

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MICROBIOLOGÍA

**HIPERFIBRINÓLISIS: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, MÉTODOS  
DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO.**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Microbiología para optar por el grado y título de Especialista en Hematología.

KAROL CALVO ARRIETA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

2021

## Dedicatoria.

A la dra. Andrea Parra Mora, jefa de la Sección de Hematología del Laboratorio Clínico del Hospital Calderón Guardia por todo su apoyo a lo largo de la especialidad. A la dra. Galia Rojas Contreras, por su colaboración en el ingreso a la especialidad.

## Agradecimientos.

En primer lugar, agradezco a Dios permitirme vivir esta experiencia y guiarme durante el proceso. En segundo, a mis padres por ser mi inspiración para luchar cada día. Por último, a mis estimables compañeros del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, quienes me han prestado siempre su apoyo para la culminación de este proceso.



**SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA**

**ACTA-63-2021**

**Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación**

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el miércoles 28 de julio de 2021 con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante **Karol Cristina Calvo Arrieta** carné # **B21251**, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de **Especialista en Hematología**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: **Walter Rodríguez Romero, Esp.**, quien preside y tutor, **Sandra Boza Oreamuno, MSc.** y **Xinia Gómez Montero, Esp.** lectoras.

**ARTICULO 1**

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: **"Hiperfibrinólisis: mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos y tratamiento"**

**ARTICULO 2**

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

**ARTICULO 3**

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado ☒ Reprobado ☐

**ARTICULO 4**

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y el Postulante, a las 17:25 horas.

| Nombre                                         | Firma | No. Cédula |
|------------------------------------------------|-------|------------|
| Walter Rodríguez Romero, Esp.<br>Quien preside |       | 106380038  |
| Sandra Boza Oreamuno, MSc.                     |       | 109340556  |
| Xinia Gómez Montero, Esp.                      |       | 107470284  |
| Karol Calvo Arrieta<br>Estudiante              |       | 115540713  |

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nota: Solamente firmarán el acta los responsables de la actividad descrita

Si el trabajo es merecedor de mención de honor anotar en observaciones

## Tabla de contenidos

|                                                                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Dedicatoria.....                                                                                                      | ii   |
| Agradecimientos.....                                                                                                  | iii  |
| Tabla de contenidos.....                                                                                              | v    |
| Resumen.....                                                                                                          | vi   |
| Abstract.....                                                                                                         | vii  |
| Lista de cuadros.....                                                                                                 | viii |
| Lista de figuras.....                                                                                                 | viii |
| Introducción.....                                                                                                     | 1    |
| Justificación.....                                                                                                    | 4    |
| Objetivos general y específicos.....                                                                                  | 5    |
| Metodología.....                                                                                                      | 6    |
| Capítulo 1. Mecanismos fisiopatológicos de las distintas formas de hiperfibrinólisis.....                             | 7    |
| Hiperfibrinólisis inducida por trauma.....                                                                            | 7    |
| 1. CID- fibrinólisis.....                                                                                             | 8    |
| 2. La proteína C activada.....                                                                                        | 10   |
| 3. Lesión del glicocálix.....                                                                                         | 12   |
| 4. Mecanismo fibrinogenocéntrico.....                                                                                 | 14   |
| Hiperfibrinólisis secundaria a cirugía mayor.....                                                                     | 15   |
| Hiperfibrinólisis secundaria a cirugía cardíaca.....                                                                  | 15   |
| Hiperfibrinólisis secundaria a cirugía y enfermedad hepáticas.....                                                    | 20   |
| Capítulo 2. Métodos diagnósticos disponibles: pruebas de coagulación convencionales y las pruebas viscoelásticas..... | 23   |
| a. Activadores de plasminógeno y plasmina en sistemas purificados.....                                                | 23   |
| b. Tiempo de lisis del coágulo de euglobina.....                                                                      | 24   |
| c. Medición de componentes proteicos individuales.....                                                                | 25   |
| d. Pruebas viscoelásticas.....                                                                                        | 25   |
| Capítulo 3. Tratamiento actual y el disponible a nivel de Costa Rica.....                                             | 30   |
| Aprotinina.....                                                                                                       | 30   |
| Ácido tranexámico.....                                                                                                | 31   |
| Ácido $\epsilon$ - aminocaproico (EACA).....                                                                          | 31   |
| Seguridad y eficacia de los distintos antifibrinolíticos.....                                                         | 31   |
| Conclusiones.....                                                                                                     | 36   |

## Resumen

En las últimas décadas, con el incremento de los procedimientos médicos mayores como cirugías cardíacas, trasplantes de órgano sólido, y de los accidentes en carretera, la importancia de la hiperfibrinólisis se ha hecho evidente, esto debido a la morbilidad y mortalidad asociada con este cuadro. Se ha determinado que entre los pacientes que son diagnosticados con cuadros severos de hiperfibrinólisis se presenta hasta un 40% de mortalidad, mientras que aquellos con una hiperfibrinólisis moderada, se presenta hasta un 12% de mortalidad. Por lo tanto, se consideró importante realizar una revisión bibliográfica actualizada de los mecanismos fisiopatológicos detrás de los distintos cuadros en los que se puede presentar la hiperfibrinólisis, y una comparación de los métodos diagnósticos disponibles en el país y en el mundo; esto con el objetivo de brindar a los profesionales relacionados con el diagnóstico de laboratorio información actualizada para el abordaje de estos casos desde la perspectiva del laboratorio clínico. Se encontraron 3 situaciones clínicas en las cuales hay una activación excesiva de la fibrinólisis: coagulopatía inducida por trauma, hiperfibrinólisis secundaria a cirugía cardíaca y secundaria a cirugía o enfermedad hepática. Con respecto a la hiperfibrinólisis inducida por trauma y la secundaria a la cirugía cardíaca se ha evidenciado el papel central de la lesión al endotelio como un factor desencadenante de la activación excesiva del sistema fibrinolítico. Por otro lado, en lo referente a la hiperfibrinólisis secundaria a enfermedad y cirugía hepáticas se da un estímulo fibrinolítico que se basa en la disminución del aclaramiento del t-PA y una síntesis disminuida de la  $\alpha_2$ -antiplasmina. Tomando esto en consideración es de suma importancia que en todos los sujetos que presenten con estas condiciones se evalúe el perfil fibrinolítico, tomando en cuenta la mortalidad y morbilidad asociadas a la hiperfibrinólisis. Además, se ha determinado que las pruebas viscoelásticas son la base del diagnóstico clínico de los cuadros hiperfibrinolíticos, sin embargo, algunas veces en cuadros de hiperfibrinólisis leves o moderados pueden arrojar resultados normales. Por último, en Costa Rica se encuentra disponible únicamente el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico, no obstante, distintos estudios han determinado que este tiene una eficacia similar al ácido tranexámico y la aprotinina respecto a la reversión de una fibrinólisis anormalmente aumentada.

Palabras clave: fibrinólisis, hiperfibrinólisis, coagulopatía, viscoelásticas.

## Abstract

In recent decades, with the increase in major medical procedures such as cardiac surgeries, solid organ transplants, and road accidents, the importance of hyperfibrinolysis has become evident, due to the morbidity and mortality associated with this condition. It has been determined that among patients who are diagnosed with severe hyperfibrinolysis, there is up to 40% mortality, while those with moderate hyperfibrinolysis, there is up to 12% mortality. Therefore, it was considered important to carry out an updated bibliographic review of the pathophysiological mechanisms behind the different conditions in which hyperfibrinolysis can occur, and a comparison of the diagnostic methods available in the country and in the world. This with the aim of providing professionals related to laboratory diagnosis with updated information to address these cases from the perspective of the clinical laboratory. Three clinical situations were found in which there is an excessive activation of fibrinolysis: trauma-induced coagulopathy, hyperfibrinolysis secondary to cardiac surgery and secondary to surgery or liver disease. Regarding hyperfibrinolysis induced by trauma and secondary to cardiac surgery, the central role of endothelial injury has been evidenced as a triggering factor for excessive activation of the fibrinolytic system. On the other hand, about hyperfibrinolysis secondary to liver disease and surgery, there is a fibrinolytic stimulus that is based on the decrease in t-PA clearance and a decreased synthesis of  $\alpha_2$ -antiplasmin. In conclusion, it is extremely important to evaluate the fibrinolytic profile in all subjects with these conditions, considering the mortality and morbidity associated with hyperfibrinolysis. In addition, it has been determined that viscoelastic tests are the basis of the clinical diagnosis of hyperfibrinolytic pictures, however, sometimes in mild or moderate hyperfibrinolysis pictures they can give normal results. Finally, in Costa Rica only  $\epsilon$ -aminocaproic acid is available, however, different studies have determined that it has a similar efficacy to tranexamic acid and aprotinin with respect to the reversal of abnormally increased fibrinolysis.

Keywords: fibrinolysis, hyperfibrinolysis, coagulopathy, viscoelastic.

## Lista de cuadros

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Cuadro I. Comparación entre los métodos ROTEM y TEG.....                   | 26 |
| Cuadro II. Tabla comparativa entre los derivados sintéticos de lisina..... | 32 |

## Lista de figuras.

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Mecanismos subyacentes a la TIC..... | 15 |
|------------------------------------------------|----|



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Karol Cristina Calvo Arrieta, con cédula de identidad 115540713, en mi condición de autor del TFG titulado Hiperfibrinólisis: mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos y tratamiento.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO \* ☐

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Introducción.

La fibrinólisis es un sistema enzimático que se activa en paralelo con la cascada de la coagulación y sirve para localizar y limitar la formación del coágulo (Franchini & Mannucci, 2018). La distribución regional de células endoteliales especializadas que contribuyen al sistema fibrinolítico refleja la importancia de localizar y limitar este proceso (Moore *et al*, 2017). La fibrinólisis es responsable de la degradación de la fibrina que funciona a través de dos controladores opuestos, que regulan a favor y en contra la conversión del plasminógeno a plasmina en delicado equilibrio (Franchini & Mannucci, 2018). Por esta razón, para describir los mecanismos detrás de los distintos cuadros de hiperfibrinólisis, es necesario llevar a cabo una detallada descripción del conocimiento actual del sistema fibrinolítico normal para así comprender los estados patológicos asociados.

La plasmina fue descrita por primera vez en 1945 y es la enzima clave del sistema fibrinolítico (Christensen & Macleod, 1945). Esta proteína es liberada por el hígado como un zimógeno (el plasminógeno), y puede ser convertido en plasmina por tres distintos activadores endógenos: el activador tisular del plasminógeno (t-PA), el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) y la activación por medio de la vía intrínseca de la coagulación (Silveira, 2020). El t-PA es producido por las células endoteliales, mientras que el u-PA es producido por los monocitos y el epitelio urinario (Moore *et al*, 2017); en respuesta a estímulos como la trombina y la bradiquinina, o la inflamación y la reparación de tejidos, respectivamente (Hoffman *et al*, 2019). Finalmente, la vía intrínseca de la coagulación puede activar directamente al plasminógeno, o favorecer su activación vía t-PA y u-PA, mediante la exposición a superficies no endoteliales como ocurre en los circuitos de circulación extracorpórea y en la hemodiálisis (Bronisz *et al*, 2004).

Por otro lado, existe una vía de activación exógena del plasminógeno, la cual está dada por una activación indirecta del plasminógeno (por ejemplo, mediante la enzima estreptoquinasa de *Streptococcus pyogenes*). Y a pesar de que puede contribuir en la disolución del trombo, es un mecanismo de mucha menos importancia que la activación endógena (Brogden *et al*, 1973).

Adicional a los activadores que se mencionaron anteriormente, la activación del plasminógeno es mucho mayor después de unirse con el extremo COOH terminal de los residuos de lisina de la fibrina (C-ter Lys), esto debido a un cambio conformacional del plasminógeno de una

conformación tensa a una relajada, y la formación de un complejo terciario en la fibrina con el t-PA (Rijken & Lijnen, 2009) (Urano *et al*, 2018). Las C-ter Lys, generadas por la escisión de fibrina catalizada por plasmina, son esenciales para amplificar las uniones de plasminógeno y tPA a través de los sitios de unión a lisina que se encuentran en sus dominios kringle (Thorsen, 1992), y de esta forma se amplifica también el proceso fibrinolítico.

Por otro lado, las células endoteliales también producen el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el mayor regulador tanto del t-PA como del u-PA (Hoffman *et al*, 2019). Por lo tanto, la actividad fibrinolítica neta depende del balance dinámico entre la liberación de activadores del plasminógeno y del PAI-1 (Hoffman *et al*, 2019).

Así como se estableció el rol de las células en la hemostasis mediante el modelo celular de la coagulación (Hoffman & Monroe, 2001), se ha determinado que las plaquetas tienen una función fundamental en el sistema de la fibrinólisis. Las plaquetas tienen una actividad antifibrinolítica debido a los mediadores contenidos en sus gránulos alfa, la  $\alpha_2$  antiplasmina ( $\alpha_2AP$ ), el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) y el PAI-1 (Plow & Collen, 1981; Booth *et al*, 1988; Mosnier *et al*, 2003).

La función de TAFI activado (TAFIa) es remover el extremo COOH terminal del residuo de lisina o arginina de las proteínas. La remoción de este residuo de la fibrina reduce la unión y la eficiencia de la activación del plasminógeno (Sakharov *et al*, 1997) lo que lleva a una limitación de la fibrinólisis. TAFI es activado por la trombina, y su función catalítica se potencia en la presencia de trombomodulina (TM), esto debido a que la TM altera la conformación de TAFI haciéndola más accesible a su activación mediante la trombina (Plug & Meijers, 2016). La plasmina también se ha identificado como un activador de TAFI. La eficacia de la generación de la trombina y su localización parecen regular la activación de TAFI (Suzuki *et al*, 2020). Esta aseveración es respaldada por la observación hecha en pacientes hemofílicos y con tratamientos anticoagulantes para trastornos protrombóticos, en los cuales se ha demostrado que las deficiencias en la generación de trombina llevan a una activación deficiente de TAFI y un favorecimiento de la fibrinólisis (Broze *et al*, 1999).

Sin embargo, las plaquetas activadas muestran también una actividad profibrinolítica al unirse tanto al plasminógeno como el tPA en su superficie, lo cual permite su interacción para que se inicie la fibrinólisis (Brzoska *et al*, 2017).

Por otro lado, en los últimos años se han identificado nuevos actores en el proceso de fibrinólisis que antes no eran considerados. Por un lado, el material nuclear expulsado por células muertas o activadas ha sido identificado como un nuevo participante en la inflamación y la trombosis. Se ha determinado que las histonas estimulan la formación de trombina en humanos (Abrahams *et al*, 2013) y fomenta la trombosis venosa profunda en ratones (Brill *et al* 2012). Además, otros estudios han encontrado que las histonas modifican la estructura de la fibrina mediante el incremento del grosor de las fibras, y estabilizan el coágulo al unirse a grandes productos de degradación de la fibrina (Varju *et al*, 2015). Estos trabajos coinciden con un efecto procoagulante de las histonas, sin embargo, un artículo reciente basado en un análisis *in vitro* ha encontrado que estas estimulan fuertemente la fibrinólisis mediada por scu-PA (precursor de cadena libre del u-PA), lo cual señala que exhiben un efecto opuesto en el sistema fibrinolítico que puede depender del sitio del cuerpo, el tiempo y la concentración de histonas que sean liberadas (Semeraro *et al*, 2020).

En condiciones fisiológicas el sistema fibrinolítico se encuentra balanceado entre estos dos moduladores opuestos, una fibrinólisis anormalmente reducida o excesiva puede resultar en trombosis (hipofibrinólisis) y en sangrado (hiperfibrinólisis), respectivamente (Franchini & Mannucci, 2018). La hiperfibrinólisis patológica fue descrita por primera vez por Starzl *et al* en 1963 mediante el uso de la tromboelastografía (TEG) durante la fase operatoria temprana de un trasplante de hígado. Además, se ha determinado que la hiperfibrinólisis puede ser primaria (anormalidades cualitativas o cuantitativas en las proteínas directamente involucradas en el proceso lítico) o secundaria (condiciones de activación excesiva de enzimas fibrinolíticas normales, o susceptibilidad incrementada de la fibrina a proteólisis) (Kolev & Longstaff, 2018). En cualquier caso, si la hiperfibrinólisis no es diagnosticada y tratada con brevedad, tiene una alta mortalidad por hemorragia (Moore *et al*, 2014; Roberts *et al*, 2013).

## Justificación.

En las últimas décadas, con el incremento de la esperanza de vida, y de los procedimientos médicos mayores como cirugías cardíacas, trasplantes de órgano sólido, y el incremento de los accidentes en carretera, la importancia de la hiperfibrinólisis se ha hecho evidente, esto debido a la morbilidad y mortalidad asociada con los episodios hemorrágicos relacionados a este cuadro.

Asimismo, sin el diagnóstico adecuado y oportuno estos cuadros pueden llevar a la necesidad de transfusión masiva con las complicaciones asociadas para el paciente, y el agotamiento de los distintos productos sanguíneos en los bancos de sangre (Pham & Shaz, 2013; Taylor *et al*, 2018; Wang *et al*, 2020). Lo cual en el contexto de la pandemia por el SARS-CoV2 es sumamente importante, debido a la disminución de los donantes en los bancos de sangre (Loua *et al*, 2021; Stanworth *et al*, 2020).

En Costa Rica, hasta el momento se han publicado un total de 6 trabajos de revisión bibliográfica relacionados a la importancia de la hiperfibrinólisis asociada con cirugía cardíaca, hemorragia posparto, sangrado masivo y coagulopatía inducida por trauma (Rodríguez, 2016; Anchía, 2018; Mata, 2013; Roldán, 2015) y la importancia de la tromboelastografía para el manejo del sangrado en general y de la hiperfibrinólisis (Zumbado, 2018). Sin embargo, hasta el momento no ha habido ninguna revisión a nivel de Costa Rica que examine además los mecanismos fisiopatológicos detrás de los cuadros de hiperfibrinólisis y sus abordajes terapéuticos.

Por lo tanto, es importante realizar una revisión actualizada de los mecanismos fisiopatológicos detrás de los distintos cuadros en los que se puede presentar la hiperfibrinólisis, y una comparación de los métodos diagnósticos disponibles en el país y en el mundo; esto con el objetivo de brindar a los profesionales relacionados con el diagnóstico de laboratorio información actualizada para el abordaje de estos casos desde la perspectiva del laboratorio clínico. Asimismo, describir el mejor abordaje terapéutico para cada caso y los tratamientos disponibles en nuestro país.

## Objetivos general y específicos.

### Objetivo general

Determinar el conocimiento actual sobre los mecanismos fisiopatológicos detrás de los distintos cuadros de hiperfibrinólisis, los métodos diagnósticos disponibles y el tratamiento de los distintos cuadros de hiperfibrinólisis.

### Objetivos específicos.

1. Analizar los distintos mecanismos fisiopatológicos de las formas de hiperfibrinólisis.
2. Comparar los métodos diagnósticos disponibles: pruebas de coagulación convencionales y las pruebas viscoelásticas.
3. Describir el tratamiento actual y el disponible a nivel de Costa Rica para cada forma de hiperfibrinólisis.

## Metodología.

Se revisó la literatura clínica sobre estudios publicados con respecto a los mecanismos fisiopatológicos, el diagnóstico y tratamiento de la hiperfibrinólisis. Se utilizaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Access Medicine, Access Surgery y Google Scholar, para realizar búsquedas de las palabras clave “abnormal fibrinolysis”, “primary hyperfibrinolysis”, “hyperfibrinolysis”, “hyperfibrinolysis diagnose”, “viscoelastic”. La literatura consultada fue de fuentes reconocidas internacionalmente y de no más de 10 años de antigüedad (con algunas excepciones indispensables). Además, se consultaron los mismos temas en libros y guías de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de nuestro país (BINASSS); y trabajos finales de graduación del repositorio de Sistema de bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica.

## Capítulo 1. Mecanismos fisiopatológicos de las distintas formas de hiperfibrinólisis.

### Hiperfibrinólisis inducida por trauma.

El trauma es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo. Se ha estimado que en la región europea cerca de 500 000 personas mueren cada año por causas que incluyen caídas, lesiones producidas por accidentes de tránsito, quemaduras, violencia interpersonal y suicidio (OMS, 2020). En América, la hemorragia ocurrida secundaria al trauma es la principal causa de muerte en individuos menores de 46 años (Chambers *et al*, 2019).

En el 2015, en el Instituto Nacional del Trauma de los Estados Unidos, se estimó que en el área de civiles las hemorragias severas representan más del 35% de las muertes antes de llegar al hospital, y cerca del 40% de las muertes dentro de las 24 horas posteriores al ingreso a la atención (Chambers *et al*, 2019). Además, se ha determinado que el 25% de los pacientes de trauma se ven afectados por alguna coagulopatía (Kauvar *et al*, 2006).

También, en el reporte de las 10 principales causas de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad o DALYs (por sus siglas en inglés)(representa el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura), el trauma ocurrido por accidentes en carretera ocupa el puesto número 6 (OMS, 2020b), es decir, que el trauma no es solo una causa de importante muerte, sino también representa una causa de morbilidad a largo plazo.

Dado que hasta un cuarto de los pacientes que ingresan a los centros hospitalarios debido a un trauma presentan coagulopatía (Kauvar *et al*, 2006) y entre esas hiperfibrinólisis, es importante describir sus principales causas para así comprender mejor la patogénesis la misma y contribuir con el diagnóstico oportuno.

### Concepto de coagulopatía aguda inducida por trauma.

Desde 1946 un desorden hemostático fue reportado en pacientes en estado de shock, hemorragias, quemaduras, paro cardíaco, atravesando alguna cirugía mayor, y a esta condición se le dio varios nombres diferentes como tendencia severa al sangrado (McFarlane *et al*, 1946), síndrome de desfibrinación (Stefanini, 1972), desorden de consumo (Stefanini, 1972) o coagulación intravascular difusa con fibrinólisis (Gando *et al*, 2013). En el año 2003, Brohi *et al*

introdujeron por primera vez el término coagulopatía traumática aguda (ATC), posteriormente en el 2008 Hess *et al* empezaron a usar el término coagulopatía aguda del trauma o shock (ACoTs). En el presente texto usaremos el término coagulopatía inducida por trauma o TIC por sus siglas en inglés, que ya ha sido usado en varias publicaciones (Gando & Hayakawa, 2016; Kornblith *et al*, 2019; Peng & Su, 2017).

Además, el término TIC es el más acertado debido que se ha identificado una coagulopatía provocada por el trauma por sí solo, que se presenta en los primeros 30 minutos después del trauma (Peng & Su, 2017), y ocurre incluso antes de que se lleve a cabo en los pacientes intervenciones que producen acidosis e hipotermia, como la administración de medicamentos, fluidos, transfusiones sanguíneas y maniobras de resucitación que pueden llevar a la aparición de una coagulopatía secundaria o adquirida (Peng & Su, 2017; Gando *et al*, 2011; Brohi *et al*, 2003).

La TIC ocurre únicamente en estados de shock, y es caracterizada por una anticoagulación sistémica con hiperfibrinólisis (Brohi *et al*, 2008).

Con respecto a las causas de la TIC hasta la fecha existen distintas hipótesis sobre su origen. Las cuales van a ser discutidas a continuación. Se han sugerido 4 posibles mecanismos para explicar la TIC (Dobson *et al*, 2015).

1. Coagulación intravascular diseminada (CID)-fibrinólisis.
2. La proteína C activada.
3. Lesión del glicocálix.
4. Mecanismo fibrinogenocéntrico.

#### 1. CID- fibrinólisis.

El primer mecanismo (CID-fibrinólisis) propone que la tendencia al sangrado es secundaria a una hipoperfusión o shock y daño al endotelio (Dobson *et al*, 2015). La CID según la ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) se define como un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación, con pérdida de la localización; y se debe a distintas causas. Se puede originar de un daño a la microvasculatura, el cual si es lo suficientemente severo puede producir disfunción de los órganos (Taylor *et al*, 2001). Se conoce que la CID presenta dos fenotipos, el trombótico que se asocia a los cuadros relacionados con

sepsis, y el fibrinolítico que es el que se ha asociado con las coagulopatías relacionadas con trauma (Gando *et al*, 2011; Hayakawa, 2017). La asociación de la CID con fenotipo fibrinolítico se ha dado porque algunas publicaciones describen que los pacientes cumplen con algunos de los requisitos de una coagulación intravascular, los cuales son un tiempo de protrombina prolongado (TP), un potencial mayor de generación de trombina, niveles de antitrombina más bajos, consumo de factores de la coagulación, fibrinógeno bajo y altos niveles de productos de degradación del fibrinógeno (Dobson *et al*, 2015).

Posterior al daño tisular se liberan una serie de moléculas llamadas patrones moleculares asociados al daño (DAMPs); algunos ejemplos son histonas, ADN mitocondrial, nucleosomas y HMGB1 (*high mobility group box 1*), y pueden tener un papel importante en el desarrollo de la CID (Gando & Hayakawa, 2016; Ito, 2014). Como se describió anteriormente, las histonas inducen la liberación de citoquinas (como TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  e IL-6), la activación de los neutrófilos, la liberación de NETs (*neutrophil extracellular traps*), la agregación plaquetaria con la consiguiente generación de trombina y la alteración de la activación de la proteína C dependiente de trombomodulina (Cohen *et al*, 2009; Abrahams *et al*, 2013; Zhang *et al*, 2010; Fuchs *et al*, 2011). La HMGB1 por un lado promueve el desarrollo de trombosis microvascular e inhibe la vía de la proteína C (Ito *et al*, 2007), lo cual tiene un efecto neto procoagulante. Por otro lado, las citoquinas proinflamatorias estimulan la formación y expresión del factor tisular en la superficie de los monocitos y las células endoteliales (Esmon, 1999). Y a partir del factor tisular se inicia la vía extrínseca de la coagulación con la formación terminal de trombina y fibrina. Se han encontrado niveles extremadamente elevados de factor tisular y trombina en la circulación de pacientes con CID complicada (Abrahams *et al*, 2013; Gando *et al*, 1995; Lenz *et al*, 2013).

La hipoperfusión tisular que se produce en las situaciones de trauma lleva a la liberación del t-PA, lo que conduce (según esta hipótesis) a una fibrinólisis sistémica, además de la fibrinólisis producida por la CID (Marder *et al*, 2006; Lowenstein *et al*, 2005).

Los autores que apoyan esta hipótesis afirman que el shock traumático disminuye el aclaramiento de trombina o cambia la trombina de un estado procoagulante a un anticoagulante, ya que aumenta su unión con la trombomodulina en las células endoteliales adyacentes, lo que lleva a la conversión de proteína C en proteína C activada (aPC) y la inactivación de FVa y FVIIIa (Brohi *et al*, 2007; Brohi *et al*, 2008). Además, la hipoperfusión tisular lleva a la expresión de

trombomodulina en las células endoteliales, esto acelera la formación de aPC e induce la inhibición de la generación de trombina (Gando & Hayakawa, 2016).

A pesar de lo anterior, los resultados de un estudio más reciente, realizado en un modelo animal son inconsistentes con esta hipótesis, al menos en lo que respecta a la CID, ya que en ratas con un fenotipo de hemorragia más trauma, se observó que la formación de trombina se conserva, y las plaquetas disminuyen solo ligeramente (Gangloff *et al*, 2019). Estos resultados correlacionan con otros publicados en 2011 de un estudio observacional realizado en 80 sujetos con traumatismos severos donde se reporta que no se encontró evidencia de CID según los criterios establecidos por la ISTH (Johansson *et al*, 2011). Asimismo, evidencias anatomopatológicas demuestran que la CID es muy poco frecuente en las autopsias de estos pacientes (Rizoli *et al*, 2011). Además, se ha observado que en estos individuos los tiempos de coagulación rara vez se ven tan prolongados como se presentan en la CID (Brohi *et al*, 2007). Por último, se ha descrito que, en estos casos de trauma lo que se presenta no es una coagulopatía por consumo (similar a CID) sino una imposibilidad de generar más trombina debido al efecto de la aPC mediante la trombomodulina (Brohi *et al*, 2007). Estos autores en resumen afirman que si se presentara una CID se esperaría que la formación de trombina se suprimiera por el consumo de los factores de la coagulación propio de este cuadro, y que las plaquetas disminuyeran drásticamente por el mismo consumo.

En este punto, es donde según el conocimiento actual, podrían confluir la primera y segunda hipótesis sobre la fibrinólisis en los pacientes que sufren traumatismos graves; ya que como se puede ver la primera hipótesis no explica completamente el porqué de la hiperfibrinólisis de estos pacientes, y ambas hipótesis se unen en el punto de la proteína C activada y su acción anticoagulante. Además, varios autores han desestimado, como se ha descrito, que en estos pacientes se presente una CID, aunque cumplan con algunos de sus criterios (Gangloff *et al*, 2019; Rizoli *et al*, 2011; Johansson *et al*, 2011).

## 2. La proteína C activada.

Por su parte, la segunda hipótesis, se ha nombrado la hipótesis de la aPC. Este mecanismo propone que la hemorragia se produce como consecuencia de hipoperfusión/shock, de la lesión endotelial y se presentan tiempos de coagulación prolongados (Dobson *et al*, 2015). Sin embargo, el sangrado es causado principalmente por la activación del receptor de proteína C endotelial (EPCR) y la formación del complejo TM-trombina que favorece la anticoagulación

mediante la activación de la vía de la proteína C (Brohi *et al*, 2007). La aPC tiene un efecto anticoagulante ya que inhibe, junto con su cofactor la proteína S, la formación de trombina a través de la inactivación proteolítica de los factores de coagulación Va y VIIIa, además promueve la hiperfibrinólisis al inactivar PAI-1, lo que conduce a un tPA más alto, lo que reduce el fibrinógeno y aumenta los FDP (productos de degradación del fibrinógeno) y la generación de dímero D (Brohi *et al*, 2007) (Cap & Hunt, 2014).

En un estudio realizado por Brohi *et al* en el 2007 en 208 pacientes de trauma agudo, se determinó que niveles bajos de proteína C (que son inversamente proporcionales a los de aPC) y altos niveles de trombomodulina fueron asociados con un 27% de mortalidad, en comparación con el 11% que se presentó en el grupo cuya trombomodulina era normal ( $P=0.02$ ). Por su parte, las personas cuya proteína C era baja, presentaron un 30% de mortalidad en comparación con el 5% de mortalidad que se presentó en el grupo con la proteína C normal ( $P<0.001$ ). En una investigación más reciente, publicada por Davenport *et al* en el 2017, en el que se midió directamente la proteína C activada, se determinó que entre todos los pacientes que fallecieron de manera secundaria a un trauma severo, aquellos que murieron por hemorragia dentro de las primeras 24 horas de admisión al centro presentaban un nivel mayor de aPC (30 ng/mL) con respecto a aquellos que murieron posterior a las 24 horas de admisión por falla orgánica múltiple o sepsis (8 ng/mL) ( $p<0.05$ ), y con respecto a los que sí sobrevivieron ( $1.8 \pm 0.6$  ng/mL). Por lo tanto, los niveles bajos de proteína C (o altos de aPC), y los niveles bajos de trombomodulina se asocian a una mayor mortalidad y pueden ser un factor pronóstico en los pacientes de trauma.

Por otro lado, al bloquear la actividad anticoagulante de la aPC, se previene la coagulopatía (Chesebro *et al*, 2009), lo cual indica que la coagulopatía está directamente mediada por la aPC. No obstante, en este mismo estudio, se determinó que al bloquear completamente la proteína C, se presentaba un 100% de mortalidad en ratones, esto indica que la proteína C es importante no solo en la aparición de la coagulopatía, si no también tiene otras funciones, entre las cuales este artículo propone una es la respuesta al daño, lo cual se sustenta en la observación de que la aPC presenta propiedades citoprotectoras (Riewald *et al*, 2005).

A pesar de lo anterior, una investigación de 2018 realizada por Gando *et al* donde se revisaron 17 estudios clínicos, se encontró que los niveles de proteína C en TIC estaban disminuidos en algunas investigaciones y en otras no; al igual que los niveles de aPC, los cuales estaban aumentados en algunos casos y en otros no. Asimismo, se encontró que la generación de

trombina se preservaba independientemente de los niveles de aPC. Sin embargo, como se menciona dentro del análisis que se realizó en este artículo, las metodologías utilizadas para medir la aPC fueron de dos tipos diferentes: mediante ELISA (no se mencionan los tipos) y mediante un ensayo de captura enzimático con benzamidina (la mayoría), y esto pudo haber afectado los resultados observados, lo cual limita a su vez la capacidad de realizar comparaciones entre estos estudios. Cabe señalar que en las publicaciones en las cuales se midió el nivel de aPC mediante ELISA fue donde no se encontraron diferencias entre los niveles de aPC entre los pacientes de trauma y los controles. Sin embargo, en este estudio a pesar de la variabilidad observada, la mayoría de las investigaciones consultadas sí presentaban un nivel alterado, ya sea de proteína C o de aPC en los pacientes con trauma.

Por su parte, se ha hipotetizado que esa preservación en la formación de trombina observada se puede deber a la acción de la miosina. Deguchi *et al* demostraron en 2016 que la miosina se puede unir a los factores Xa y Va y formar un complejo terciario estable llamado complejo protrombinasa, el cual promueve la activación de la protrombina. Esto explica la conservación en la formación de trombina a pesar de la coagulopatía y la fibrinólisis (Ganglof *et al*, 2019).

### 3. Lesión del glicocáliz.

La tercera hipótesis se basa en la lesión del glicocáliz. Se aborda el papel de la hipoperfusión en la lesión endotelial y su relación en la desregulación de la hemostasis en los pacientes con traumas severos. Este mecanismo propone una ruptura o desprendimiento de la malla de glicocáliz, el cual está cargado negativamente y mide de 0,1  $\mu\text{M}$  a 1  $\mu\text{M}$  de espesor; su función es recubrir y proteger el lado luminal del endotelio (Johansson *et al*, 2011; Reitsma *et al*, 2007). El glicocáliz contiene aproximadamente 1L de plasma no circulante (25% del volumen intravascular total), está formado por carbohidratos y contiene cantidades significativas de sustancias similares a la heparina (Ostrowski & Johansson, 2012). La composición del glicocáliz varía de acuerdo con tejido y el tipo de célula, pero está compuesto primordialmente por glucosaminoglicanos (GAGs) y proteoglicanos (PGs). Los principales GAGs son los heparán sulfatos, los condroitin sulfatos y el hialuronano. Los heparán sulfatos y los condroitin sulfatos están unidos a PG que pertenecen a dos familias: sindecanos y los glipicanos (Chignalia *et al*, 2017). El glicocáliz está unido a las células endoteliales subyacentes a través de los PGs (la más abundante es el sindecan-1) y glicoproteínas (Ostrowski & Johansson, 2012; Reitsma *et al*, 2007). El hecho de que el trauma severo está asociado con la degradación del glicocáliz, se ha

demostrado ya que pacientes con esta condición muestran altos niveles circulantes de sindecan-1 (Haywood *et al*, 2010; Haywood *et al*, 2011; Ostrowski & Johansson, 2012).

Un estudio realizado en pacientes admitidos directamente de la escena del accidente, en un centro especializado en trauma de Dinamarca, demostró que un alto nivel de sindecan-1 es marcador de alta degradación del glicocálix endotelial, y se asocia con una alta actividad simpato-adrenal (liberación de catecolaminas) y una mayor mortalidad, incluso después de ajustar la puntuación de gravedad de la lesión (ISS). Además, solo en quienes presentan valores altos de sindecan-1 el incremento en la gravedad de la lesión estaba asociado con mayor inflamación, daño tisular y endotelial, menor proteína C, hiperfibrinólisis y TTPA prolongado (Johansson *et al*, 2011). Además, se determinó que el nivel de sindecan-1 es un predictor independiente de mortalidad ( $P= 0.043$ , IC= 95%).

Por otro lado, sujetos con los niveles de sindecan-1 más elevados también presentaban mayores niveles de catecolaminas, IL-6, IL-10, fragmentos de histonas, trombomodulina, dímero D, tPA y uPA (Johansson *et al*, 2011b; Ostrowski *et al*, 2012). El incremento de las catecolaminas se asocia con daño tisular extenso, y a su vez estas catecolaminas infligen un daño endotelial importante (Johansson & Ostrowski, 2010), esto lleva a la activación del sistema de la coagulación, con el consiguiente consumo de factores de la coagulación y plaquetas, y también a la activación posterior del sistema fibrinolítico dada la presencia de t-PA y u-PA. El daño endotelial inducido por la activación simpatoadrenal, produce la expresión de trombomodulina en el endotelio (Brohi *et al*, 2008), la cual como se discutió anteriormente, al unirse a la trombina activa la vía de la proteína C y puede llegar a inhibir la generación de trombina; todo esto contribuye al estado hipocoagulable que se presenta en algunos pacientes con trauma severo.

Además, se ha determinado que en aquellos pacientes que sufren de daño del glicocálix endotelial se puede presentar un fenómeno que se conoce como autoheparinización, el cual se da por la liberación de las sustancias similares a la heparina que contiene este (Ostrowski & Johansson, 2012). Se ha determinado, al comparar las tromboelastografías de sujetos con heparinización endógena, que aquellos en los que se presentaba un mayor grado de heparinización se presentaban también un mayor grado de hiperfibrinólisis tardía; además recibieron más transfusiones de glóbulos rojos, plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas (PLT) durante la primera hora, y tendieron a tener una mayor mortalidad (Ostrowski & Johansson, 2012).

Esta hipótesis gira alrededor del daño endotelial, similar a las hipótesis anteriores en las que la activación de la vía de la proteína C juega un papel fundamental en la inducción de un estado hipocoagulable y la generación de un ambiente profibrinolítico, al cual se suma el efecto de la heparinización endógena instaurado por las sustancias similares a la heparina liberadas por el glicocálix dañado (Ostrowski *et al*, 2012).

#### 4. Mecanismo fibrinogenocéntrico

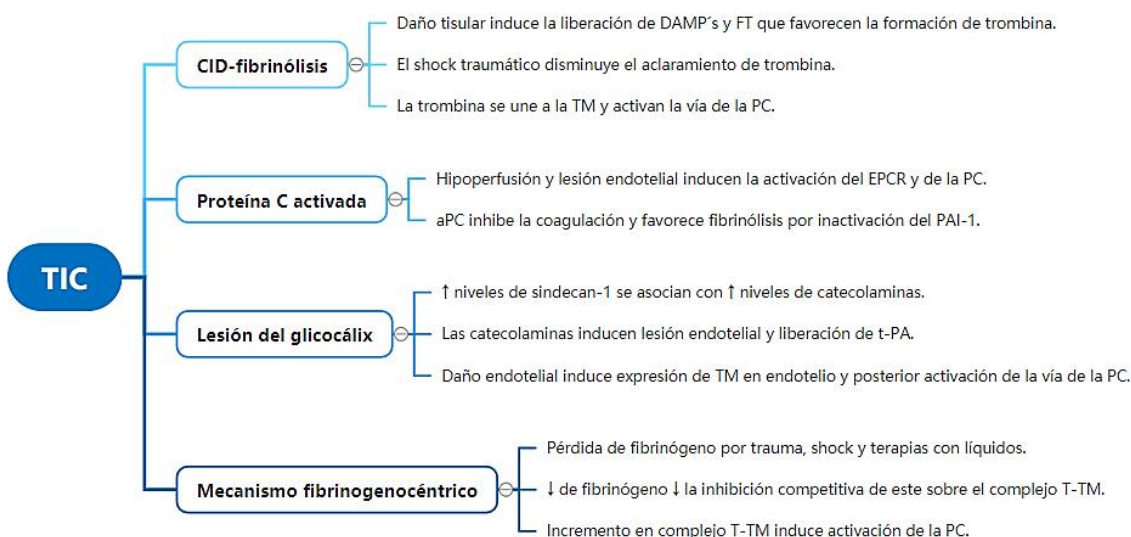
El cuarto mecanismo es la hipofibrinogenemia traumática aguda que ocurre cuando la tasa de degradación del fibrinógeno es mayor que su síntesis *in vivo*. El grado de pérdida de fibrinógeno depende de la gravedad del trauma, el shock y las terapias con líquidos. Esta hipótesis se basa en la pérdida de fibrinógeno como la detonante de la coagulopatía inducida por trauma, lo cual resulta en la reducción de las amplitudes de coágulo en las pruebas viscoelásticas, valores altos de dímero D y otros productos de degradación del fibrinógeno (Dobson *et al*, 2015). Ganglof *et al* (2019) postulan que en el caso de las TIC la disminución de la concentración de fibrinógeno puede producir la disminución del consumo de trombina. Asimismo, el descenso en la concentración de fibrinógeno puede disminuir la inhibición competitiva del complejo trombina-trombomodulina, e indirectamente activar la vía de la aPC, lo cual refuerza la tendencia al sangrado y la fibrinólisis.

Para finalizar, es posible que estas hipótesis más que procesos completamente aislados tengan una cierta participación en la TIC y la hiperfibrinólisis que se presenta en muchos pacientes de trauma severo. Además, como se ha hecho evidente hasta este punto las cuatro hipótesis que han sido desarrolladas por distintos grupos de investigación confluyen en una sola vía, la cual es la vía de la aPC.

Por esta razón, Ganglof *et al* usando modelos animales en los que se simulaban las condiciones de trauma más hemorragia, confirmaron la importancia central de la aPC en la TIC y proponen un nuevo enfoque más integral. Estos investigadores describen que la hemorragia conduce a un agotamiento del fibrinógeno, y se disminuye por lo tanto la inhibición competitiva sobre el complejo trombina-trombomodulina, lo cual mejora la activación de la proteína C. Además, el shock induce una disminución en el aclaramiento de la trombina, lo cual lleva a un incremento de la interacción entre la trombina y la trombomodulina, y por tanto la activación de la proteína C. El resultado es una hiperfibrinólisis desencadenada por la aPC. Por otro lado, el shock también conduce a un aumento de la epinefrina endógena, que como ya se mencionó produce daño

endotelial y la exposición de las sustancias similares a la heparina (como el heparán sulfato), lo cual activa la antitrombina (Ganglof *et al*, 2019). Todo esto en conjunto causa una coagulopatía caracterizada no solo por la hiperfibrinólisis, sino también por un fenotipo de tendencia al sangrado, lo cual acelera drásticamente la pérdida de sangre en estos pacientes e incrementa por tanto la necesidad de hemocomponentes y la mortalidad.

En la figura 1 se resumen todos los mecanismos mencionados anteriormente.



**Figura 1.** Mecanismos subyacentes a la fibrinólisis en la coagulopatía inducida por trauma (TIC). CID: coagulación intravascular diseminada, DAMPs: patrones moleculares asociados al daño, FT: factor tisular, TM: trombomodulina, EPCR: receptor endotelial de la proteína C, PC: proteína C, t-PA: activador tisular del plasminógeno, T-TM: trombina-trombomodulina.

Hiperfibrinólisis secundaria a cirugía mayor.

Hiperfibrinólisis secundaria a cirugía cardíaca.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa de muerte número uno a nivel global. Se ha estimado que en 2016 en el mundo murieron casi 18 millones de personas de enfermedades cardiovasculares, de estas muertes, el 85% son debido a un ataque al corazón o accidente cerebrovascular (OMS, 2017).

En algunas de estas enfermedades es necesaria la intervención quirúrgica para asegurar la sobrevivencia del paciente. El tipo de cirugía cardíaca más común en adultos es la cirugía de revascularización coronaria o CABG por sus siglas en inglés (*coronary artery bypass graft*) (NHLBI, 2012). Según los datos de la Asociación Americana del Corazón, por año en los Estados Unidos se realizan al menos 240 000 de estas cirugías (Head *et al*, 2017). El CABG es un procedimiento en donde arterias o venas autólogas son usadas como injerto para conectar arterias que se encuentran parcial o completamente obstruidas por placa de ateroma. Para lograr la precisión que esta cirugía requiere, se realiza con frecuencia un arresto cardíaco. Este arresto se realiza al ocluir la aorta ascendente y perfundir el corazón con una solución cardioplégica fría alta en potasio. El proceso requiere el uso de una máquina de circulación extracorpórea la cual provee perfusión, presión y oxigenación (mantiene la circulación) durante el periodo de 1 a 2 horas que dura el arresto cardíaco isquémico (Jarcho, 2016). Esta máquina se denomina máquina de *bypass* cardiopulmonar (CPB) (Bauer *et al*, 2020).

La hemorragia masiva o severa en cirugía cardíaca es un evento infrecuente pero clínicamente significativo. La proporción de pacientes que sangran durante una cirugía cardíaca varía del 2-10% (dependiendo de la definición de sangrado masivo utilizada), sin embargo, siempre se asocia con una tasa de mortalidad importante (Petrou *et al*, 2016).

Por otro lado, se ha reportado que hasta un 42% de los casos de sangrado que se presentan en este tipo de cirugía se deben a alguna coagulopatía (Kristensen *et al*, 2012). La coagulopatía se relaciona tanto con factores preoperatorios (uso de anticoagulantes, agentes antiplaquetarios y desordenes hereditarios de sangrado) como con factores intraoperatorios (por ejemplo, hemodilución, consumo de los factores de la coagulación y las plaquetas, administración de heparina, hipotermia, hipocalcemia, acidosis metabólica y fibrinólisis excesiva) (Najafi & Faraoni, 2014).

La transfusión perioperatoria en cirugía cardíaca se ha determinado como un factor relacionado con la mortalidad postoperatoria a corto y largo plazo (Mikkola *et al*, 2013; Bhaskar *et al*, 2012).

Además, en otra investigación realizada entre 11 963 sujetos que atravesaron una cirugía de revascularización coronaria se encontró que la transfusión de glóbulos rojos está asociada a una mayor mortalidad ( $p < 0.0001$ ), falla renal ( $p < 0.0001$ ), un soporte ventilatorio prolongado ( $p < 0.0001$ ), complicaciones cardíacas ( $p < 0.0001$ ) y eventos neurológicos ( $p < 0.0001$ ) (Koch *et al*,

2006). Otro estudio determinó que cada unidad de glóbulos rojos transfundida incrementa la posibilidad de infección hasta en un 29% (Horvath *et al*, 2013).

Se ha establecido además que un 35.8% de los pacientes que sufren un paro cardíaco (requieran o no cirugía cardíaca) sufren cuadros de hiperfibrinólisis (Schöchl *et al*, 2012). Aunque otra publicación reporta una incidencia de hasta el 50% (Viersen *et al*, 2012).

Por lo tanto, conocer los mecanismos que subyacen la coagulopatía que lleva a sangrado en estos individuos que son sometidos a cirugía cardíaca es de suma importancia, para prevenir tanto el sangrado como la consiguiente administración de productos sanguíneos que puede representar distintos riesgos como se acaba de describir.

La hiperfibrinólisis ocurre en situaciones donde hay un desbalance entre los activadores y los inhibidores del sistema fibrinolítico, lo cual genera una actividad fibrinolítica que es excesiva y puede o no estar relacionada con una hiperactivación del sistema de la coagulación (fibrinólisis primaria o secundaria) (Silveira 2021). En el caso de la cirugía cardíaca los mecanismos que subyacen la coagulopatía inducida son similares a los descritos anteriormente en el apartado de TIC.

Uno de los mecanismos que se utiliza con mayor frecuencia para explicar los cuadros de excesiva fibrinólisis en las personas que atraviesan cirugía cardíaca es el que se basa en estímulos que estresan o lesionan el endotelio. Perioperativamente las más importantes son el daño vascular, la hipoperfusión, la hipoxia, la acidosis, la estasis vascular, las sustancias vasoactivas (adrenalina, vasopresina, angiotensina, etc.). Cuando están presentes, estimulan a las células endoteliales para liberar el t-PA contenido en los cuerpos de Weibel Palade sin la necesidad de la presencia de trombina (cuadro de hiperfibrinólisis primaria) (Lowenstein *et al*, 2005; Silveira, 2021).

Este desbalance que favorece la fibrinólisis se puede agravar por la reducción de los inhibidores de la fibrinólisis, lo cual puede ser causado en parte por su absorción en el circuito extracorpóreo (Silveira, 2021). Con respecto a esto, en una investigación llevada a cabo entre pacientes que se les realizó una cirugía de CABG se determinó que la  $\alpha$ 2-antiplasmina disminuye hasta en un 45% debido a la hemodilución que puede suceder durante la cirugía y el contacto de la sangre con las vías del circuito extracorpóreo (Strauss *et al*, 2021). Se puede dar la adsorción de otras

proteínas plasmáticas, entre ellas, el fibrinógeno, lo cual puede perjudicar además la correcta formación del coágulo (Gourlan & Sheeden, 2012).

Por otro lado, el contacto de la sangre con el circuito CBP activa el sistema calicreína-quininógeno (sistema de contacto) causando un incremento subsecuente de las concentraciones de bradiquinina, la cual estimula la secreción de t-PA a través del receptor B2 de bradiquinina (Balaguer *et al*, 2013; Obtulowicz, 2016); y como se discutió anteriormente el t-PA convierte el plasminógeno en plasmina.

También, en este tipo de cirugía, a pesar de la anticoagulación completa (usualmente con heparina) (Kiziltug & Martinez, 2018) hay una activación remanente de la coagulación y depósito de fibrina dentro de los vasos (Silveira, 2021). Por lo tanto, la cirugía cardíaca, además del riesgo potencial de fibrinólisis primaria ya descrito, también se asocia con una activación significativa de la coagulación (fibrinólisis secundaria). El daño quirúrgico expone el factor tisular y activa la vía extrínseca de la coagulación, mientras que el contacto de la sangre con el circuito CPB activa la vía intrínseca (a través del sistema de contacto). Por tanto, ambas vías conducen a cierto grado de producción de trombina, incluso bajo heparinización. La trombina, a su vez, induce la secreción endotelial de t-PA y activa el sistema fibrinolítico (fibrinólisis secundaria sistémica). Además, como ya se ha descrito, la vía intrínseca puede activar directamente el plasminógeno (Silveira, 2020) o favorecer su activación a través de t-PA y u-PA, dando también como resultado una fibrinólisis secundaria (Silveira, 2021).

Hay evidencia que demuestra que el fibrinógeno unido al circuito del bypass cardiopulmonar es un sitio de unión para las plaquetas a través del receptor GP IIb/IIIa (Bollinger & Tanaka, 2017), una vez unidas las plaquetas se activan y expresan una serie de receptores en su superficie, y consisten en una superficie cargada negativamente para el ensamblaje de la coagulación (Yan *et al*, 2018). Y la generación de trombina estimula la liberación de t-PA por parte de las células endoteliales (fibrinólisis secundaria) (Sniecinski *et al*, 2012).

En un artículo publicado en 2019 se determinó que existe un importante daño del glicocáliz endotelial durante distintos tipos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Esto se realizó mediante la medición de sustancias liberadas producto del daño del glicocáliz como lo son el heparán sulfato, el hialuronano y el sindecan-1. Se observó que estas sustancias incrementaban posterior a la liberación de la pinza aórtica (Wu *et al*, 2019). Y como se describió

en el capítulo 1, estas sustancias además de inducir un fenómeno llamado autoheparinización que se ha asociado con mortalidad y fibrinólisis tardía, también los altos niveles de sindecán-1 se relacionan con mayor actividad simpatoadrenal que produce daño endotelial y la expresión de TM en el endotelio, lo cual deriva en la activación de la vía de la proteína C la inhibición de la formación de trombina y la inhibición del PAI-1.

Como se mencionó anteriormente, el fibrinógeno es una de las proteínas que se adsorbe en el CPB, y la adsorción de esta proteína atrae y activa los fagocitos como los macrófagos y los neutrófilos (Gourlan & Sheeden, 2012). Algunas investigaciones han abordado el papel de los neutrófilos y los mediadores que producen sobre la fibrinólisis. Se ha propuesto que las cirugías mayores causan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), en el cual citoquinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$ , IL-6 y la IL-8 están elevadas durante y después de la cirugía. Los polimorfonucleares activados por estas citoquinas inflamatorias liberan una serina proteasa, la elastasa, que se formula tiene un gran potencial para actuar como mediador de la destrucción tisular y para degradar las proteínas plasmáticas, incluidas la fibrina (y el fibrinógeno). Esta hipótesis es la que sugiere un estudio realizado con pacientes que se les realizó distintos tipos de cirugía cardíaca, hepática y abdominal mayor, ya que se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre un mayor nivel de dímero D y de elastasa neutrofílica (Gando *et al*, 2006). Sin embargo, en este estudio no se evaluaba la actividad fibrinolítica en estos en algún punto de las cirugías o la tasa de mortalidad por sangrado de estos.

Una publicación más reciente realizada por Barret determinó mediante la evaluación directa de la fibrinólisis, que la elastasa neutrofílica no causa fibrinólisis, sino que por el contrario degrada el plasminógeno y con esto se produce angioestatina, la cual por su parte provoca un retraso en la fibrinólisis y puede llegar a producir un *shutdown* fibrinolítico (Barrett *et al*, 2017). El *shutdown* fibrinolítico es una coagulopatía que se caracteriza por una detención de la fibrinólisis, no obstante, poco se conoce sobre los mecanismos que subyacen esta condición (Moore *et al*, 2016).

Por último, una investigación publicada en 2015 encontró que entre 83 individuos sometidos a la cirugía con CBP, aquellos que poseían el polimorfismo de PAI-1 844 G/G y de ACE (enzima convertidora de angiotensina) intrón 16 I/I presentaron mayor pérdida de sangre postoperatoria, un mayor nivel del complejo t-PA/PAI-1 y mayores niveles de dímero D (Ozolina *et al*, 2015). Este

es el único estudio realizado hasta el momento que relaciona polimorfismos genéticos con riesgo de fibrinólisis aumentada. Más estudios en este campo podría ayudar a predecir el riesgo de un cuadro hiperfibrinolítico durante distintos tipos de cirugías o intervenciones.

#### Hiperfibrinólisis secundaria a cirugía y enfermedad hepáticas.

Es bien conocido que quienes padecen enfermedades hepáticas (por distintas causas) tienen severas complicaciones hemostáticas y, están en riesgo simultáneo de trombosis y de sangrado, y el resultado neto en su hemostasia dependerá de que estímulo prevalezca sobre el otro. Además, en estos individuos muchas veces se requieren realizar distintos procedimientos quirúrgicos, como resecciones hepáticas para remover partes del hígado o incluso trasplante hepático, que pueden ser complicados por una hemostasia alterada previo a la cirugía. Por un lado, la producción hepática disminuida de proteínas anticoagulantes como la proteína C y S sumado a los niveles bajos de ADAMTS13 que provoca un incremento de los multímeros de alto peso molecular de vWF (factor Von Willebrand) y el factor VIII, y juntos incrementan el riesgo de trombosis. Por otro lado, en estos pacientes hay un riesgo importante de sangrado primero por la trombocitopenia secundaria al secuestro plaquetario o por su destrucción inmunomediada, además por la producción aumentada por parte del endotelio de óxido nítrico (NO) que inhibe la activación plaquetaria, y por último por una síntesis disminuida de factores de la coagulación y de fibrinógeno (Chan *et al*, 2020).

Asimismo, en los pacientes con patología hepática en cualquiera de estos dos cuadros clínicos (sangrado excesivo o trombosis) podría presentarse un cuadro de hiperfibrinólisis (Ferro *et al*, 2009) lo cual podría complicar severamente el curso del paciente y puede ser desencadenada por distintas razones que se discutirán a continuación.

Otro ensayo realizado en sujetos con enfermedad hepática encontró que un 31.3% presentaba una actividad hiperfibrinolítica determinada por ELT (lisis de coágulo de euglobina, ver capítulo 2). Estos pacientes eran los que justamente presentaban una enfermedad más severa según la escala de Child-Pugh, lo que indica que el riesgo de hiperfibrinólisis se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática (Hu *et al*, 2001).

Una de las complicaciones más importantes en las personas con hepatopatía es la eliminación de medicamentos y de otras sustancias de desecho del cuerpo, ya que por la misma enfermedad los metabolitos que deban ser eliminados por vía hepática, ven enlentecido su procesamiento

(Najjar & Pedromo, 2019). Se ha encontrado que las personas con cirrosis hepática tienen valores elevados de t-PA, lo cual se debe a un aclaramiento hepático disminuido del mismo (Nagaoka *et al*, 2000), esto sumado a que el t-PA es liberado por las células endoteliales por lo que la falla hepática no afecta sus niveles en sangre. Además, en hígado se sintetiza la  $\alpha$ 2-antiplasmina, por lo que en falla hepática sus niveles se encuentran disminuidos (Ferro *et al*, 2009). En resumen, el resultado neto de los estímulos serían un estado hiperfibrinolítico por aumento del t-PA y disminución de la  $\alpha$ 2-antiplasmina.

Además, se han encontrado niveles disminuidos del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina o TAFI en casos de cirrosis. Gresele *et al* (2008) encontraron niveles significativamente disminuidos en cuadros de cirrosis con respecto a controles saludables ( $p < 0.0001$ ), así como un tiempo de fibrinólisis más corto pero esta relación no fue estadísticamente significativa. Este estudio concluyó que un nivel bajo de TAFI es fuerte predictor independiente de mortalidad. La correlación entre niveles bajos de TAFI y la ocurrencia de hiperfibrinólisis son contradictorios, por un lado, los resultados de Colucci *et al* (2001) y Van Thiel *et al* (2001) coinciden con la recién mencionada investigación en que los niveles bajos de TAFI se relacionan con hiperfibrinólisis, pero otros autores como Lisman *et al* (2001) no encontraron tal relación.

Otro punto por considerar es la resección hepática, que es uno de los tratamientos más utilizados para intervenir las enfermedades del hígado, tanto malignas como benignas. Para reducir el sangrado durante esta intervención se realiza una técnica llamada la maniobra de Pringle que consiste en algo muy similar a lo que ocurre en la cirugía de CBP, ya que se coloca una pinza en el ligamento hepatoduodenal, lo cual interrumpe el flujo sanguíneo a través de la arteria hepática y la vena porta (Karanicolas *et al*, 2016) lo cual brinda un campo quirúrgico más limpio para realizar la cirugía y disminuye la pérdida sanguínea durante la misma. No se hallaron estudios en los cuales se examinen los cambios fisiológicos y hemostáticos que ocurren durante o después de la maniobra de Pringle; sin embargo, en una investigación publicada en el año 2018, Ozolina *et al* lograron establecer una relación entre la aplicación de la maniobra de Pringle y una activación más pronunciada de la fibrinólisis en pacientes que atravesaban cirugía de resección hepática.

Sin embargo, esto no solo sucede durante la cirugía de resección hepática, se ha encontrado un estado alterado de la fibrinólisis en sujetos que atraviesan cirugías de trasplante hepático. Durante la fase anhepática del trasplante, no hay aclaramiento del t-PA por lo que se incrementa

y la  $\alpha 2$ -antiplasmina se encuentra muy disminuida. Posteriormente, en la fase postanhepática cuando el injerto es reperfundido los primeros estudios revelaban que hasta un 75% de los pacientes que recibían un trasplante hepático presentaban un incremento dramático del t-PA (Porte *et al*, 1993). Una publicación más reciente reveló que entre 63 receptores de trasplante de hígado de donante vivo, 83.13% presentaron hiperfibrinólisis después de la perfusión del injerto (Poon *et al*, 2015). Por último, hay evidencia de que el hígado del donante es un importante recurso de t-PA, el daño isquémico que se da durante la preservación del injerto puede ser una explicación para este incremento del activador del plasminógeno (Ferro *et al*, 2009).

En conclusión, la enfermedad hepática es una condición que expone al paciente a un importante desequilibrio entre los estímulos hemostáticos, protrombóticos y fibrinolíticos, lo cual resulta en algunos casos en distintas coagulopatías. Estos desequilibrios hemostáticos en la cirugía hepática (resección y trasplante) se desplazan, según lo recién discutido hacia un estado profibrinolítico.

## Capítulo 2. Métodos diagnósticos disponibles: pruebas de coagulación convencionales y las pruebas viscoelásticas

En el capítulo anterior, se discutieron los mecanismos que subyacen algunas de las condiciones en las que mayor frecuencia se presentan cuadros de fibrinólisis excesiva. En este apartado, se discutirán las distintas pruebas diagnósticas, y las ventajas y debilidades de cada una.

Con respecto a el diagnóstico de los cuadros de hiperfibrinólisis se ha establecido que las pruebas de coagulación estándar (TP, TTP y conteo de plaquetas) no se pueden utilizar para estimar la fibrinólisis (Kim *et al*, 2018). De igual forma, se ha encontrado que los pacientes con cuadros de hiperfibrinólisis tienen niveles de dímero D muy elevados, pero dado que se puede elevar en otras condiciones, el dímero D no es predictivo para hiperfibrinólisis (Gall *et al*, 2017). La literatura señala que ha habido algunas dificultades con respecto al desarrollo de métodos diagnósticos o métodos que puedan medir la fibrinólisis. En primer lugar, la fibrinólisis excesiva se trata de una condición relativamente rara (Cotton *et al*, 2012) que se puede presentar en situaciones específicas como se describió anteriormente. En segundo lugar, bajo condiciones normales la fibrinólisis toma de horas a días en desarrollarse después de la formación del coágulo, lo cual constituye un obstáculo para evaluar la capacidad fibrinolítica global (Longstaff, 2018).

Los métodos diagnósticos se pueden clasificar en distintos grupos (Longstaff, 2018):

- a. Activadores de plasminógeno y plasmina en sistemas purificados.
- b. El tiempo de lisis del coágulo de euglobulina (ECLT).
- c. Medición de componentes proteicos individuales.
- d. Pruebas viscoelásticas.

### a. Activadores de plasminógeno y plasmina en sistemas purificados.

Esta categoría engloba varias técnicas que se basan en el uso de un sustrato cromogénico o fluorogénico, y permite de una manera simple cuantificar la actividad enzimática, y titular o cuantificar los inhibidores enzimáticos (Longstaff, 2018). Por lo general, se utilizan dos tipos de ensayo, el basado en sistemas en solución y sistemas basados en una matriz de fibrina. En el caso del primero, los ensayos son más simples de realizar y son útiles para medir la actividad de activadores del plasminógeno como el u-PA y la estreptoquinasa terapéutica (Huish *et al*, 2017),

pero se pierden ciertas interacciones regulatorias importantes, como la que ejercen la fibrina y el fibrinógeno in vivo sobre la  $\alpha$ 2AP y el PAI-1 (esto puede llegar a que se sobreestime su actividad) (Thelwell & Longstaff, 2007). En segundo lugar, se encuentran las técnicas basadas en microplacas con fondo recubierto de fibrina, las cuales simulan mejor la hemostasia normal (Longstaff *et al*, 2004).

Estos métodos se han utilizado para fijar los estándares internacionales (IS) de la OMS para la plasmina, la trombina, el PAI-1, el u-PA y el t-PA (Longstaff, 2018).

Por último, más recientemente se ha desarrollado un nuevo método para medir la actividad de las drogas fibrinolíticas en la presentación de microplaca, y es el método de halo. Este método presenta la ventaja de utilizar sangre total (Longstaff, 2018) por lo que permite considerar las interacciones celulares dentro de la formación y disolución del coágulo, además, permite analizar la acción de los medicamentos antifibrinolíticos en un coágulo ya maduro, esto a diferencia de las pruebas viscoelásticas, en las que el agente antifibrinolítico es agregado desde el inicio del ensayo (Bonnard *et al*, 2017).

#### b. Tiempo de lisis del coágulo de euglobina.

El método básico de preparación de euglobulina implica la dilución y acidificación del plasma enfriado para formar un precipitado (el cual contiene plasminógeno, sus activadores y fibrinógeno), que se recoge y se vuelve a disolver en un tampón de pH más bajo que contiene calcio. La coagulación se produce rápidamente y la lisis del coágulo se lleva a cabo durante varias horas. Los resultados se han informado como tiempo de lisis o tiempo hasta la mitad de la lisis, área bajo la curva o tasa de lisis (Longstaff, 2018)

Sin embargo, esta técnica tiene poca utilidad clínica en situaciones de trauma o emergencia, debido al tiempo prolongado que se necesita para realizarla. Además, durante la acidificación de la muestra disminuyen significativamente la cantidad de inhibidores de la fibrinólisis, por ejemplo, la  $\alpha$ 2-antiplasmina puede disminuir hasta en un 90%, pero también pueden disminuir el PAI-1 y el TAFI dependiendo de la técnica de preparación (Gall *et al*, 2017; Longstaff, 2018).

### c. Medición de componentes proteicos individuales.

La medición de los niveles de tPA y el complejo PAP (complejo plasmina-  $\alpha$ 2AP) en combinación con los niveles de los inhibidores fibrinolíticos (PAI-1,  $\alpha$ 2AP, TAFI) permiten una evaluación completa, aunque estática, del sistema fibrinolítico, pero se limita al entorno de investigación debido al tiempo que lleva procesar cada ensayo (Gall *et al*, 2017). La medición de estas proteínas y del PAP se realizan mediante kits comerciales de ELISA (Cardenas *et al*, 2014), lo cual reafirma el hecho de que es poco aplicable en las situaciones clínicas de emergencia.

Se ha demostrado que cualquier aumento en la activación fibrinolítica (PAP > 1500  $\mu$ g / L, el doble del límite superior de lo normal) se asocia con un aumento de 12 veces en la mortalidad a 28 días y mayores necesidades de transfusión en comparación con aquellos con niveles normales de actividad fibrinolítica (PAP <1500  $\mu$ g / L) (Raza *et al*, 2013)

### d. Pruebas viscoelásticas.

Las pruebas viscoelásticas tienen la característica de permitir estudiar la coagulación y la fibrinólisis en sangre total y, por lo tanto, investigar la contribución de las plaquetas y otras células sanguíneas (Longstaff, 2018). En un entorno clínico, estos métodos también tienen una ventaja vital de velocidad y pueden actuar como pruebas POC (*point of care*) o al pie de la cama del paciente (Görlinger *et al*, 2013).

Existen tres plataformas comerciales para monitorear los cambios viscoelásticos en sangre: tromboelastografía (TEG), Tromboelastometría rotacional (ROTEM) y Sonoclot<sup>®</sup> (microviscómetro). La mayoría de los trabajos publicados utilizan ROTEM o TEG, además, las guías de sangrado se basan en estas tecnologías (Longstaff, 2018) por lo que en el presente trabajo ahondaremos sobre estas dos pruebas.

El ROTEM y el TEG proveen información sobre la calidad y la dinámica del coágulo (Espinosa *et al*, 2014). A pesar de lo anterior, y de que su principio es similar existen diferencias con respecto a la mecánica de los instrumentos y los reactivos que utilizan. En el sistema TEG, una copa cilíndrica que contiene una muestra de sangre total de 340  $\mu$ l oscila 4°45 'cada 5 segundos y un pin en un alambre de torsión se suspende en la sangre. A medida que aumenta la fuerza viscoelástica del coágulo, se transmite más rotación al alambre de torsión y se detecta mediante un transductor electromagnético. En el sistema ROTEM, una copa cilíndrica que contiene una

muestra de sangre total de 340  $\mu$ l permanece fija, mientras que un pin suspendido oscila inicialmente 4°75 'cada 6 segundos mediante la aplicación de una fuerza constante. A medida que aumenta la resistencia viscoelástica del coágulo, se impide la rotación del pasador y se detecta ópticamente utilizando un sistema de sensor de imagen de dispositivo de carga acoplada (CDD) o impedancia de rotación (Withing & DiNardo, 2013).

En resumen, ambos enfoques detectan cambios en la viscosidad mediante el movimiento de un pin a través de la sangre en una copa después de que se haya desencadenado la coagulación, además proveen gráficos muy similares (Longstaff, 2018) (Espinosa *et al*, 2014). Sin embargo, debido a las diferencias en sus características operativas, sus resultados no son intercambiables (Nielsen, 2007).

Por otro lado, los reactivos difieren entre ambas plataformas, inclusive el activador de la coagulación que usa cada una. Considerando el ROTEM delta (equipo automatizado), cada prueba se realiza en una sola unidad, utilizando cuatro canales, y las pruebas disponibles son INTEM (coagulación intrínseca con ácido elágico), EXTEM (factor tisular desencadena la activación extrínseca), FIBTEM (citocalasina D se agrega al canal EXTEM para eliminar la contribución de plaquetas) y APTTEM (se agrega aprotinina al canal EXTEM para detener la fibrinólisis). Está disponible una modificación de INTEM con la adición de heparinasa para detectar heparina en la muestra de sangre. Todos los resultados se muestran como un conjunto de curvas de coagulación y lisis denominadas temogramas y se derivan hasta 32 parámetros que describen la cinética de coagulación y lisis y las propiedades de la coagulación (Whiting & DiNardo, 2013).

En el caso del TEG el sistema consta de dos cámaras en el que se analiza la muestra por duplicado. Cada cámara cuenta con una plataforma que sostiene una copa desechable donde se coloca la muestra de sangre y un pin suspendido en el centro. Cuando la copa oscila alrededor del pin de detección el movimiento inducido se registra y se miden los cambios con respecto al tiempo. Al inicio de la prueba el movimiento es mínimo, porque la sangre anticoagulada posee una viscosidad mínima, conforme la sangre coagula comienza a adherirse a la copa y al pin (Shaydakov *et al*, 2020).

El TEG al igual que ROTEM tiene distintas pruebas disponibles, sin embargo, a diferencia de esta plataforma el montaje de cada una se realiza por separado, y no están disponibles en un

solo cartucho. Kaolin TEG contiene kaolina para la activación de la coagulación de la vía de contacto, Rapid TEG contiene factor tisular y kaolina como activadores para acelerar la formación del coágulo, H TEG que contiene heparinasa y kaolina (similar a HEPTTEM), fibrinógeno funcional (FFTEG) contiene factor tisular y abciximab (anticuerpos anti GPIIb/IIIa) que elimina la contribución de las plaquetas en el coágulo (Whiting & DiNardo, 2013).

Las diferencias en la metodología, los reactivos y forma de reportar los resultados entre ROTEM y TEG altera la sensibilidad para detectar la fibrinólisis entre plataformas y ensayos individuales. Harr *et al* informaron que el fibrinógeno funcional TEG (FFTEG) y FIBTEM eran comparables en su capacidad para detectar la fibrinólisis más rápido que los otros ensayos de VHA. El Kaolin TEG parece superior en su capacidad para detectar la fibrinólisis de una manera dependiente de la dosis en varias concentraciones de tPA, mientras que RapidTEG detecta la lisis solo en concentraciones altas de tPA (Una activación del coágulo más potente requerida para generar resultados más rápidos por RapidTEG, da como resultado un coágulo más resistente a la fibrinólisis inducida por tPA que puede resultar en un subdiagnóstico de hiperfibrinólisis). El cuadro I compara las características de ROTEM y TEG.

A pesar de lo anterior, otra publicación de 2016 ha determinado que el FIBTEM y el EXTEM de ROTEM son mucho más sensibles que el kaolin-TEG para determinar fibrinólisis. Y entre FIBTEM y EXTEM el FIBTEM al disminuir la interacción entre las plaquetas y la fibrina se produce un incremento en la sensibilidad a la detección de la hiperfibrinólisis en comparación con el EXTEM (Abuelkasem *et al*, 2016).

**Cuadro I.** Comparación entre los métodos ROTEM y TEG.

| <i>Característica.</i>                    | <i>ROTEM</i>                    | <i>TEG</i>                       |
|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <i>Volumen de muestra por prueba (μL)</i> | 340                             | 340                              |
| <i>Montaje</i>                            | Automatizado.                   | Manual.                          |
| <i>Método de medición</i>                 | Copa fija con pin en movimiento | Pin fijo con copa en movimiento. |

|                             |                                                                                                      |                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <i>Ángulo de rotación</i>   | 4° 75/6 seg                                                                                          | .4° 45/5 seg.                |
| <i>Método de detección.</i> | Impedancia de rotación.                                                                              | Transducción en pin.         |
| <i>Presentación</i>         | Cartucho con cuatro pruebas.                                                                         | Pruebas individuales.        |
| <i>Pruebas disponibles.</i> | Cartucho heptem: extem, intem, fibtem y heptem.<br><br>Cartucho aptem: extem, intem, fibtem y aptem. | Kaolin TEG, rapidTEG, FFTEG. |

En Costa Rica, hay un total de 7 hospitales en los que se encuentran disponibles las pruebas viscoelásticas. El hospital México es el único centro que utiliza TEG. El resto de los centros (Hospital San Juan de Dios, Hospital Dr. Calderón Guardia, Hospital Max Peralta, Hospital de Guápiles, Hospital Monseñor Sanabria y Hospital Nacional de Niños) utilizan la tecnología ROTEM sigma0, con la excepción de que el Hospital Nacional de Niños utiliza el ROTEM delta por el volumen de la muestra pediátrica (V. Villalobos, 18 de junio de 2021) (M. Rodríguez, comunicación personal, 20 de mayo de 2021) (L. Murillo, comunicación personal, 18 de junio de 2021) (A. Parra, comunicación personal, 10 de mayo de 2021) (A. Moreno, comunicación personal, 19 de mayo de 2021) (D. Villalobos, comunicación personal, 10 de mayo de 2021).

Las pruebas viscoelásticas y los biomarcadores de fibrinólisis, por definición, no miden lo mismo, la PAP refleja la activación previa de la fibrinólisis *in vivo*, mientras que las pruebas viscoelásticas cuantifican la coagulación y, hasta cierto punto, el potencial fibrinolítico (Gall *et al*, 2017). Es decir, se pueden presentar casos en los que hay una activación de la fibrinólisis que no pueda ser detectada mediante las pruebas viscoelásticas, posiblemente porque se encuentran debajo de la sensibilidad de estas; así como situaciones en las cuales hay un patrón hiperfibrinolítico según pruebas viscoelásticas, pero que *in vivo* no están presentando un cuadro clínico evidente (Cardenas *et al*, 2014; Raza, 2013; Gall *et al*, 2017).

Las pruebas viscoelásticas parecen implicar varias ventajas con respecto a las discutidas en los puntos anteriores por su fácil ejecución y su rapidez, por lo que ha surgido inquietud sobre la necesidad de las otras pruebas disponibles mencionadas anteriormente. Raza *et al* compararon

los resultados de ROTEM con otros métodos de ensayo de fibrinólisis y encontraron algunos de los pacientes con fibrinólisis en curso, asociada con un aumento de los complejos de PAP, dímero D, tPA elevado, y TAFIa, que no fueron identificados por ROTEM. Se detectó hiperfibrinólisis severa, definida como lisis máxima (ML) de >15% a los 60 min después del inicio de la formación del coágulo, y se asoció con PAP muy alta > 1500 Ig L<sup>-1</sup>. El grupo grave representó el 5% de los pacientes en este estudio y tuvo una alta mortalidad (40% con un tiempo medio hasta la muerte <1 día). Un grupo de fibrinólisis moderada, no identificado por ROTEM (ML <15%), pero con marcadores de fibrinólisis elevados, tuvo una tasa de mortalidad del 12%, mayor que el grupo de fibrinólisis normal, y requirió más transfusiones y apoyo médico. Curiosamente, este informe también identificó un pequeño grupo de pacientes (ocho de 288) que mostraron hiperfibrinólisis aparente como ML >15%, pero sin marcadores de fibrinólisis elevados. Este grupo no se exploró en detalle (Raza *et al*, 2013). Esto último podría resaltar la característica de ROTEM, y de las pruebas viscoelásticas en general como pruebas que determinan un riesgo de hiperfibrinólisis, más que algo que esté sucediendo *in vivo*, por lo tanto, siempre deben de ser interpretadas con respecto a la clínica del paciente.

### Capítulo 3. Tratamiento actual y el disponible a nivel de Costa Rica.

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la hiperfibrinólisis se denominan antifibrinolíticos. En el mercado se encuentran disponibles tres medicamentos que pertenecen a dos grupos: un inhibidor de serin proteasas que se denomina aprotinina y los análogos de lisina, el ácido  $\epsilon$ - aminocaproico (EACA) y el ácido tranexámico (TXA) (Carey & Cressey, 2009).

Los antifibrinolíticos se administran ante dos escenarios, por un sangrado que haga sospechar que el paciente presenta un cuadro de hiperfibrinólisis (diagnosticado mediante pruebas viscoelásticas o no), o de manera profiláctica ante procedimientos o condiciones en las que el sujeto presente un riesgo elevado de un cuadro de fibrinólisis excesiva.

#### Aprotinina.

La aprotinina es un polipéptido natural de cadena simple, que era extraído del tejido bovino, pero que actualmente es producido mediante tecnología recombinante (Wang *et al*, 2015). Es una serin proteasa tipo Kunitz, y su mecanismo de acción se basa en una inhibición directa no competitiva de la plasmina, pero también inhibe la tripsina, la quimiotripsina, la calicreína plasmática y el factor XII (Segal & Hunt, 2000). Su acción antifibrinolítica se basa en la formación de complejos reversibles inhibidor-enzima, lo cual neutraliza la plasmina libre y permite disminuir la lisis del coágulo (Michalets & Harris, 2018).

Las propiedades antifibrinolíticas de la aprotinina se descubrieron en los años 80 cuando al utilizarla por sus propiedades como proteasa para evitar el síndrome de postperfusión de un CABG, se notó que el campo quirúrgico se encontraba “inusualmente seco” lo que se refiere a que hubo poco sangrado durante la cirugía. En 1993 recibió la aprobación por parte de la FDA para su uso en el CABG de rutina (Westaby, 2008).

Por último, a la aprotinina se le han atribuido otras propiedades, entre ellas la disminución de la activación plaquetaria durante las cirugías de CBP, esto debido a que bloquea selectivamente el receptor de trombina activado proteolíticamente de las plaquetas (PAR1), lo cual disminuye la desgranulación y consiguiente agotamiento plaquetario (Landis *et al*, 2001).

### Ácido tranexámico.

Este medicamento es un derivado sintético de la lisina, que bloquea competitivamente el sitio de unión a la lisina del plasminógeno, lo cual inhibe la fibrinólisis (McCormack, 2012). Fue descubierto por la médico e investigadora Utako Okamoto en 1950, pero se utilizó inicialmente para hemorragias postparto y pacientes con hemofilia. Fue hasta 1990 que se aprobó su uso en cirugía cardíaca (Gerstein *et al*, 2017). Las propiedades farmacocinéticas del TXA varían dependiendo de la ruta de administración y las comorbilidades como la insuficiencia renal (Nilsson, 1980). En este sentido, la administración de una sola dosis intravenosa de 1g lleva a la eliminación del 95% del medicamento sin metabolizar en orina a las 24 horas, y un 99% a las 72 horas (McCormack, 2012).

Además, el TXA cruza la placenta y se puede encontrar en la sangre del feto en concentraciones similares a las que se presentan en la madre, no obstante, en la leche materna es aproximadamente un 1% de las concentraciones séricas, por tanto, no hay complicaciones a largo plazo en los lactantes expuestos (Gilad *et al*, 2014).

### Ácido $\epsilon$ - aminocaproico (EACA).

Debido al parecido estructural del EACA a la lisina, es capaz de unirse competitivamente al complejo t-PA/plasminógeno/plasmina, lo cual inhibe la unión de este complejo a la fibrina (Al-Horani & Desai, 2014).

El EACA alcanza el pico de concentración sérica a los 10 minutos de ser administrada por vía intravenosa. La vía de eliminación es principalmente renal, con un 65% del medicamento íntegro eliminado en orina (Fish *et al*, 1981). Es importante señalar que en pacientes con falla renal el aclaramiento del EACA puede verse disminuido y es solo parcialmente eliminado por la hemodiálisis y la diálisis peritoneal (Gerstein, 2017).

Después de una administración prolongada, el EACA se distribuye tanto en pared intravascular, como extravascular; incluso penetra en los glóbulos rojos. Aún se desconoce si cruza la placenta o se distribuye en la leche materna, sin embargo, sí hay evidencia de que cruza la barrera hematoencefálica (Dalmau *et al*, 2000).

### Seguridad y eficacia de los distintos antifibrinolíticos.

Existen una gran cantidad de ensayos clínicos y estudios retrospectivos en los cuales se ha analizado la seguridad y la eficacia de los tres distintos antifibrinolíticos, en diferentes condiciones clínicas. En la actualidad, el TXA y el EACA son los antifibrinolíticos de mayor uso, y el uso de la aprotinina se ha reducido a una pequeña cantidad de países, esto es en parte a los resultados obtenidos por un ensayo clínico llamado BART (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*). BART fue un ensayo controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico que comparó el TXA, EACA y aprotinina en pacientes de cirugía cardíaca de alto riesgo (procedimientos con un riesgo promedio de muerte de al menos el doble del esperado para el CABG) (Fergusson *et al*, 2008). Los resultados globales demostraron que los 3 medicamentos reducían el riesgo de sangrado; sin embargo, el ensayo tuvo que detenerse prematuramente, debido a que los resultados obtenidos mostraron un riesgo mayor de muerte en los pacientes que recibieron aprotinina (riesgo relativo: 1.53; 95% de confianza) (Fergusson *et al*, 2008).

Los resultados del ensayo BART y una advertencia de la FDA llevaron a la retirada de la aprotinina de los Estados Unidos a finales de 2007, seguida de que las agencias reguladoras suspendieran la licencia del fármaco en Canadá y Europa en 2008. Esto sumado a los resultados de una investigación anterior, publicada en 2006, en la cual se asoció el uso de la aprotinina con un mayor riesgo de algunas complicaciones como fallo renal, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y encefalopatía (Mangano *et al*, 2006).

A pesar de lo anterior, han surgido algunos cuestionamientos sobre los estudios de Mangano y Fergusson (BART). En primera instancia, el estudio de Mangano fue retrospectivo, no aleatorizado, utilizó grupos no comparables, los datos de las características de los pacientes no incluyen el tipo de cirugía, o datos de enfermedad renal preexistente, además los criterios que utilizaron para determinar cuál paciente recibía cuál antifibrinolítico no se definieron claramente (McMullan & Alston, 2013); lo cual pudo haber resultado en que los pacientes con una condición más severa, o una enfermedad renal preexistente recibieran la aprotinina.

El estudio BART a diferencia del de Mangano sí fue aleatorizado y doble ciego, sin embargo, también presentaba algunas características que pudieron introducir un sesgo en el análisis. Una de ellas es que, al inicio del ensayo, pero posterior a la aleatorización, y sin explicación aparente, se excluyeron 137 pacientes (Ferguson, 2008). Un reanálisis posterior que incluía a esta muestra redujo la significancia estadística de la relación de la aprotinina con mayor mortalidad, ya que la tendencia en mortalidad reportada en estos pacientes es contraria a lo reportado por BART

(McMullan & Allston, 2013). Además, en BART hubo una inconsistencia con respecto al protocolo de anticoagulación utilizado en los pacientes incluidos, incluso se señala que no hubo un correcto monitoreo de la anticoagulación (McMullan & Allston, 2013). Por otro lado, un metaanálisis publicado en el 2013 en el cual se analizaron los efectos de la aprotinina versus el ácido tranexámico o el ácido  $\epsilon$ - aminocaproico en los resultados de 23 ECA (incluido el ensayo BART), no se encontró diferencia en la mortalidad entre los pacientes que recibieron placebo y aquellos que recibieron el antifibrinolítico. Los beneficios principales se encontraron en la disminución del sangrado y de la necesidad de cirugía reexploratoria (Howell *et al*, 2013).

Basado en estos análisis, la *Health Canada* recomendó permitir el uso de la aprotinina en adultos que sean sometidos a una cirugía de CABG al igual que la European Medicines Agency que también recomendó levantar la suspensión de este medicamento (Gerstein, 2017). A pesar de esto la FDA aún no ha levantado la alerta que había colocado contra el uso de este producto por tanto no se utiliza en Estados Unidos ni en varios países que se apegan a sus guías (FDA, 2018).

Por las razones expuestas, los antifibrinolíticos que se utilizan con mayor frecuencia en el mundo son el TXA y el EACA. Con respecto a cuál presenta mayor efectividad se han realizado gran cantidad de estudios que coinciden en su gran mayoría que ambos presentan ventajas comparables para evitar el sangrado intraoperatorio, disminuir la cantidad de productos sanguíneos transfundidos, y disminuir la necesidad de realizar cirugías reexploratorias debido al sangrado (Chauhan *et al*, 2004; Martin *et al*, 2011; Churchill *et al*, 2018; Riaz *et al*, 2019). A pesar de esto, ha habido algunos estudios que encontraron que los sujetos a los que se les administra TXA presentan una pérdida sanguínea menor con respecto a los que se les administra EACA (Camarasa *et al*, 2006; Boese *et al*, 2017), se hipotetiza que esta diferencia se debe a que el TXA es de 6 a 10 veces más afín a la plasmina. No obstante, solo en una investigación esta diferencia fue estadísticamente significativa, posiblemente por un tamaño de muestra mayor (Lum *et al*, 2018). Además, en la literatura internacional se destaca que el EACA tiene un costo menor (Riaz *et al*, 2019).

En el cuadro II se comparan algunas de las características del TXA y el EACA.

**Cuadro II.** Tabla comparativa entre los derivados sintéticos de lisina: ácido tranexámico y el ácido  $\epsilon$ - aminocaproico.

| <i>Característica</i>       | <i>TXA</i>                                       | <i>EACA</i>                                                             |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <i>Mecanismo de acción.</i> | Bloquea sitio de unión de lisina en la plasmina. | Inhibe la unión del complejo t-PA/plasminógeno/plasmina con la fibrina. |
| <i>Eliminación.</i>         | 99% por vía renal.                               | 65% por vía renal.                                                      |
| <i>Afinidad.</i>            | 6 a 10 veces más afín a la plasmina que el EACA. | -                                                                       |
| <i>Cruza la placenta.</i>   | Sí.                                              | Desconocido.                                                            |

En el escenario de la TIC, el antifibrinolítico más estudiado ha sido el TXA por esta razón y por los resultados obtenidos por el ensayo CRASH 2 (Fergusson *et al*, 2008) en el cual la mortalidad se redujo significativamente en el grupo en que se administró TXA con respecto al grupo placebo (RR 0.91; 95%,  $p= 0.0035$ ), así como el riesgo de muerte por sangrado (RR 0.85; 95%,  $p= 0.0077$ ); la mayoría de las guías para el manejo de pacientes con lesión traumática mayor (Kerr *et al*, 2015) (Roissant *et al*, 2016).

Es importante señalar, que debido a que las pruebas para el diagnóstico de la hiperfibrinólisis no se encuentran disponibles en todos los centros de salud, se ha propuesto la administración profiláctica de antifibrinolíticos en sujetos que sufren trauma agudo sin el diagnóstico formal de hiperfibrinólisis, algunos autores señalan que el objetivo de esto es reducir el sangrado al atenuar la acción de la fibrinólisis secundaria, lo cual incrementa la eficiencia del coágulo (Neilipovitz *et al*, 2001). Sin embargo, han surgido cuestionamientos a esta estrategia debido a un incremento observado en los eventos tromboembólicos asociados a la profilaxis con antifibrinolíticos (Moore *et al*, 2014), pero aún no es claro si esto ocurre por el antifibrinolítico propiamente, o es desencadenado por el evento traumático como tal. A pesar de lo anterior, Kutcher *et al* en el 2012 determinaron que acidosis, hipotermia, coagulopatía o trombocitopenia relativa son

predictores clínicos que identificaron la hiperfibrinólisis con una sensibilidad del 100% y, al mismo tiempo, eliminaron el 46,6% de la terapia inapropiada en comparación con el tratamiento empírico de todos los pacientes lesionados, lo cual podría ser de ayuda en escenarios donde las pruebas viscoelásticas no están disponibles.

En Costa Rica, ante el Ministerio de Salud se encuentran registrados tanto el TXA como el EACA en la página web de esta institución (<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/productos-registrados-red-transparencia>). Sin embargo, a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social, en la lista oficial de medicamentos solo se encuentra disponible el EACA tanto para uso en adultos como en niños. Puede ser recetado únicamente para su uso en Hematología, Neurocirugía, Obstetricia, Unidad de Cuidados Intensivos, Urología, Oncología Médica, Oncología Pediátrica, Anestesia, Medicina Interna, Medicina Paliativa y Clínicas del Dolor y Cuidados Paliativos debidamente acreditadas. Se autoriza su despacho para uso domiciliar o extrainstitucional solamente para pacientes atendidos por especialistas en Hematología (LOM, 2019).

## Conclusiones.

1. Se encontraron en la literatura 3 situaciones clínicas en las cuales hay una activación excesiva de la fibrinólisis: coagulopatía inducida por trauma, hiperfibrinólisis secundaria a cirugía cardíaca y secundaria a cirugía o enfermedad hepática. Con respecto a la TIC y la hiperfibrinólisis secundaria a la cirugía cardíaca se ha hecho evidente el papel central de la lesión al endotelio (directa o secundaria a la activación simpatoadrenal) como un factor desencadenante de la activación excesiva del sistema fibrinolítico, esto por medio de la liberación de t-PA y por la activación de la vía de la proteína C. Por otro lado, en lo referente a la hiperfibrinólisis secundaria a enfermedad y cirugía hepáticas, se da una interesante interacción entre los estímulos protrombóticos que caracterizan a las enfermedades del hígado, y el estímulo fibrinolítico que se basa en la disminución de la función hepática con un aclaramiento menor de t-PA y una síntesis disminuida de la  $\alpha_2$ -antiplasmina. Considerando estas situaciones es de suma importancia que en todos los sujetos que sufran un trauma severo, atraviesen una cirugía cardíaca, hepática o sean hepatópatas, sea evaluado no solo con pruebas de coagulación como el TP, TTP, el fibrinógeno o el dímero D, sino que se evalúe también el perfil fibrinolítico, tomando en cuenta la mortalidad y morbilidad asociadas a los cuadros de hiperfibrinólisis.
2. Las pruebas viscoelásticas son la base del diagnóstico clínico de los trastornos hiperfibrinolíticos y son de suma importancia en la instauración de su tratamiento, no solo cuadros de hiperfibrinólisis sino también con otro tipo de coagulopatías, sin embargo, se ha demostrado que las mismas no son infalibles en todos los escenarios, principalmente en aquellos en los que la activación del sistema fibrinolítico aún es leve o moderada. Por lo tanto, complementar las pruebas viscoelásticas con otras pruebas como la medición del complejo PAP (principalmente) o la medición de los componentes proteicos individuales, puede ser de ayuda para instaurar tratamiento temprano.
3. El ácido tranexámico (TXA) y el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico (EACA) presentan desempeños similares para evitar el sangrado intraoperatorio, disminuir la cantidad de productos sanguíneos transfundidos, y disminuir la necesidad de realizar cirugías reexploratorias debido al sangrado, por esta razón su utilización es extendida a nivel mundial y la mayoría de las guías se basan en su utilización. En Costa Rica, el que se utiliza a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social es el EACA, esto posiblemente porque según se señala en la literatura tiene un costo menor con respecto al TXA.

## Referencias.

- Abrams, S., Zhang, N., Manson, J., *et al.* (2013). Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *AmJ Respir Crit Care Med.* 187(2):160–169
- Abuelkasem, E., Lu, S., Tanaka, K., Planinsic, R., & Sakai, T. (2016). Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*, 116(4), 507–512.
- Al-Horani, R., Desai U. (2014). Recent advances on plasmin inhibitors for the treatment of fibrinolysis-related disorders. *Med Res Rev*; 34: 1168–216.
- Anchía, K., & Morales, D. (2010). *Manejo de la hemorragia postparto primaria y situaciones especiales*. Universidad de Costa Rica.
- Barret, C., Moore, H. B., Banerjee, A., & Silliman, C. C. (2017). Human Neutrophil Elastase Mediates Fibrinolysis Shutdown Through Competitive Degradation of Plasminogen and Generation of Angiostatin. *J Trauma Acute Care Surg.*, 83(6), 1053–1061.
- Bauer, Tyler M.\*; Tchantchaleishvili, Vakhtang\*; Miller, Stanton B.† Bernard J. Miller: MD, ScD. (Hon), FACS: Lifelong Surgeon-Scientist and Critical Contributor to the Gibbon Heart-Lung Machine, *ASAIO Journal*: March 2021 - Volume 67 - Issue 3 - p 353-361
- Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:460-467.
- Boese, C., Centeno, L., Walters, R. (2017): Blood conservation using tranexamic acid is not superior to epsilon-aminocaproic acid after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99: 1621-1628.
- Bolliger, D., & Tanaka, K. A. (2017). Coagulation Management Strategies in Cardiac Surgery. *Current Anesthesiology Reports*, 7(3), 265–272.
- Bonnard, T., Law, L. S., Tennant, Z., & Hagemeyer, C. E. (2017). Development and validation of a high throughput whole blood thrombolysis plate assay. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10.
- Booth, N., Simpson, A., Croll, A., Bennett, B., MacGregor, I. (1988) Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in plasma and platelets. *Br J Haematol.* 70(3): 327-333.
- Brill, A., Fuchs, T., Savchenko, A., Thomas, G., Martinod, K., De Meyer S., *et al.* (2012). Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice, *J. Thromb. Haemost.* 10:136–144.

- Brogden, R. N., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1973). Streptokinase: A Review of its Clinical Pharmacology, Mechanism of Action and Therapeutic Uses. *Drugs*, 5(5), 357–445.
- Brohi, K., Cohen, M., Ganter, M., Matthay, M., Mackersie, R., Pittet, J. (2007). Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*. 245(5):812–818
- Bronisz, M., Rosc, D., Bronisz, A., *et al.* (2004). The role of intrinsic fibrinolytic system activation in pathogenesis of hemostasis disturbances in hemodialyzed patients with chronic renal failure. *Ren Fail*. 26:223-9.
- Caja Costarricense del Seguro Social (2019). Lista Oficial de Medicamentos (LOM)- Ácido Aminocaproico. Disponible en <https://www.ccss.sa.cr/lom>.
- Camarasa, M., Ollé, G., Serra-Prat, M., *et al.*: Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: A randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2006; 96: 576-582.
- Cardenas, J. C. (2019). Mechanisms of Traumatic Hyperfibrinolysis and Implications for Antifibrinolytic Therapy. *Current Trauma Reports*, 5(4), 195–201.
- Cardenas, J. C., Matijevic, N., Baer, L. A., Holcomb, J. B., Cotton, B. A., & Wade, C. E. (2014). Elevated tissue plasminogen activator and reduced plasminogen activator inhibitor promote hyperfibrinolysis in trauma patients. *Shock*, 41(6), 514–521.
- Carey, M., & Cressey, D. M. (2009). Hyperfibrinolysis - Is it common? Measurement and treatment including the role of thromboelastography. *Clinical Risk*, 15(5), 188–191.
- Chambers, J., Seastedt, K., Krell, R., Caterson, E., Levy, M., Turner, N. (2019). "Stop the Bleed": A U.S. Military Installation's Model for Implementation of a Rapid Hemorrhage Control Program. *Mil Med*. Mar 01;184(3-4):67-71.
- Chauhan, S., Parag, B., Akshay, K., Shailaja K., (2004). A Comparison of aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Adult Cardiac Surgery. *Annals of cardiac anaesthesia*. 7. 40-3.
- Chesebro, B., Rahn, P., Carles, M., Esmon, C. T., Xu, J., Brohi, K., Frith, D., Pittet, J. F., & Cohen, M. J. (2009). Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice. *Shock (Augusta, Ga.)*, 32(6), 659–665.
- Chignalia A, Yetimakman F, Christiaans S, Unal S, Bayrakci B, Wagener B, *et al.* (2017). The glycocalyx and Trauma: A Review. *Shock*. 45(4):338–48.
- Christensen, L., Macleod, C. (1945). A proteolytic enzyme of serum: characterization, activation, and reaction with inhibitors. *J Gen Physiol*. 1945; 28(6):559Y583.

- Churchill, J., Puca K., Meyer, E., Carleton, M., Anderson, M. (2017) Comparing  $\epsilon$ -Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Reducing Postoperative Transfusions in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 30(5):460-466.
- Cohen, M., Brohi, K., Calfee, C., *et al.* (2009) Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care*;13(6):R174
- Colucci, M., Binetti, B. M., Branca, M. G., Clerici, C., Morelli, A., Semeraro, N., & Gresele, P. (2003). Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology*, 38(1), 230–237.
- Cotton, B., Harvin, J., Kostousouv, V., Minei, K., Radwan, Z., Schöchl, H., Wade, C., Holcomb, J., Matijevic, N. (2012). Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Acute Care Surg*; Aug;73(2):365-70.
- Dalmau, A., Sabate, A., Acosta, F., *et al.* (2000). Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg*; 91:29–34.
- Davenport, R. A., Guerreiro, M., Frith, D., Rourke, C., Platton, S., Cohen, M., Pearce, R., Thiemermann, C., & Brohi, K. (2017). Activated Protein C Drives the Hyperfibrinolysis of Acute Traumatic Coagulopathy. *Anesthesiology*, 126(1), 115–127.
- Deguchi, H., Sinha, R., Marchese, P., *et al.* (2016). Prothrombotic skeletal muscle myosin directly enhances prothrombin activation by binding factors Xa and Va. *Blood*.128:1870–8.
- Espinosa, A., Stenseth, R., Videm, V., & Pley, H. (2014). Comparison of three point-of-care testing devices to detect hemostatic changes in adult elective cardiac surgery: A prospective observational study. *BMC Anesthesiology*, 14(1), 1–7.
- Fergusson, D., Hebert, P., Mazer, D., Fremes, S., MacAdams, C., Murkin, J., Teoh, K., Duke, P., Arellano, R., & Robblee, J. (2008). A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *The New England Journal of Medicine*, 358(22), 2319–2331.
- Ferro, D., Celestini, A., & Violi, F. (2009). Hyperfibrinolysis in Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 13(1), 21–31.
- Fish, S., Pancorbo, S., Berkseth, R., Pharmacokinetics of  $\epsilon$ aminocaproic acid during peritoneal dialysis. *JNeurosurg* 1981; 54: 736–9.

- Food and Drug Administration (2018). Aprotinin Injection (marketed as Trasylol) Information. Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aprotinin-injection-marketed-trasylol-information>.
- Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2018). Primary hyperfibrinolysis: Facts and fancies. *Thrombosis Research*, 166, 71–75.
- Fuchs, T., Bhandari, A., Wagner, D. (2011). Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. *Blood*.118(13): 3708–3714
- Gall, L., Brohi, K., & Davenport, R. (2017). Diagnosis And Treatment Of Hyperfibrinolysis In Trauma (A European Perspective). *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.
- Gall, L., Brohi, K., Davenport, R. (2017). Diagnosis and Treatment of Hyperfibrinolysis in Trauma (A European Perspective). *Semin Thromb Hemost*, Mar;43(2):224-234.
- Gando, S., Sawamura A, Hayakawa M. (2011). Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann Surg* 2011;254(1):10–19.
- Gando, S., Nakanishi, Y., Tedo, I. (1995). Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 23(11):1835–1842
- Gando, S., Otomo, Y. (2015) Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care*.19 (1):72.
- Gando, S., Wada, H., Thachil, J. (2013). Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost*. 11:826Y835.
- Gangloff, C., Mingant, F., Theron, M., Galinat, H., Grimault, O., Ozier, Y., *et al.* (2019). New considerations on pathways involved in acute traumatic coagulopathy: The thrombin generation paradox. *World J Emerg Surg*. 14(1):1–10.
- Gerstein, N. S., Brierley, J. K., Windsor, J., Panikkath, P. V., Ram, H., Gelfenbeyn, K. M., Jinkins, L. J., Nguyen, L. C., & Gerstein, W. H. (2017). Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(6), 2183–2205.
- Gilad, O., Merlob P., Stahl B., *et al.* (2014). Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breast feed Med*; 9: 407–10.

- Görlinger, K., Shore-Lesserson, L., Dirkmann, D., Hanke, A. A., Rahe-Meyer, N., & Tanaka, K. A. (2013). Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27(4 SUPPL.), S20–S34.
- Gresele, P., Binetti, B. M., Branca, G., Clerici, C., Asciutti, S., Morelli, A., Semeraro, N., & Colucci, M. (2008). TAFI deficiency in liver cirrhosis: Relation with plasma fibrinolysis and survival. *Thrombosis Research*, 121(6), 763–768.
- Harr, J., Moore, E., Chin, T., et al. (2015). Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg*; 41:49-56.
- Haywood-Watson R, Pati S, Kozar R, Faz J, Holcomb JB, Gonzalez E. (2010) Human micro-vascular barrier disruption after hemorrhagic shock; *J Surg Res*. 158[313].
- Haywood-Watson, R., Holcomb, J., Gonzalez, E., Peng, Z., Pati, S., Park, P., Wang, W., Zaske, A., Menge, T., Kozar, R. (2011) Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One*. 6:e23530.
- Head, S. J., Milojevic, M., Taggart, D. P., & Puskas, J. D. (2017). Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. *Circulation*, 136(14), 1331–1345.
- Hess, J., Brohi, K., Dutton, R. et al. (2008). The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms *J Trauma*, 4:748-754.
- Hoffman, M., Monroe, D. (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*; 85(6):958-965.
- Horvath, K., Acker, M., Chang, H., Bagiella, E., Smith, P., Iribarne, A., et al. (2013). Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*; 95:2194–2201.
- Howell, N., Senanayake, E., Freemantle, N., & Pagano, D. (2013). Putting the record straight on aprotinin as safe and effective: Results from a mixed treatment meta-analysis of trials of aprotinin. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(1), 234–240.
- Hu, K., Yu, A., Tiyyagura, L., Redeker, A., Reynolds, T. (2001) Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol*;96(5):1581-6.
- Huish, S., Thelwell, C., Longstaff, C. (2017). Activity regulation by fibrinogen and fibrin of streptokinase from streptococcus pyogenes. *PLoS ONE*; 12: e0170936.
- Ito, T. (2014). PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J Intensive Care*. 2(1):67
- Ito, T., Kawahara, K., Nakamura, T., et al. (2007) High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats. *J Thromb Haemost*. 5(1):109–116

- Jarcho, J., Alexander, J., & Smith, P. (2016). Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England Journal of Medicine*, 374, 1954–1964.
- Johansson, P., Sørensen, A., Perner, A., Welling, K., Wanscher, M., Larsen, C., Ostrowski, S. (2011). Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit Care*. 15(6):R272.
- Johansson, P., Stensballe, J., Rasmussen, L., Ostrowski, S. (2011b). A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein c depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 254(2):194–200.
- Karanicolas, P., Lin, Y., Tarshis, J., Law, C. H. L., Coburn, N. G., Hallet, J., Nascimento, B., Pawliszyn, J., & McCluskey, S. A. (2016). Major liver resection, systemic fibrinolytic activity, and the impact of tranexamic acid. *Hpb*, 18(12), 991–999.
- Karkouti, K., Beattie, W., Dattilo, K., *et al.* (2006). A propensity score case–control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery, *Transfusion*; 46, 327–8)
- Kauvar, D., Lefering, R., Wade, C. (2006) Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma*. Jun;60(6 Suppl): S3-11.
- Ker, K., Roberts, I., Shakur, H., & Coats, T. (2016). Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *South African Medical Journal*, 106(8), 777–778.
- Kim, J. S., Wang, I. J., Yeom, S. R., Cho, S. J., Kim, J. H., Seok, J. P., Lee, S. H., Bae, B. G., & Min, M. K. (2018). Usefulness of rotational thromboelastometry as a mortality predictor of hyperfibrinolysis in patients with severe trauma. *Acute and Critical Care*, 33(3), 162–169.
- Kiziltug, H., & Martinez, G. (2018). Cardiopulmonary bypass. *Cardiac Anesthesia*; 19(7), 353–360.
- Kolev, K., & Longstaff, C. (2016). Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *British journal of haematology*, 175(1), 12–23.
- Kristensen, K., Rauer, L., Mortensen, P., Kjeldsen, B. (2012) Reoperation for bleeding in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*;14(6):709–13.
- Kutcher, M., Cripps, M., McCreery, R., Crane, I., Greenberg, M., Cachola, L., B.J., R., M.F., N., & M.J., C. (2012). Criteria for empiric treatment of hyperfibrinolysis after trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(1), 87–93.

- Landis, R. C., Asimakopoulos, G., Poullis, M., Haskard, D. O., & Taylor, K. M. (2001). The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. *Annals of Thoracic Surgery*, 72(6), 2169–2175.
- Laridan, E., Denorme, F., Desender, F., François, O., Andersson T., Deckmyn, H. *et al.* (2017). Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi, *Ann. Neurol.* 82: 223–232.
- Lenz, A., Franklin, G., Cheadle, W. (2007). Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 38(12):1336–1345
- Lisman, T., Leebeek, F. W. G., Mosnier, L. O., Bouma, B. N., Meijers, J. C. M., Janssen, H. L. A., Karel Nieuwenhuis, H., & De Groot, P. G. (2001). Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*, 121(1), 131–139.
- Longstaff, C. (2018). Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(4), 652–662.
- Longstaff, C., Whitton, C. (2004). A proposed reference method for plasminogen activators that enables calculation of enzyme activities in SI units. *J Thromb Haemost*; 2: 1416–21.
- Lowenstein, C., Morrell, C., Yamakuchi, M. (2005). Regulation of Weibel- Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc Med*.15(8):302–308
- Lum, Z. C., Manoukian, M., Pacheco, C., Nedopil, A. J., Giordani, M., & Meehan, J. P. (2018). Intravenous Tranexamic Acid Versus Topical Aminocaproic Acid: Which Method Has the Least Blood Loss and Transfusion Rates?. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*, 2(11), e072.
- Mangano, D., Tudor, I., & Dietzel, C. (2006). A disheartening story: Aprotinin in cardiac surgery. *Critical Care*, 10(317), 1–2.
- Marder, V., Feinstein, D., Colman, R., Levi, M. (2006) Consumptive thrombohemorrhagic disorders. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ eds. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 1571–1600.
- Martin, K., Breuer, T., Gertler, R., *et al.* (2011). Tranexamic acid versus var epsilon- aminocaproic acid: Efficacy and safety in paediatric cardiac surgery. *EurJ Cardiothorac Surg* ;39:892–7.
- Mata, D. (2013). Sangrado Masivo: Uso De Tromboelastometría y Tromboelastografía Rotacional. *Rev Med de Costa Rica y CA*, LXX(608), 607–613.

- McCormack, P.L. (2012) Tranexamic acid: Are view of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*; 72:585–617.
- McMullan, V., & Alston, R. P. (2013). III. Aprotinin and cardiac surgery: A sorry tale of evidence misused. *British Journal of Anaesthesia*, 110(5), 675–678.
- Michalets, E., & Harris, L. (2018). Antifibrinolytics: Pharmacologic Profile and Clinical Utilization. Cardiovascular Thrombus: From Pathology and Clinical Presentations to Imaging, Pharmacotherapy and Interventions, 615–649.
- Mikkola R, Heikkinen J, Lahtinen J, Paone R, Juvonen T, Biancari F. Does blood transfusion affect intermediate survival after coronary artery bypass surgery? *Scand J Surg*. 2013;102:110–116.
- Moore H.B., & González E, & Moore E.E. (2017). Trauma-induced coagulopathy. Moore E.E., & Feliciano D.V., & Mattox K.L.(Eds.), *Trauma*, 8e. McGraw-Hill.
- Moore, H. B., Moore, E. E., Gonzalez, E., Chapman, M. P., Chin, T. L., Silliman, C. C., Banerjee, A., & Sauaia, A. (2014). Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *The journal of trauma and acute care surgery*, 77(6), 811–817.
- Moore, H. B., Moore, E. E., Liras, L., Gonzalez, E., Harbin, J., Holcomb, J., Sauaia, A., & Cotton, B. (2016). Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. *J Am Coll Surg*; 222(4), 347–355.
- Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JC, Bouma BN. (2003) Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood*. 101(12):4844-4846.
- Nagaoka, M. R., Kouyoumdjian, M., & Borges, D. R. (2000). The hepatic clearance of recombinant tissue-type plasminogen activator decreases after an inflammatory stimulus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(1), 119–125.
- Najafi, M., & Faraoni, D. (2014). Updates on coagulation management in cardiac surgery. *The journal of Tehran Heart Center*, 9(3), 99–103.
- Najjar, S. M., & Perdomo, G. (2019). Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 34(3), 198–215.
- Nielsen, V. (2007) A comparison of the thrombelastograph and the ROTEM. *Blood Coagul Fibrinolysis*;18:247–252.

- Nilsson, I. (1980). Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl*, 14: 41–7.
- Obtułowicz, K. (2016). Bradykinin-mediated angioedema. *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ*, 126(1–2), 76–84.
- Organización Mundial de la Salud (2017). Cardiovascular Diseases (CVDs). Disponible en [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Organización Mundial de la Salud. WHO report on violence and injuries reveals grim statistics on preventable deaths. 2020. Disponible en línea en <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/violence-and-injuries/news/news/2020/7/who-report-on-violence-and-injuries-reveals-grim-statistics-on-preventable-deaths>
- Ostrowski SR, Sorensen AM, Windelov NA, Perner A, Welling KL, Wanscher M, Larsen CF, Johansson PI. High levels of soluble vegf receptor-1 early after trauma are associated with shock, sympathoadrenal activation, glycocalyx degradation and inflammation in severely injured patients: A prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20:27.
- Ozolina, A., Nemme, J., Ozolins, A., Bjertnæs, L. J., Vanags, I., Gardovskis, J., Viksna, L., & Krumina, A. (2018). Fibrinolytic system changes in liver surgery: A pilot observational study. *Frontiers in Medicine*, 5(SEP), 1–8.
- Ozolina, A., Strike, E., Nikitina-Zake, L., Jaunalksne, I., Krumina, A., Lacis, R., Bjertnaes, L. J., & Vanags, I. (2015). Polymorphisms on PAI-1 and ACE genes in association with fibrinolytic bleeding after on-pump cardiac surgery. *BMC Anesthesiology*, 15(1), 1–8.
- Petrou, A., Tzimas, P., & Siminelakis, S. (2016). Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. *Hippokratia*, 20(3), 179–186.
- Plow, E., Collen, D. (1981) The presence and release of alpha 2-antiplasmin from human platelets. *Blood*. 58(6):1069-1074.
- Plug, T., Meijers, J. (2016). Structure-function relationships in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost*. 14(4):633-644.
- Poon, K. S., Chen, C. C., Thorat, A., Chiang, Y. Y., Jeng, L. Bin, Yang, H. R., Chen, T. H., Yeh, C. C., & Chen, K. B. (2015). Fibrinolysis after reperfusion of liver graft. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 53(1), 41–43.
- Porte, R. (1993). Coagulation and thrombolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. *Semin Thromb Hemost* ;19:191e6.

- Porte, R., Bontempo, F., Knot, E., *et al.* (1989) Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*; 47:978–84.
- Raza, I., Davenport, R., Rourke, C., *et al.* (2013). The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost*;11:307-314
- Reitsma, S, Slaaf, D., Vink, H., van Zandvoort, M., oude Egbrink, M. (2007) The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*.454(3):345Y359.
- Riaz, O., Aqil, A., Asmar, S., Vanker, R., Hahnel, J., Brew, C., Grogan, R., & Radcliffe, G. (2019). Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. *Journal of orthopaedics and traumatology: official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*, 20(1), 28.
- Riewald, M., Ruf, W. (2005). Protease-activated receptor–1 signaling by activated protein C in cytokineperturbed endothelial cells is distinct from thrombin signaling. *J Biol Chem*; 280:19808–19814.
- Rijken, D., Lijnen, H. (2009). New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost*. 7(1):4-13.
- Rizoli, S., Nascimento, B., Key, N., Tien, H., Muraca, S., Pinto, R., Khalifa, M., Plotkin, A., Callum, J. (2011). Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomopathologic evidence. *J Trauma*. 71:S441-7.
- Roberts, I., Shakur, H., Coats, T., Hunt, B., Balogun, E., Barnettson, L., Cook, L., Kawahara, T., Perel, P., Prieto, D., Ramos, M., Cairns, J., Guerriero, C. (2013). The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. Mar;17(10):1-79.
- Rodríguez, Y. (2016). *Utilidad del análisis viscoelástico en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea*. Universidad de Costa Rica.
- Roldán, O. (2015). Coagulopatía inducida por trauma. *Rev Med de Costa Rica y CA*, LXXI(616), 647–651.
- Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, E., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Nardi, G., Neugebauer, E. A. M., Ozier, Y., Riddez, L., Schultz, A., Vincent, J. L., & Spahn, D. R. (2016). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. *Critical Care*, 20(1), 1–55.

- Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., *et al.* (2016). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. *Crit Care*; 20: 100.
- RxList. Amicar (Aminocaproic Acid Drug Information): Clinical Pharmacology. Disponible en: <http://www.rxlist.com/amicar-drug/clinical-pharmacology.htm>.
- Sakharov, D., Plow, E., Rijken, D. (1997). On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem.* 272(22):14477-14482
- Savchenko, S., Martinod, K., Seidman, M., Wong, S., Borissoff, S., Piazza, G. *et al.* (2014). Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development, *J. Thromb. Haemost.* 12: 860–870.
- Schöchl, H., Cadamuro, J., Seidl, S., Franz, A., Solomon, C., Schlimp, C. J., & Ziegler, B. (2013). Hyperfibrinolysis is common in out-of-hospital cardiac arrest. Results from a prospective observational thromboelastometry study. *Resuscitation*, 84(4), 454–459.
- Segal, H., Hunt B. (2000). Aprotinin: Pharmacological reduction of perioperative bleeding. *Lancet*; 355:1289–90.
- Semeraro, F., Ammollo, C., Semeraro, N., Colucci, M. (2020). Extracellular histones promote fibrinolysis by single-chain urokinase-type plasminogen activator in a factor seven activating protease-dependent way. *Thromb Res*; 196:193–9.
- Shaydakov, M. E., Sigmon, D. F., & Blebea, J. (2021). Thromboelastography. *Stat Pearls*, 1–12.
- Silveira, D. (2021). Perioperative hyperfibrinolysis – physiology and pathophysiology. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 71(1), 65–75.
- Sniecinski, R. M., & Chandler, W. L. (2011). Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia*; 113(6), 1319–1333.
- Starzl, T., Marchioro, T., Vonkaulla, K., Hermann, G., Brittain, R., Waddell W. (1963). Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 117:659–676.
- Stefanini, M. (1972). Diffuse intravascular coagulation: an analysis of a basic mechanism of disease. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 972;3(3):349Y378.
- Strauss, E. R., Dahmane, E., Judd, M., Guo, D., Williams, B., Meyer, M., Gammie, J. S., Taylor, B., Mazzeffi, M. A., Gobburu, J. V. S., & Tanaka, K. A. (2021). A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of an  $\epsilon$ -Aminocaproic Acid Regimen Designed for Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 35(2), 406–417.

- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. (2001). Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 86(5):1327–1330.
- Thelwell, C., Longstaff, C. (2007). The regulation by fibrinogen and fibrin of tissue plasminogen activator kinetics and inhibition by plasminogen activator inhibitor 1. *J Thromb Haemost*; 5: 804–11.
- Thorsen, S. (1992). The mechanism of plasminogen activation and the variability of the fibrin effector during tissue-type plasminogen activator-mediated fibrinolysis. *Ann N Y Acad Sci.* 667:52-63
- Urano, T., Castellino, F., Suzuki, Y. (2018) Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J Thromb Haemost.*16(8):1-18.
- Van Thiel, D. H., George, M., & Fareed, J. (2001). Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. *Thrombosis and Haemostasis*; 85(4), 667–670.
- Varjú, I., Longstaff, C., Szabó, L., Farkas, A., Varga-Szabó, V., Tanka-Salamon, A., *et al.* (2015). DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment, *Thromb. Haemost.* 113:1289–1298.
- Viersen, V., Greuters, S., Korfage, A., *et al.* (2012) Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation*; 83(12):1451-5.
- Wang, M., Zheng X., Jiang, L. (2015). Efficacy and safety of antifibrinolytic agents in reducing perioperative blood loss and transfusion requirements in scoliosis surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoSOne*; 10:e0137886.
- Whiting, D., & Dinardo, J. A. (2014). TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *American Journal of Hematology*, 89(2), 228–232.
- Wu, Q., Gao, W., Zhou, J., He, G., Ye, J., Fang, F., Luo, J., Wang, M., Xu, H., & Wang, W. (2019). Correlation between acute degradation of the endothelial glycocalyx and microcirculation dysfunction during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Microvascular Research*, 124(March), 37–42.
- Xu, J., Zhang, X., Pelayo, R., Monestier, M., Ammollo, C., Fabrizio, S., *et al.* (2009). Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med.*15(11):1318–21.

- Yan, Y., Xu, L. C., Vogler, E. A., & Siedlecki, C. A. (2018). Contact activation by the intrinsic pathway of blood plasma coagulation. Hemocompatibility of Biomaterials for Clinical Applications: *Blood-Biomaterials Interactions*, 3–28.
- Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., et al. (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 464(7285):104–107
- Zumbado, G. (2018). Tromboelastografía: una revisión y sus aplicaciones en la práctica médica. *Rev. Colegio de Microb. Quim. Clin. de Costa Rica*. ISSN: 2215-3713, 24(1), 45–61.