamientos Odontológicos.
6. Oftalmología.
7. Telangiectasia hereditaria.
8. Angioedema Hereditario.

1. **EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA:**

El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** tiene la capacidad de inhibir la activación del plasminógeno presente en el endometrio, previniendo así la fibrinólisis local. No se ha comprobado incremento de episodios trombóticos por su uso. El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** ha sido usado también como tratamiento no hormonal en la hemorragia por disfunción uterina

Trabajos científicos que apoyan estas interpretaciones:

(I) Uso del Acido tranexámico versus desmopresina nasal en la menorragia. Kouides PA, y col, Br J Haematol. 2009 Apr; 145(2): 212-20.

Conclusión: Ambos tratamientos redujeron la pérdida menstrual y mejoraron la calidad de vida de las pacientes verificando que el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es significativamente más efectivo.

(II) El efecto del Ácido Tranexámico para el tratamiento de las hemorragias uterinas secundarias al uso de DMPA. Senthong AJ, Taneepanichskul S. J Med Assoc Thai. 2009 Apr; 92 (4): 461-5.

Conclusión: El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** fue más efectivo que placebo en el corto tiempo de tratamiento de hemorragias uterinas asociados con el acetato de medroxiprogesterona.

(III) Antifibrinolíticos para el sangrado menstrual abundante. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I, Biblioteca Cochrane Plus No. 3, 2008.Oxford

El sangrado menstrual es una situación importante en la calidad de vida de la mujer. Se ha demostrado que los activadores del plasminógeno están aumentados en el endometrio de dichas pacientes, fomentándose el tratamiento con antifibrinolíticos como el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** para disminuir el exceso de sangrado. Se efectuó un meta-análisis con 7 ensayos clínicos demostrándose una reducción significativa en la pérdida media de sangre, así como mejor calidad de vida, específicamente comparando el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** con el uso de progestágenos orales, AINE u otros tratamientos médicos. Este tratamiento con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** no se asoció en ningún momento con efectos secundarios comparados con placebo.

(IV) Eficacia del Ácido Tranexámico en la hemorragia post cesárea. Sekhvat L y Col J. Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Jan; 22(1): 72-5.

Conclusión: En este estudio prospectivo con grupo control, la administración del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** en el pre-operatorio redujo significativamente la hemorragia post cesárea con mantenimiento de los niveles de hemoglobina, sin asociarse con efectos adversos o complicaciones tromboembólicas.

(V) Estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con menorragias. Claire S Philipp y Col , UMDNJ, Robert Jonson Medical School. A. Blood 2008 112. ASH Abstracts 2008 112.

El presente estudio fue para validar y evaluar en forma prospectiva pacientes con menorragias en 5 centros de los Estados Unidos, y la respuesta en forma cruzada del uso de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**. A los participantes del estudio se les administró un cuestionario sobre la intensidad de las hemorragias y se les efectuó estudio de funcionalismo plaquetario y dosaje del factor de Von Willebrand, concluyendo en el beneficio de estos pacientes con el tratamiento del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**.

Resumen de indicaciones de Acido tranexámico (AROTRAN) en Ginecología y Obstetricia:

Tratamiento de las hemorragias:



Menorragia primaria funcional
Sangrado menstrual grave (SMG)
Menorragia inducida por DIU
Spotting por terapéutica hormonal, incluyendo anticonceptivos orales (ACO).
Hemorragia post- parto
Desprendimiento de la placenta (abruptio placentae)

Prevención de las hemorragias:

Cirugía de cuello de útero por SIL de alto grado (conización clásica).
Otros procedimientos sobre cuello uterino por patología pre-neoplásica, que implican riesgo potencial de hemorragia: Conización por asa dia térmica o LEEP (Loop Electro Excision Procedure)
Cirugías gineco- obstétricas diversas que conllevan riesgo de hemorragia: Histerectomías, miomectomías, legrados uterinos diagnósticos o terapéuticos, cesáreas.

2. **EN HEMOFILIA:**

El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es utilizado con éxito en la prevención y tratamiento de enfermedades con déficit de factores de coagulación (coagulopatías), fundamentalmente en déficit del factor VIII o la enfermedad de Von Willebrand. En caso de extracciones dentales en la hemofilia se utiliza en dosis de 10mg/kg de peso corporal lentamente por infusión antes de la extracción dental o dosis diaria de 25 mg/kg de peso corporal administrado por vía oral en tres o cuatro dosis individuales. Dado que la hemofilia es una enfermedad congénita, hereditaria y dicho tratamiento puede utilizarse de por vida, para el caso de insuficiencia renal deberá reducirse esta dosis y medicar el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** controlándose el funcionamiento renal y adecuando el número de dosis individuales al día.

(VI) Ácido Tranexámico y cirugía dento alveolar: Hemofilia Tipo A en un hombre con resección hepática por metástasis. Implicaciones del manejo anestésico. Fuentes García D, Ramírez Muños G., Rev Esp, Anestesiología y Reanimación, 2009 Mar; 56(3):190-1. Spanish.

Conclusión: Este trabajo refiere al uso del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** en pacientes hemofílicos con una reducción significativa de las hemorragias en las hepatectomías.

EN ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (EvW):

Fuente de información científica:

“Enfermedad de Von Willebrand. Introducción para médicos de atención primaria”. Lillicrap David (Departamento de Patología y Medicina Molecular), James Paula (Departamento de Medicina), Queen’s University, Kingston, Canadá. Publicada por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), marzo de 2009.

El trabajo precitado es parte de una serie monográfica titulada “ Tratamiento de la hemofilia”

Los autores describen en detalle todos los pormenores de la enfermedad de von Willebrand:

Características, papel del FvW en la hemostasia, clasificación por tipos 1, 2 y 3, gravedad según los mismos, evolución de la enfermedad, frecuencia epidemiológica general de la enfermedad y pormenorizada por tipos, manifestaciones clínicas, laboratorio, criterios diagnósticos, tratamiento principal y coadyuvante.

La definen como el trastorno hemorrágico hereditario más común en los seres humanos, cuya característica central es la presencia de cantidades reducidas de factor de von Willebrand (FvW) o de formas anormales del FvW en el torrente sanguíneo.

En página 5 (y resaltados los conceptos con un cuadro en página 6) se refieren puntualmente a la “ **Terapia coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand** “.

Allí hacen alusión a preparaciones hemostáticas tópicas como las de cola de fibrina, terapéuticas hormonales diversas como anticonceptivos orales y sistemas intrauterinos con progesterona y **agentes antifibrinolíticos como Ácido tranexámico** y epsilon aminocaproico. Asimismo destacan los importantes beneficios de los mismos en circunstancias particulares como cirugías menores y dentales y para el tratamiento de las menorragias.

3. **EN CIRUGÍA CARDÍACA:**

La hemorragia difusa microvascular es una complicación común después de la cirugía cardíaca. Varios trabajos prospectivos y randomizados han comprobado que el uso del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** reduce la pérdida de sangre post-operatoria por cirugía de by pass coronario.

(VII) La Aprotinina incrementa la mortalidad comparada con el Ácido Tranexámico en cirugía Cardíaca. Un Meta- Análisis de trabajos randomizados. Takagi H y Col. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009 Jul; 9(1): 98-101.

Conclusión: El presente meta análisis es una puesta al día de los trials en los cuales se evidencia en forma significativa mayor mortalidad por el uso de la Aprotinina en comparación a la terapéutica con el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** en cirugía cardíaca. Hoy la Aprotinina ha sido descartada por la FDA al hallarse complicaciones renales y cardíacas debidas a su utilización.

(VIII) Puede la aplicación local del Ácido Tranexámico reducir la pérdida de sangre post-operatoria en la cirugía de by pass coronario Estudio randomizado y controlado. Fawzy H y col J Cardiothorac Surg. 2009 Jun 18; 4(1): 25.

Se incluyeron en este estudio doble ciego prospectivo randomizado 19 pacientes con placebo, y 19 pacientes tratados con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** diluido en 100 ml de solución salina.

Conclusión: La aplicación tópica en las cavidades pericárdicas y mediastinales del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** indujo menor pérdida de sangre con menor requerimiento de transfusiones de plaquetas con respecto al grupo placebo. No se refirieron riesgos tromboembólicos en los pacientes tratados en forma activa.

(IX) Efecto del ácido tranexámico en el sangrado postoperatorio de cirugía cardíaca en pediatría. C.A Varela Crespo y Col. Rev Esp. Anestesiología y Reanimación. 2007; 54: 155-161.

Conclusión: La administración pre operatoria de una dosis de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** disminuye el sangrado un 24.8% en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, por inhibición de la fibrinólisis asociada. En los pacientes reintervenidos el efecto es mayor, lo cual se relaciona con una disminución en la necesidad de transfusión por lo que su uso estaría muy justificado en este grupo de enfermos.

(X) Uso del Ácido Tranexámico en la coagulación intravascular diseminada con fibrinólisis asociada en la disección de aorta en un paciente con insuficiencia renal crónica. Kimura S y Col. Int J Hematol. 2009 May; 89(4): 549-52. Epub 2009 Apr 21.

(XI) Prevención y tratamiento de la hemorragia Grave: Mannucci Pier, Marcel Levi, New Engl J Med 2007; 356: 2301-11

Conclusión: Aproximadamente el 5% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca requieren reexploración debido a hemorragias severas. Los agentes antifibrinolíticos como el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** aminocaproico y aprotinina se utilizan como estrategias farmacológicas útiles, minimizando además los requerimientos transfusionales en dichos pacientes. **La siguiente tabla evalúa los distintos mecanismos de acción y dosis de los tres productos:**

Mecanismo de acción y dosis intravenosa de los agentes fibrinolíticos usados en la cirugía cardíaca para minimizar la hemorragia y el requerimiento de transfusiones		
Agente	Mecanismo de acción	Dosis recomendadas
Aprotinina	Inhibe directamente a la enzima fibrinolítica plasmina, la kalikreina plasmática y tisular, la tripsina y el factor XII de coagulación activado	Elevada: (total, ≥ 700 mg). Baja: (cualquier dosis < 700 mg). Dosis de carga en inducción anestésica: 280 mg. Mantenimiento durante la cirugía: 70
Ácido aminocaproico	Inhibe la unión de la plasmina con la fibrina ocupando los sitios de unión de la lisina de la proenzima plasminógeno.	Total: 10-30 g. Dosis de carga en inducción anestésica: 1-15g. Dosis de mantenimiento durante la cirugía: 1-2g/h.
Ácido tranexámico	Actúa como el ácido aminocaproico pero es unas 10 veces más potente,	Total: 3-10 g. Dosis de carga en inducción anestésica: 2-7 g. Dosis de mantenimiento durante la cirugía: 20-250 mg/h

Eficacia de los agentes antifibrinolíticos:

En el trabajo más grande sobre **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**, 210 pacientes fueron asignados al azar para recibir 10 g de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** o placebo. En el primer grupo hubo una reducción del 69% de transfusiones de glóbulos rojos y la proporción de pacientes que requirió alguna transfusión fue 12,5% en el grupo con intervención, comparado con el 31,1% del grupo control. También se hicieron revisiones de meta-análisis y sistemáticas sobre la eficacia de los agentes antifibrinolíticos. Comparada con el placebo, la aprotinina o el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**, no así el ácido aminocaproico, redujeron la necesidad de transfusión sanguínea en un 30% y ahorraron aproximadamente 1 unidad de sangre por operación.

Tanto el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** como el ácido aminocaproico disminuyeron en forma significativa esos eventos. Por lo tanto, los resultados de los trabajos controlados y las revisiones indican que los fármacos antifibrinolíticos son agentes

hemostáticos efectivos en la cirugía cardíaca. Las reducciones de los requerimientos de transfusión y de las reoperaciones por hemorragia parecen estar confirmadas por los estrechos intervalos de confianza de los cocientes de probabilidad, indicadores de los riesgos relativos.

Seguridad de los agentes antifibrinolíticos

Cuando se inhibe un sistema regulador importante como es el fibrinolítico es esperable la aparición de efectos adversos, en particular las complicaciones trombóticas. Esto se aplica en especial en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, porque suelen sufrir una enfermedad aterotrombótica subyacente. **Los autores aclaran que en los artículos analizados, ninguno de los efectos adversos examinados aumentó significativamente.**

Recientemente, un trabajo de observación, no aleatorizado, de 4.374 pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario puso en evidencia el riesgo de efectos adversos graves asociados con aprotinina. ***Ese estudio que comparó la aprotinina, el ácido aminocaproico y el Ácido Tranexámico (AROTRAN) con un grupo sin tratamiento, aplicó un método de ajuste del puntaje de riesgo para equilibrar las covariables y así reducir el riesgo que podría surgir si los pacientes más afectados recibieron en forma selectiva un agente en vez de otro. Los resultados indicaban que, comparado con el grupo sin tratamiento, la aprotinina (no así los ácidos) duplicó el riesgo de insuficiencia renal grave, aumentó el riesgo de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca en un 55% y se asoció con casi el doble de riesgo de accidente cerebrovascular u otros eventos cerebrovasculares. Ese estudio confirmó que los tres agentes antifibrinolíticos redujeron la hemorragia en grado similar, pero los efectos adversos fueron muchos más frecuentes con la aprotinina.*** Luego de su publicación, este estudio abrió un gran debate, por su metodología y el escaso control comparativo con fármacos antitrombóticos e inotrópicos, la duración del bypass cardiopulmonar y la cantidad de sangre transfundida. ***Pero, otros estudios recientes también informaron efectos renales adversos de la aprotinina.***

(XII) Ensayos clínicos y observaciones:

Hemorragia en los portadores de hemofilia. Iris Plug y Col. Blood, 1 July 2006; 108: 52-56.

En este estudio compararon la incidencia del sangrado en portadores hemofílicos y no portadores con consiguiente estudio de la concentración de los factores hemofílicos.

El tratamiento incluyó el uso de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**, desmopresina o administración de los factores de coagulación, los niveles de factor de coagulación debajo 0,60 UI/mL fueron asociados con hemorragias prolongadas en extracciones dentarias.

(XIII) Reducción del sangrado quirúrgico mediante la utilización del Ácido Tranexámico. Pleym H, Stenseth R, Wahba A y Col. Cardiovascular Anesthesia 96: 923-928, 2003.

Conclusión: Este trabajo prospectivo realizado en pacientes bajo tratamiento con aspirina que fueron sometidos a cirugías de revascularización miocárdica comprobó que el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** redujo el sangrado post operatorio en forma significativa.

4. EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA:

(XIV) Uso del ácido tranexámico endovenoso reduce las transfusiones alogénicas en el reemplazo total de cadera y rodilla. Metaanálisis Ho Km, Ismail H. Anaesth Intensive Care, 2003 Oct; 31 (5): 529-37.

Conclusión: El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** ha sido utilizado para reducir la hemorragia y requerimiento transfusional en el reemplazo total de cadera y rodilla. En este meta-análisis se analizan 15 trabajos científicos prospectivos, controlados que demuestran que el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** reduce la proporción de pacientes que requieren transfusión de sangre, teniendo en cuenta la cantidad de sangre perdida y las unidades utilizadas. El tratamiento con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** no incrementa el riesgo de complicaciones tromboembólicas (trombosis venosa, embolia pulmonar, accidentes cerebrales o infarto agudo de miocardio). La administración endovenosa del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es segura y activa en la reducción de la pérdida de sangre y la reducción del número de transfusiones de sangre utilizadas en dichas intervenciones vs. control.

(XV) El Hospital Clinic de Barcelona reduce en un 70% las transfusiones durante la cirugía de prótesis de rodilla. 5 feb del 2008. Hospital Clínicas Barcelona. ABC Periódico Electrónico Madrid. 2009

Conclusiones: El uso del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** disminuye drásticamente la pérdida sanguínea durante la cirugía. Este nuevo programa de ahorro de sangre podría ser útil también en otras cirugías ortopédicas y traumatológicas. En conjunto significa que para colocar una prótesis de rodilla a 200 pacientes antes de implantar la administración del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** se requerían **320** unidades de concentrados de hematíes. Para intervenir el mismo número de pacientes tras administrar **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** el número de bolsas han pasado a ser de **66**. Además debido a la disminución de las pérdidas sanguíneas inducida por el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** los pacientes que habían recibido el fármaco tenían en el momento del alta mayores niveles de glóbulos rojos en la circulación que los pacientes intervenidos cuando no se administraba el tratamiento activo.

La administración del tratamiento no se asoció con efectos adversos especialmente complicaciones tromboembólicas que son las que más se temen cuando se usa **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**.

(XVI) Efecto de un bolo intravenoso de Ácido Tranexámico en la pérdida de sangre durante el reemplazo total de Cadera. Rajesparan K y Col J. Bone Joint Surg Br. 2009 Jun; 91 (6) : 776-83

Conclusion: Estudiaron el efecto sobre la pérdida de sangre con la administración de un bolo intravenoso de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** durante la inducción de la anestesia controlando además el potencial efecto protombótico de la droga, realizando venografías de control posterior al tratamiento. Se estudiaron 37 pacientes con tratamiento activo y 37 con placebo, detectándose una menor hemorragia en el post operatorio, y menor número de unidades transfundidas con el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** no evidenciándose episodios de trombosis venosa en las venografías. Se concluye que la administración de un bolo de 1 gr. endovenoso de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** en forma estandarizada preoperatorio, es costo efectivo en la reducción de la pérdida de sangre y en la disminución del requerimiento transfusional durante la cirugía de reemplazo de cadera.

(XVII) El ácido tranexámico reduce la pérdida de sangre en artroplastias de cadera segmentada: Un estudio randomizado doble ciego de 39 pacientes con osteoartritis. Niskanen Ro, Korkala OL. Acta Orthop. 2005 Dec; 76 (6): 829-32.

Conclusión: El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** reduce la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones de sangre en artroplastias de rodilla. La pérdida total de sangre fue menor en el grupo con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** respecto al grupo

control, no observándose complicaciones tromboembólicas. El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** parece ser una droga económica y efectiva para la reducción de la pérdida de sangre en la artroplastias de cadera segmentada por osteoartritis.

5. EN ODONTOLOGÍA:

(XVIII) **Enjuague bucal con Ácido Tranexámico en pacientes tratados con anticoagulantes orales (AO), sometidos a procedimientos quirúrgicos odontológicos.** Bernardoni Socorro y Col. Invest. Clin; 39(2): 77-83, Jun,1998. tab

Conclusión: Se efectuó una comparación del tratamiento con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** en enjuague bucal (250 ml disueltos en 10 ml de agua) vs. placebo en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

Los resultados demostraron que los pacientes sin tratamiento con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** tenían un 13.5 % de mayor sangrado a los 10 minutos de la intervención, con mayor patología inflamatoria local. Este trabajo evidencia la utilidad del enjuague bucal con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** en los pacientes en tratamientos con AO sometidos a intervenciones quirúrgicas odontológicas.

(XIX) **Pacientes tratados con terapéutica anticoagulante oral y extracciones dentarias.** S. Anastasovski y Col. (ISHT 2009, Abst P-028)

Conclusión: El tratamiento dental en pacientes con anticoagulante oral es controvertido, evaluando los médicos el riesgo de hemorragia con la posibilidad de embolia ante la interrupción del tratamiento. Se aconseja primero no cambiar el RIN de 2 a 4 y haciendo control del tratamiento local de la hemorragia con **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** o epsilon aminocaproico en forma de buches locales, Además de anestésico local como vasoconstrictor , sutura local y una instrucción a los pacientes para el manejo adecuado con estos tratamientos.

Medidas durante el tratamiento odontológico de pacientes anticoagulados.

Fuente: Protocolo COEMA (Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España).

Ⓜ **Técnica quirúrgica lo más atraumática posible**

Ⓜ **Evitar, en lo posible, infiltraciones anestésicas tronculares.**

Ⓜ **Aplicar medidas hemostáticas locales:**

Ⓜ **Procedimientos mecánicos: sutura y presión**

Ⓜ **Agentes hemostáticos reabsorbibles (celulosa oxidada, microfibrillas de colágeno, ...)**

Ⓜ **Trombina**

Ⓜ **Irrigación intraoperatoria con ácido tranexámico (una ampolla de 500 mg) o ácido epsilon-aminocaproico.**

Ⓜ **Administración postoperatoria de ácido tranexámico o ácido epsilon-aminocaproico.**

Ⓜ **Compresión durante 20 minutos con una gasa empapada en ácido tranexámico o ácido epsilon-aminocaproico.**

Ⓜ **Enjuagues en los días siguientes con una ampolla de ácido tranexámico o ácido epsilon-aminocaproico.**

Medidas tras el tratamiento odontológico:

↓ **Las hemorragias pueden ocurrir durante el tratamiento o inmediatamente después, pero generalmente ocurren más tarde, entre el 1º y 5º día postintervención.**

Ⓜ **Aplicación de medidas locales (presión) y enjuagues postoperatorios (sin tragar) cada 6 horas con una ampolla de 500 mg de ácido tranexámico (o ácido epsilon-aminocaproico) durante un mínimo de 2 días.**

Ⓜ **Administración profiláctica de antibióticos.**

Ⓜ **Evitar en lo posible interacciones medicamentosas. (¡Cuidado con anti-inflamatorios y analgésicos!)**

🌐En caso de terapia sustitutiva con heparina, reiniciar anticoagulación oral bajo control del hematólogo.

Medidas urgentes ante un sangrado importante:

🌐Medidas hemostáticas locales señaladas anteriormente.

🌐En casos graves, y siempre bajo supervisión de un hematólogo, Vitamina K para revertir el efecto de los cumarínicos (necesita varias horas).

🌐Si hay riesgo vital, reposición de sangre, plasma fresco congelado o factores de coagulación.

6. EN OFTALMOLOGÍA:

(XX) Concentración acuosa de ácido tranexámico después del 5% o 10 % de administración en el ojo. Jahadi Hosseini HR y Col. Eur J Ophthalmol. 2009 Jul-Aug; 19(4): 661-6.

Conclusión: El propósito del presente trabajo fue determinar si la administración tópica de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** puede proveer una aceptable concentración terapéutica. Se estudiaron 47 pacientes con cataratas en un solo ojo recibiendo una gota de **ácido tranexámico** al 5%, preoperatorio. La administración tópica del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es efectiva en ceder concentraciones intraoculares de la droga sin toxicidad ocular o sistémica.

(XXI) Riesgo hemorrágico y mejoría de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con terapia anticoagulante. Mark A. Crowther y Col. Blood, 15 May 2008, Vol.111, No.10, pp. 4871-4879.

Conclusión: Las hemorragias son la complicación primaria en los tratamientos con anticoagulantes orales.

Dentro del arsenal terapéutico para su control el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**, el ácido amino caproico y aprotinina, aunque difieren en su mecanismo de acción tienen la capacidad de bloquear el sitio proteolítico del activador de la plasmina.

Se considera que estos fármacos son una estrategia de manejo útil en este tipo de pacientes.

(XXII) El Efecto del Acido Tranexámico y Captopril en procesos inflamatorios. L.I. Mukhametova y Col. ISHT 2009, Abstr PC-005.

Conclusión: El uso de Captopril y **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** redujo significativamente la incidencia y extensión de las úlceras profundas de córnea, acelerando la cicatrización.

Ambos agentes incrementan al principio y luego suprimen la neovascularización de la córnea.

7. EN TELANGIECTASIA HEREDITARIA:

(XXIII) Eficacia del Acido Tranexámico en altas dosis para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria. Carlos Sabbá Md y Col. Università di Bari . New England J of Medicine. Volume 345: 926, Sept 20, 2001, Number 12.

Conclusión: La telangiectasia es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por epistaxis, telangiectasias cutáneas y malformaciones arteriovenosas viscerales. El ácido aminocaproico puede reducir la epistaxis en la Telangiectasia hereditaria, tanto como el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)**. Se

describen 3 pacientes tratados con un 1 gr de **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** 4 veces por día con incremento significativo de la hemoglobina y mejoría sustancial de su epistaxis.

Se demostró que el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es una droga antifibrinolítica 10 veces mas potente que el acido aminocaproico teniendo a su vez una vida media más prolongada.

(XXIV) Actividad fibrinolítica en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Kwann HC, Silverman S. Arch Dermatol 1973; 107: 571-573.

Conclusión: En este estudio se demostró que en lesiones por fibrinólisis local debido a telangiectasia hereditaria mediaba un incremento en el activador del plasminógeno tisular proveyéndole una base racional para el uso de esta droga.

(XXV) Tratamiento con Ácido Tranexámico intranasal en severos episodios de epistaxis en la telangiectasia hemorrágica. Klepfish A, y col. Arch Intern Med 2001; 161:767.

Conclusión: El uso del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** tópico es útil como terapéutica para la severa epistaxis en la telangiectasia hereditaria.

8.- EN ANGIOEDEMA HEREDITARIO:

(XXVIII) Manejo práctico de la deficiencia de C1 inhibidor. Pedraz J, Dandén E, García- Diez A. Actas Dermatosifilogr. 2007 May; 98 (4) : 240-9

El déficit de C1 inhibidor es un raro síndrome caracterizado clínicamente por episodios recurrentes de tumefacción en el tejido celular subcutáneo o angioedema. Puede afectar a la piel, las vías respiratorias superiores y el abdomen. Se describen principalmente dos tipos: hereditario y adquirido. El angioedema puede afectar a prácticamente cualquier parte de la superficie cutánea, puede causar edema laríngeo mortal y cursar con características clínicas idénticas a una obstrucción del tracto gastrointestinal. Los ataques pueden ser desencadenados de forma general por traumatismos, fármacos o infecciones. El diagnóstico se confirma mediante la presencia de C4 disminuido en suero y la ausencia o gran reducción del nivel o la función de C1 inhibidor. Los andrógenos atenuados, los **agentes antifibrinolíticos** y la infusión de concentrado de C1 inhibidor son los fármacos habitualmente utilizados en el manejo profiláctico y terapéutico de estos pacientes. El plasma fresco congelado es una opción a considerar en caso de profilaxis a corto plazo o ataque agudo. Es conveniente conocer este síndrome, ya que se trata de una enfermedad potencialmente mortal. El tratamiento del ataque agudo se debe realizar lo más rápidamente posible. El tratamiento profiláctico está indicado en determinadas situaciones (manejo dental y cirugía oral).

Conclusión: En el caso de los **pacientes infantiles** se deben considerar de **primera elección** los **agentes antifibrinolíticos**, por el menor número y severidad de efectos secundarios. En caso de no funcionar éstos, de segunda elección es el concentrado C1-inh, y en caso de no funcionamiento de ninguno de ellos, el uso de antiandrógenos, el cual está especialmente indicado si existe más de un ataque abdominal al mes, aunque deben utilizarse con precaución por sus potenciales efectos en el crecimiento.

PROPIEDADES DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO (AROTRAN)

- **Definición:** Antifibrinolítico de gran actividad y especificidad.
- **Mecanismo de Acción:** El **Ácido tranexámico (AROTRAN)** es un agente antifibrinolítico que impide la unión del plasminógeno a los coágulos de fibrina, al inhibir los activadores del plasminógeno que convierten el plasminógeno en plasmina.
- Bloquea la unión del plasminógeno a la fibrina actuando en los receptores del aminoácido lisina, evitando la disolución del tapón hemostático (coágulo sanguíneo).
- **Farmacocinética del Ácido tranexámico (AROTRAN):**

Analizamos a continuación como el sistema actúa sobre el **Ácido tranexámico (AROTRAN)**.

Absorción: El **Ácido tranexámico (AROTRAN)** es absorbido por el tracto gastrointestinal, con concentraciones plasmáticas máximas después de 2- 3 horas (oral).

El **Ácido tranexámico (AROTRAN)** se absorbe eficazmente tras la administración oral. Por ello, sólo debe emplearse la vía parenteral (intravenosa, intramuscular) en aquellos casos en los que no sea posible la administración oral, por ejemplo, durante las intervenciones quirúrgicas o en las hemorragias graves.

Distribución: Se distribuye ampliamente por todo el organismo, atraviesa la barrera placentaria, y se elimina en la leche materna.

Metabolismo: El **Ácido tranexámico (AROTRAN)** se metaboliza de forma mínima en el hígado. Como productos metabólicos, se han encontrado en la orina ácido carboxílico (1% de la dosis administrada) y la forma acetilizada del **Ácido tranexámico** (0,1% de la dosis administrada).

Eliminación: El **Ácido tranexámico (AROTRAN)** se elimina casi en su totalidad por la orina en forma inmodificada. La duración de la acción del **Ácido tranexámico (AROTRAN)** tras su administración oral es de 4-6 horas. La eliminación se efectúa en un 95% por los riñones y el aparato urinario (eliminación renal).

Biodisponibilidad: El **Ácido tranexámico (AROTRAN)** tiene una biodisponibilidad del 30-50% tras la administración oral, no afectada por la ingesta de alimentos.

- **Presentaciones:**

Envases con 30 compr. ranurados de 500 mg.
Envases con 6 ampollas x 5 ml. de 500 mg.

- **Posología, Dosificación y Modo de Administración:**

Vía Oral

Manejo a corto plazo de la hemorragia

Adultos: 1-1,5 g (2 a 3 compr.) 2-4 veces al día.

Niños: 25 mg / kg .2 a 3 veces diarias.

Insuficiencia renal: Ajustar la dosis basada en la concentración de creatinina sérica:

120-250 micromol / l: 15 mg / kg ; 250-500 micromol / l: 15 mg / kg una vez al día;> 500 micromol / l: 7,5 mg / kg una vez al día o 15 mg / kg una vez cada 48 horas.

Vía Oral

Manejo a largo plazo del angioedema hereditario

Adultos: 1-1,5 g (2 a 3 compr.) 2- 3 veces por día.

Niños: 25 mg / kg 2 a 3 veces por día.

Insuficiencia renal: Ajustar la dosis basada en la concentración de creatinina sérica: 120-250 micromol / l: 15 mg / kg dosis diaria; 250-500 micromol / l: 15 mg / kg una vez al día;> 500 micromol / l: 7,5 mg / kg una vez al día o 15 mg / kg una vez cada 48 horas.

Vía Endovenosa

Manejo a corto plazo de la hemorragia

Adultos: 0,5-1 g (1-2 amp) 2-3 veces al día o 25-50 mg / kg al día en infusión continua.

Niños: 10 mg / kg dosis 1 a 2 veces por día.

Insuficiencia renal: Ajustar la dosis sobre la base de la concentración de creatinina en suero: 120-250 micromol / l: 10 mg / kg , diaria; 250-500 micromoles / l: 10 mg / kg una vez al día;> 500 micromol / l: 5 mg / kg una vez al día o 10 mg / kg una vez cada 48 horas.

- **Incompatibilidades:** Incompatible con la droga Bencilpenicilina.
- **Modo de Administración :** El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** por vía oral puede ser administrado con o sin alimentos. El modo de ingesta no afecta la biodisponibilidad del principio activo.
- **Sobredosificación :** Síntomas: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática.
- **Contraindicaciones:** Pacientes con Insuficiencia renal grave, coagulación intravascular diseminada, enfermedad tromboembólica, trastornos visuales y hemorragia subaracnoidea. Pacientes con tendencia trombótica pronunciada.
- **Precauciones Especiales :** insuficiencia renal de leve a moderada , hipermenorreas, historia previa de enfermedad tromboembólica, hematuria. No administrar la medicación endovenosa mayor a 1 ml./ min. debido al riesgo de hipotensión.
- **Farmacovigilancia:** Se debe efectuar con el laboratorio y con la clínica. Control de la hemostasia. Control frecuente del funcionalismo hepático y especialmente renal. Monitoreo de la visión ocular y examen oftalmológico periódicamente durante el uso a largo plazo. Suspender si la perturbación se produce en la percepción de los colores.
- **En hematurias masivas controlar posible obstrucción uretral.**
- **Embarazo:** El **Ácido tranexámico (AROTRAN)** atraviesa la barrera placentaria pero no hay referencias de efectos adversos en el feto. Se recomienda precaución.
- **Categoría B:** Los estudios en reproducción animal no han demostrado riesgo fetal pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o estudios de reproducción animal que refieran un efecto adverso (que no sea una disminución de la fecundidad) no confirmada en estudios controlados en mujeres en el 1er trimestre: No hay evidencia de riesgo en el último trimestre. Sin embargo, como medida de precaución, únicamente debe emplearse durante el embarazo en caso que no exista una alternativa más segura.

- **Categorías de uso en embarazo:**



- **Lactancia:** Se elimina en leche materna . En cantidades mínimas se recomienda el uso de este medicamento con precaución en madres amamantando.
- **Reacciones Adversas:** Los efectos adversos más frecuentes que puede producir el uso del **Ácido tranexámico (AROTRAN)** son los siguientes: Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, trastornos visuales, mareos, zumbido de oídos, erupciones en la piel, hipotensión (después de una rápida administración intravenosa), y probables eventos tromboembólicos.
- **Interacciones con factores de la coagulación:** Cuando se administra **Ácido tranexámico (AROTRAN)** junto con **factor IX** se ha observado riesgo elevado de trombosis.
- **Interacciones con otras drogas: Ácido Tranexámico (AROTRAN) vs. Acido Retinoico.**

Efectos adversos de la combinación ácido tranexámico- ácido retinoico:

El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** causa **toxicidad aditiva** con el **ácido retinoico**.

Nivel de gravedad de la interacción:

Severity Level :



Moderado a severo: Estos medicamentos pueden interactuar en el potencial deterioro de la condición del paciente. El paciente debe ser controlado para las posibles manifestaciones de la interacción. Puede ser necesaria intervención médica o un cambio en la terapia.

Nivel de Documentación:

Bueno. Aunque los estudios controlados no se hayan realizado, varios informes de casos han sido documentados y otros datos sugieren fuertemente que esta interacción existe.

Mecanismo probable:

El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** puede exacerbar los efectos de la tretinoína procoagulante, especialmente en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA).

Episodios tromboembólicos graves y en ocasiones fatales han sido reportados en pacientes con LPA que recibieron la combinación. Vigilar estrechamente a los pacientes con esta patología.

Medidas que han de adoptarse:

1. Monitoreo del tiempo de protrombina.
2. Uso combinado con extrema precaución.

El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** pertenece a la clase de los fármacos antifibrinolíticos, utilizados en el tratamiento de la hemorragia.

El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es un antifibrinolítico que inhibe la activación del plasminógeno.

El ácido retinoico pertenece a la clase de la Tretinoína (Tretinoin).

La Tretinoína es la forma de ácido de la vitamina A.

La Tretinoína se utiliza en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA) produciendo citodiferenciación y disminuyendo la proliferación de células de la LPA.

Referencias:

(XXVI) *Medicines complete: Baxter K (ed). Tretinoína + Antifibrinolíticos: Stockleys Interacciones farmacológicas. RPS Publishing, Londres, Reino Unido, disponible en URL: <http://www.medicinescomplete.com/mc> [Consultado el 21/04/2009].*

(XXVII) *Tsukada N, Wada K, Aoki S et al: Induction therapy with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a clinical study of 10 cases, including a fatal [correction of fetal] case with thromboembolism. Intern Med (1996) 35 (1/Jan): 10-4.*

- **Almacenamiento:** Intravenosa: Almacenar a 15-30 ° C (59-86 ° F). Oral: Conservar a 15-30 ° C (59-86 ° F).
- **Mantener fuera del alcance de los niños.**
- **Conservar lejos del calor y la luz directa.**
- **Marcas en otros Países del Acido tranexámico:** Alemania Cyklokaprón EE. UU. Cyklokaprón UE (EMEA) Amchafibrin. Fabricantes: Pharmacia & Upjohn (EEUU), Pharmacia (Alemania), Amchafibrín Rottapharm (Italia).
- **Consideraciones Finales:** En condiciones fisiológicas y patológicas el aumento de la actividad fibrinolítica induce un aumento en la permeabilidad vascular y el desarrollo y progresión de la hemorragia, alergia y otras reacciones biológicas inducidas por la plasmina. El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** tiene la capacidad de inhibir la actividad de la plasmina originando un efecto antihemorrágico, antialérgico y antiinflamatorio.

Acción sobre la Plasmina: El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** inhibe la unión de la plasmina o el plasminógeno a la fibrina a través del **receptor de la lisina**, el cual es también el sitio de recepción para la plasmina y el plasminógeno. En síntesis, el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** inhibe la fibrinólisis inducida por la plasmina y además en presencia de anti plasminas (Ej. Alfa II macroglobulina). La acción antifibrinolítica del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es incluso posteriormente reforzada.

Acción Hemostática: Cuando el nivel de plasmina en sangre es elevada varios fenómenos ocurren como la inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de los factores de

la coagulación. Igualmente una escasa elevación del nivel de plasmina en sangre induce fibrinolisis.

El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** es considerado una droga con efectos hemostáticos por su efecto de inhibición de la fibrinolisis en cualquier tipo de hemorragias.

Acción Antialérgica y Antiinflamatoria: El **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** inhibe la producción de quininas y otros péptidos activos inducidos por la plasmina, evitando el aumento de la permeabilidad vascular, lesiones inflamatorias y alérgicas. (Acciones demostrados en cerdos de Guinea y ratas)

Estudios Clínicos: Acción Hemostática: Un efecto hemostático del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** fue observado en 2063 de 2802 pacientes (73.6%) en formulación de capsulas y tabletas y en 594 de 709 pacientes (83.8%) en formulación de ampollas en pacientes con tendencias hemorrágicas secundarios a leucemias, anemia aplásica y púrpura, todas ellas consideradas enfermedades hematológicas asociadas con hiperfibrinolisis sistémica o hemorragias anormales como epistaxis, hemoptisis, metrorragias, hematurias, intra y post operatorias.

Acciones Antialérgicas y Antiinflamatorias: En desórdenes de la piel el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** fue efectivo para síntomas como el prurito, edemas y eritema en 135 de 223 pacientes (60.5%) en un estudio clínico abierto y controlado que evaluó su efecto en enfermedades de la piel como edema, urticaria, alergia a drogas y toxidermia. En un estudio comparativo doble ciego conducido para evaluar los efectos del **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** sobre el prurito, edemas, enrojecimiento y otros síntomas, de 67 pacientes 35 fueron asignados al **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** y 32 a placebo, se observó una respuesta excelente en 62.9 % (22 casos) para el **Ácido Tranexámico (AROTRAN)** vs. 31.3 % (10 casos) para el placebo. (P < 0.05).

- **Palabras clave:** Acido tranexámico (AROTRAN)- plasminógeno- activadores del plasminógeno- plasmina- fibrina- receptores de lisina- análogo- antifibrinolítico- actividad-especificidad- potencia.

- **Nómina de Trabajos Científicos :**

- (I) **Uso del Acido tranexámico versus desmopresina nasal en la menorragia.** Kouides PA, y Col. Br J Haematol.2009 Apr;145(2):212-20.
- (II) **El efecto del Ácido Tranexámico para el tratamiento de las hemorragias uterinas secundaria al uso de DMPA.** Senthong AJ, Taneepanichskul S. J Med Assoc Thai.2009 Apr; 92 (4): 461-5.
- (III) **Antifibrinolíticos para el sangrado menstrual abundante,** Lethaby A, Farquhar C, Cooke I, Biblioteca Cochrane Plus No. 3, 2008.Oxford
- (IV) **Eficacia del Ácido Tranexámico en la hemorragia post cesárea.** Sekhavat L y Col. J. Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Jan; 22(1):72-5.
- (V) **Estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con menorragias.** Claire S Philipp y Col .Blood 2008 112. ASH Abstracts 2008 112.
- (VI) **Ácido Tranexámico y cirugía dento alveolar: Hemofilia Tipo A en un hombre con resección hepática por metástasis. Implicaciones del Manejo anestésico.** Fuentes García D, Ramirez Muños G. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2009 Mar; 56(3)190-1.
- (VII) **La Aprotinina incrementa la mortalidad comparada con el Ácido Tranexámico en cirugía Cardíaca. Un metaanálisis de trabajos randomizados.** Takagi H y Col. Interact Cardiovasc Thorac Surg.2009 Jul; 9(1): 98-101.
- (VIII) **Puede la aplicación local del Ácido Tranexámico reducir la pérdida de sangre post-operatoria en la cirugía de by- pass coronario? Estudio randomizado y controlado.** Fawzy H y col J Cardiothorac Surg .2009 Jun 18; 4(1):25.

- (IX) Efecto del ácido tranexámico en el sangrado postoperatorio de cirugía cardíaca en pediatría. C.A Varela Crespo y Col. Rev Esp. Anesthesiol. Reanim. 2007; 54: 155-161.
- (X) Uso del Ácido Tranexámico en la coagulación intravascular diseminada con fibrinólisis asociada en la disección de aorta en un paciente con insuficiencia renal crónica. Kimura S y Col. Int J Hematol. 2009 May; 89(4):549-52. Epub 2009 Apr 21.
- (XI) Prevención y tratamiento de la hemorragia grave: Manucci Pier, Marcel Levi, New Engl J Med 2007;356:2301-11
- (XII) Hemorragia en los portadores de hemofilia. Iris Plug y Col. Blood, Jul 2006; 108: 52 - 56.
- (XIII) Reducción del sangrado quirúrgico mediante la utilización del Ácido Tranexámico. Pleym H, Stenseth R, Wahba A y Col. Cardiovascular Anesthesia 96: 923-928 2003.
- (XIV) Uso del ácido tranexámico endovenoso reduce la transfusiones alogénicas en el reemplazo total de cadera y rodilla. Metaanálisis Ho Km, Ismail H. Anaesth Intensive Care, 2003 Oct; 31 (5): 529-37.
- (XV) El Hospital Clinic de Barcelona reduce en un 70% las transfusiones durante la cirugía de prótesis de rodilla. 5 feb del 2008. Hospital Clínicas Barcelona. ABC Periódico Electrónico Madrid.2009.
- (XVI) Efecto de un bolo intravenoso de Ácido Tranexámico en la pérdida de sangre durante el reemplazo total de Cadera. Rajesparan K y Col J. Bone Joint Surg Br.2009 Jun;91 (6) :776-83
- (XVII) El Ácido Tranexámico reduce la pérdida de sangre en artroplastias de cadera segmentada: Un estudio randomizado doble ciego de 39 pacientes con osteoartritis. Niskanen Ro, Korkala OL. Acta Orthop.2005 Dec; 76 (6): 829 -32.
- (XVIII) Enjuague bucal con Ácido Tranexámico en pacientes tratados con anticoagulantes orales (AO) sometidos a procedimientos quirúrgicos odontológicos. Bernardoni Socorro y Col. Invest. Clin ; 39(2):77-83, Jun, 1998. tab.
- (XIX) Pacientes tratados con terapéutica anticoagulante oral y extracciones dentarias. S. Anastasovski y Col. (ISHT 2009, Abstracts .P-028)
- (XX) Concentración acuosa de Ácido Tranexámico después del 5% o 10 % de administración en el ojo. Jahadi Hosseini HR, y Col. Eur J Ophthalmol. 2009 Jul-Aug;19(4):661-6.
- (XXI) Riesgo hemorrágico y mejoría de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con terapia anticoagulante. Mark A. Crowther y Col. Blood, 15 May 2008, Vol. 111, No. 10, pp. 4871-4879.
- (XXII) El Efecto del Acido tranexámico y Captopril en procesos inflamatorios. L.I. Mukhametova y Col. ISHT 2009, Abstracts PC-005.
- (XXIII) Eficacia del Ácido Tranexámico en altas dosis para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria. New England Journal of Medicine. Volume 345:926, Sept 20, 2001, Number 12. Carlos Sabbá Md y Col. Universidad di Bari.
- (XXIV) Actividad fibrinolítica en lesiones de telangiectasia hemorrágica hereditaria Kwaan HC, Silverman S. Arch Dermatol 1973; 107: 571-573.
- (XXV) Tratamiento con ácido tranexámico intranasal en severos episodios de epistaxis en la telangiectasia hemorrágica. Klepfish A y Col. Arch Intern Med 2001;161: 767.
- (XXVI) Tetratoína + antifibrinolíticos: Interacciones farmacológicas de Stockley, RPS Publishing, Londres, Reino Unido, disponible en URL: <http://www.medicinescomplete.com/mc>. Medicines Complete: Baxter K (ed).
- (XXVII) Terapia de inducción con ácido trans- retinoico para leucemia promielocítica aguda: un estudio clínico de 10 casos, incluido un caso fatal de tromboembolismo. Tsukada N, Wada K, Aoki S et al. Intern Med (1996) 35 (1/Jan): 10- 14.
- (XXVIII) Manejo práctico de la deficiencia de C1 inhibidor. Pedraz J, Dandén E, García Diez A. Actas Dermatosifilogr. 2007 May; 98(4): 240- 9.