

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio

IVÁN MAURICIO ALVARADO ARTEAGA¹

Resumen

Recientes avances en el entendimiento de la fisiología de la coagulación han llevado al desarrollo de nuevas teorías, más congruentes y mejor correlacionadas con las alteraciones clínicas. El presente texto discute la evidencia reciente molecular y celular, la fusiona en un modelo conceptual sencillo y unificado, y lo aplica al entendimiento de las diversas alteraciones y fármacos que afectan la hemostasia en el periodo perioperatorio.

Palabras clave: hemostasia, coagulación, fisiología, cuidado perioperatorio.

Title: *Physiology of Coagulation: Current Concepts Applied to Perioperative Care*

Abstract

Recent advances in the understanding of coagulation physiology have led to the development of new theories, more consistent and better correlated with clinical disturbances. This paper discusses recent evidence on molecular and cellular level, merging them into a simple and unified conceptual model, applying it to the understanding of the various changes and medications that affect hemostasis in the perioperative period.

Key words: Hemostasis, blood coagulation, physiology, perioperative care.

Introducción

La hemostasia es vista como un balance entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes, con una normal preponderancia de los últimos. Ante un evento

nocivo, se desencadena el fenómeno altamente sofisticado de la coagulación, que inicia detectando la lesión vascular y generando un cambio de estado sanguíneo de líquido a sólido, adherente a la lesión, lo que previene la exanguinación y salva-

¹ Anestesiólogo, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor *ad honorem* de la Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Colombia.

Recibido: 25/04/2012.

Revisado: 10/01/2013.

Aceptado: 29/05/2013

guarda la supervivencia. Durante décadas, el conocimiento acerca de la fisiología de la coagulación ha impresionado a los clínicos relacionados con el cuidado perioperatorio, por su excesiva complejidad y poca correlación clínica. Durante los últimos años, nuevos avances moleculares y celulares han permitido el surgimiento de nuevas teorías y enfoques que lo explican de manera más congruente y más relacionada con la clínica [1-8].

Se realizó una búsqueda en Pubmed de revisiones narrativas publicadas en los últimos diez años, enfocada en la fisiología de la coagulación; también estudios selectos de investigación básica y clínicos en el ámbito quirúrgico, relacionados con la evidencia reciente y nuevos esquemas conceptuales acerca de la hemostasia. El objetivo del presente texto es proponer un modelo sencillo que unifique, resuma y reproduzca dichos conceptos y, a la vez, facilite el entendimiento de estas alteraciones en el periodo perioperatorio. Así se persigue

un propósito puramente académico y no intenta ser una guía que oriente la toma de decisiones clínicas.

Teoría clásica de la cascada de la coagulación

Originalmente, el concepto *cascada de la coagulación* fue propuesto en 1964 [9], al descubrir que los factores de coagulación se activan unos a otros, en una secuencia lineal de eventos. En efecto, la mayoría de ellos son proteínas con función enzimática que circulan en el plasma en su forma inactiva, como zimógenos (o proenzimas), que van a ser activadas por clivaje de residuos de serina. De esta manera queda al descubierto el sitio activo, y las proteínas se convierten a su vez en enzimas tipo serinoproteasas, estado que se designa por el sufijo *-a* (por ejemplo: factor IXa). Esta, sucesivamente, va a clivar residuos de serina de otra proenzima y a activar otro factor de la coagulación, en una cadena progresiva de activaciones (figura 1).

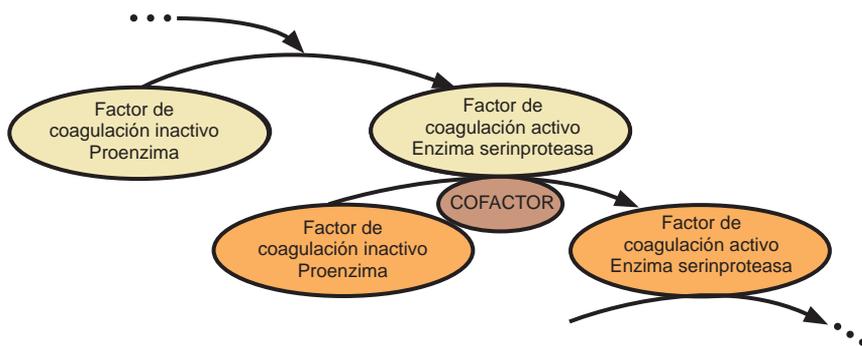


Figura 1. Secuencia general de activación de los factores de coagulación

Nota. La figura expresa el funcionamiento general de las cadenas de activación de los factores de coagulación.

De esta forma, se identificaron dos secuencias de activación diferentes que convergen en la activación del factor X, donde inicia una vía común que desencadena la formación del coágulo. La vía extrínseca llamada así al suponer que se activaba por un factor externo al plasma, que ahora podemos correlacionar con el factor tisular, y la vía intrínseca, que suponía un factor activador presente en el plasma, ahora correlacionable con la plaqueta activada. La figura 2 muestra el orden secuencial de los factores que componen cada vía. Por simplicidad, se resume la conversión sucesiva de zimógenos a enzimas, por una sola línea de activación.

Posteriormente se desarrollaron técnicas para cuantificar la integridad de dichas secuencias: el tiempo activado parcial de tromboplastina (aPTT); la medida del funcionamiento e integridad

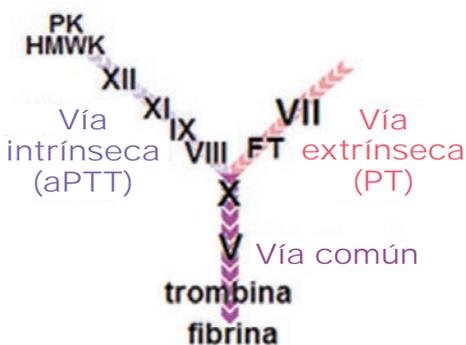


Figura 2. Modelo clásico de la cascada de la coagulación

Nota. Concepto clásico que proponía la existencia de dos vías alternas o redundantes que activan una vía común.

de la secuencia intrínseca, seguida de la común, y el tiempo de protrombina (PT), un reflejo de la secuencia extrínseca seguida de la común. Sin embargo, tanto la teoría clásica como los tiempos de coagulación explican y miden la coagulación tal y como sucede *in vitro*, en el tubo de ensayo del laboratorio y no reflejan el verdadero fenómeno *in vivo* [1-7].

La secuencia de activación de los factores propuesta por la teoría clásica, aunque con algunas modificaciones, se considera básicamente correcta. El concepto errado es la idea que existen dos vías separadas de activación (redundantes o alternas) que confluyen en una vía común. Lo anterior no explicaría por qué algunas alteraciones que afectan una sola vía tienen profundas implicaciones clínicas en la coagulación global; ni tampoco explica por qué alteraciones en diferentes puntos de una misma vía tienen manifestaciones clínicas tan diversas, algunas asintomáticas y otras con tendencia hemorrágica evidente [1-7].

Aspectos novedosos del modelo molecular actual

Un avance importante es relacionado con un cambio conceptual en la disposición y papel de las secuencias mencionadas, las cuales ya no se consideran dos vías redundantes de activación de la vía común, sino parte de un mismo proceso lineal escalonado. La secuencia extrínseca es ahora tomada en cuenta como la vía fisiológica de iniciación, que produ-

ce pequeñas cantidades de trombina y activación plaquetaria, que a través de múltiples ciclos repetitivos de retroalimentación positiva, sobre la vía intrínseca y la común, culmina en la generación de grandes cantidades de trombina, fase a la que se ha llamado *amplificación*. Luego sobreviene una fase de fibrinogénesis y agregación plaquetaria, llamada en conjunto propagación (figura 3) [1-7].

Estableciendo un símil un tanto folclórico, el proceso se parece al funcionamiento de un motor a gasolina iniciado manualmente, en el cual los intentos manuales de encendido corresponden a la iniciación que, al lograr un umbral adecuado, desencadenan un mecanismo

en progresión creciente y autosostenido, correspondiente a la amplificación. Curiosamente, la amplificación está ausente en organismos muy primitivos, lo que lleva a pensar que pudo ser una adaptación evolutiva a presiones altas dentro de la circulación [10].

Otro adelanto significativo es el entendimiento del papel celular en la hemostasia, específicamente de las membranas celulares plaquetaria y de pared vascular. Es ahora aceptado que la cadena de reacciones mencionada no ocurre “flotando en el plasma”, sino que solo sucede a una velocidad significativa, sobre las paredes celulares, cuando los factores están anclados a la membrana celular y asociados entre sí, en complejos moleculares que facilitan y aceleran la cadena de reacciones [4].

Actualmente, también se sabe que algunos de los factores de coagulación no son en realidad enzimas tipo serinproteasa, sino cofactores, es decir, moléculas pequeñas, necesarias para la reacción; pero que no se consumen en ella (a diferencia de las coenzimas). Entre estos tenemos el factor tisular (FT), el factor VIII y el V [2-5]. En las figuras 3 y 4 se representan los factores (enzimas) sobre la línea de activación y los cofactores adyacentes a esta.

Así mismo, ha surgido un dato adicional respecto a las secuencias de activación, acerca del factor VIIa, el cual no



Figura 3. Modelo molecular actual de la coagulación

Nota. Este entiende las secuencias como fases consecutivas de un mismo mecanismo lineal escalonado.

solo activa al X como era previamente conocido, sino también al IX, lo que establece un enlace entre las dos secuencias, antes consideradas separadas [11].

Nótese en la figura 3 que el nuevo modelo explica por qué alteraciones en una misma vía, como la intrínseca, tienen grados de manifestación clínica tan diversos, a pesar de que todos alteran el aPTT de manera similar. Alteraciones en los factores VIII y IX (hemofilia A y B, respectivamente), incluyendo la deficiencia de factor de von Willebrand (vWF), que afecta la disponibilidad del VIII, consistentemente cursan con tendencia al sangrado, puesto que se bloquea el asa central de retroalimentación positiva sobre la secuencia intrínseca, dejando inoperante las otras asas, y bloqueando la amplificación y la coagulación en general. Por el contrario, alteraciones en los factores iniciales de la antigua secuencia intrínseca, que constituyen asas de retroalimentación periféricas o redundantes: la precalicreína (PK), el cininógeno de alto peso molecular (HMWK), factores XII y XI, aunque alteran el aPTT, no se manifiestan clínicamente, pues dejan operante el asa central y funcionando la amplificación [5]. Algunos cetáceos superiores carecen de estas asas adicionales redundantes [12].

Descripción detallada e integrada de los eventos moleculares y celulares

En adelante se ampliará la explicación de los eventos moleculares, fusionándolos

con los eventos celulares, que van desde la lesión de la pared vascular hasta la formación del coágulo. Para una mejor comprensión se insta al lector a correlacionar cada paso de la descripción del texto con la figura 4, que intenta diseccionar en un orden lineal temporal aproximado —representado de superior a inferior— las etapas de iniciación, ampliación y propagación. Luego de haber logrado una compresión global, resultarán más identificables las fases que se ven intervinidas por los sistemas de inhibición, fibrinólisis y las alteraciones patológicas o farmacológicas que ocurren durante el perioperatorio, aunque estos, por simplicidad, no se incluyen en la figura.

Fase de iniciación

El factor tisular (FT), antes llamado tromboplastina tisular o factor III, es una glicoproteína transmembranal de 47KDa, normalmente ausente de la circulación y el endotelio sano, pero abundante en células perivasculares como fibroblastos, monocitos y el endotelio lesionado. Funciona como receptor de procesos de inflamación y apoptosis, pero también se considera el iniciador de la coagulación al ser expuesto al plasma por una lesión vascular, y viene a desempeñarse como cofactor de la acción del factor VIIa [13,14].

De todos, el factor VII es el que tiene la vida media más corta y el único que en un porcentaje circula activo en el plasma

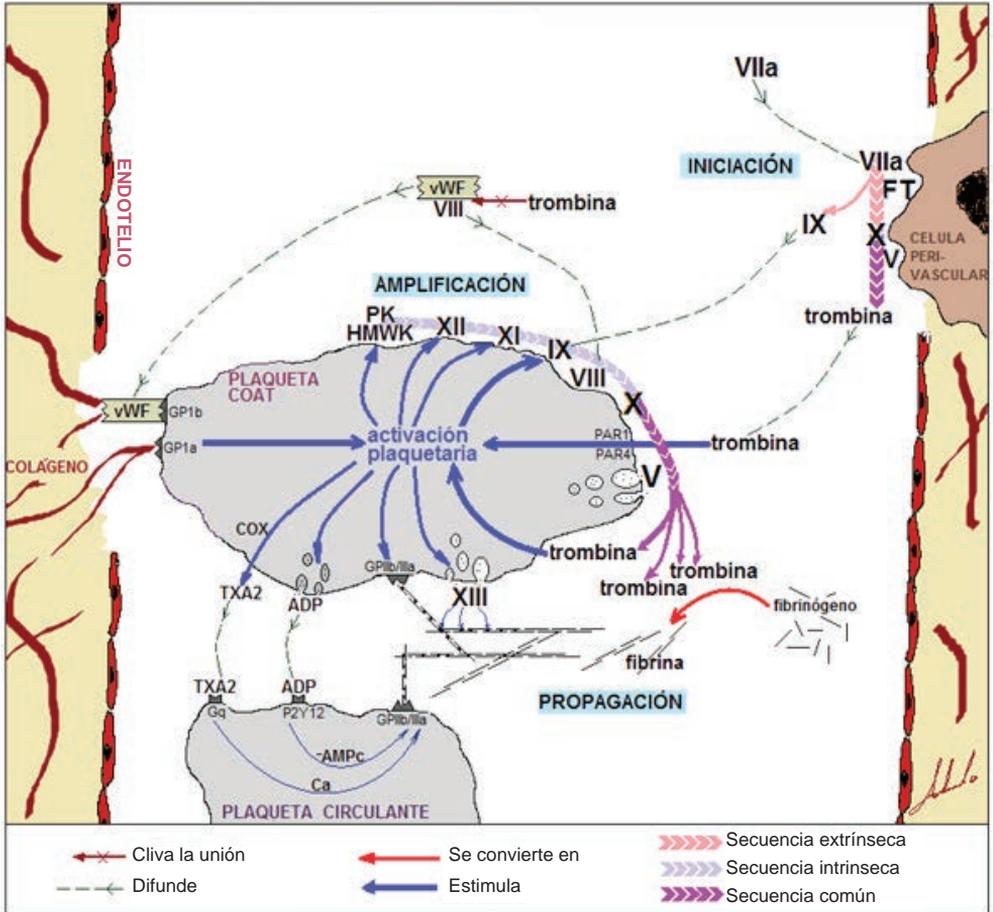


Figura 4. Fisiología molecular y celular de la coagulación*

* Representa un corte longitudinal de un vaso sanguíneo lesionado, en que se detallan, de superior a inferior, las fases del proceso hemostático: iniciación, amplificación y propagación; a la vez se integran los eventos moleculares a la contribución celular en la hemostasia. Los factores tipo serinproteasas se representan sobre las líneas de activación y los cofactores, adyacentes a estas.

(solo el 1% como factor VIIa). De forma permanente patrulla la circulación en búsqueda de pared vascular dañada, con factor tisular expuesto, que se une a este por medio de residuos de carboxi-glutamato, para provocar la activación del factor X, aunque también activa el IX y más fac-

tor VII circulante [15]. En un complejo molecular adherido a la célula parietal, la iniciación produce una fugaz activación de la secuencia extrínseca y la común, que genera pequeñas cantidades de trombina (0,1-1 nM). El factor IX y la trombina generadas tienen la capacidad de difundir en

el plasma y alcanzar la superficie plaquetaria para desencadenar la amplificación, como se describirá más adelante.

Por otro lado, el factor VIII, que es una proteína inestable, circula en el plasma transportada por el vWF. La trombina cliva esta unión y deja libre el factor VIII, para adherirse a la membrana plaquetaria y actuar como cofactor del IX en la amplificación. También deja libre el vWF, que contribuye a la agregación plaquetaria al mediar la unión entre el receptor glicoprotéico GPIb de la membrana plaquetaria y la matriz de colágeno expuesta [15,16].

Fase de amplificación

Cuando las pequeñas cantidades de trombina formadas en la iniciación superan cierto umbral, desencadenan la activación plaquetaria, a través de proteínas específicas de membrana, llamadas receptores activados por proteasa (PAR1 y PAR4) [17,18]. Dicha activación sucede principalmente en la población de plaquetas que ya se encuentran adheridas a la matriz de colágeno expuesta, ya sea directamente a través del receptor glicoproteico GPIa o a través del complejo vWF-GPIb, antes mencionado. Al ser activadas por estas dos vías, se les llama plaquetas activadas por colágeno y trombina (plaquetas COAT) [19].

La activación plaquetaria genera un cambio rotacional en algunos lípidos de membrana, que al exterior expresan re-

siduos de fosfatidil-serina que, normalmente, se encuentran en el interior. Este cambio genera una superficie cargada negativamente que, por medio del calcio, adhiere y activa los factores de coagulación de la secuencia intrínseca y común [20,21], lo que facilita su cadena de reacciones y las estimula en cada uno de sus pasos, a manera de múltiples asas de retroalimentación positiva; de modo que cada factor puede ser activado por su antecesor en la cadena de activación, pero también de manera alterna, por la superficie de la plaqueta activada [2,5].

El principal de esos ciclos de retroalimentación positiva es activado por el factor IX y la trombina, liberados a la circulación durante la fase previa de iniciación. La trombina activa la superficie plaquetaria, que adhiere y activa el factor IX y su cofactor, el VIII, previamente separado de su transportador, el vWF, también por efecto de la trombina. Los anteriores, en conjunto, activan el factor X, y este último, ayudado de su cofactor, el factor V, que es liberado de los gránulos alfa de la plaqueta activada [22], genera más trombina, que a su vez reiniciará el proceso anterior, activando más factor IX en la superficie plaquetaria. Este ciclo se repite de manera autosostenida, ya sin requerir nuevas secuencias de iniciación y genera nuevas moléculas de trombina en cada ciclo, hasta producirla en grandes cantidades [2,3]. Dicha asa central de retroalimentación positiva

es esencial en la amplificación y alteraciones en los factores que participan en ella pues siempre generan manifestaciones clínicas importantes [5].

La superficie plaquetaria activada también adhiere y estimula los pasos iniciales de la secuencia intrínseca, que involucra la PK, el HMWZ, el factor XII y el XI. El valor de esas asas de retroalimentación adicionales es incierto, y sus alteraciones, aunque alteran el aPTT, dejan íntegra la mencionada asa central y generalmente cursan asintomáticas [5].

Aunque en la figura 4 se representan los factores de coagulación como si actuaran de forma aislada, en una secuencia lineal de activaciones, en realidad, estos se agrupan en complejos moleculares sobre la superficie plaquetaria, lo que facilita su interacción y aumenta la velocidad de las reacciones. Uno de estos complejos moleculares es llamado *tenaza intrínseca*, que agrupa al IXa y su cofactor, el VIIIa, para activar el X (juego de palabras derivado de *ten*: diez y *asa*: enzima) y el otro llamado el complejo protrombínico, que agrupa al Xa y su cofactor, el Va, para formar trombina [23].

Fase de propagación (fibrinogénesis y agregación plaquetaria)

Las grandes cantidades de trombina generadas en la amplificación son responsables de la transformación final del fibrinógeno a fibrina. Inicialmente clivan

cuatro enlaces arginina-glicina específicos de los extremos aminoterminales de las cadenas Aa y Bb del fibrinógeno, y así se liberan los fibrinopéptidos A y B y se producen cadenas que se ensamblan espontáneamente por enlaces no covalentes [24-26]. El factor XIII, liberado de los gránulos alfa de las plaquetas y activado por trombina, es responsable de convertir estos enlaces a covalentes, añadiendo estabilidad al coágulo de fibrina [27].

Cada plaqueta activada por trombina expresa en su superficie hasta 12.000 copias del receptor glicoprotéico GPIIb/IIIa, responsable de adherir los polímeros de fibrina a la superficie plaquetaria [28]. La activación plaquetaria induce la síntesis y secreción de sustancias que estimulan la agregación de otras plaquetas circulantes; en este sentido, el tromboxano A2 (TXA2) y el adenosín-difosfato (ADP) actúan de manera sinérgica. El tromboxano A2 es sintetizado en una serie de reacciones que involucran la enzima ciclooxigenasa (COX) y liberado al plasma, donde tiene propiedades vasoconstrictoras; además, a través del receptor plaquetario asociado a la proteína G (Gq), estimula la disponibilidad del calcio citoplasmático [29]. El ADP es liberado de los gránulos densos plaquetarios y actúa en el receptor P2Y12, que bloquea la síntesis de adenosín-monofosfato cíclico (AMPc) y sintetiza otros mediadores intracelulares que, junto con el calcio, producen un cambio confor-

macional en el receptor GP IIb/IIIa de las plaquetas circulantes, estimulando la unión de estas a los polímeros de fibrina y la agregación plaquetaria [30,31].

Algunas sustancias presentes en el plasma protegen el coágulo formado de su degradación (o fibrinólisis), como los inhibidores de la activación del plasminógeno (PAI), entre los cuales podemos mencionar el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), que remueve de la fibrina los residuos carboxilo-terminal de lisina, cruciales en la posterior degradación [32].

Mecanismos inhibitorios de la coagulación y fibrinólisis

El estado fisiológico normal corresponde a una tendencia en la cual todo lo mencionado no ocurre. Los mecanismos inhibitorios previenen el inicio patológico o la propagación exagerada de la coagulación y ello limita el fenómeno a la región vascular dañada. El primero de ellos bloquea la iniciación, a través de un polipéptido de cadena única producido por el endotelio sano, llamado el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que bloquea las consecuencias de la unión entre factor VIIa y el factor tisular [33,34].

Otros mecanismos inhibitorios son capaces de bloquear la coagulación una vez iniciada, como la antitrombina (antes antitrombina III), que fisiológicamente es activada por un glicosaminoglicano

de origen endotelial (el heparán sulfato) y farmacológicamente por la heparina. La antitrombina actúa inhibiendo todos los factores de coagulación con acción de serinproteasas (IX, X, XI, XII y trombina) [34]. Otro producto del endotelio sano, la trombomodulina, en unión con la trombina, activa la proteína C que, junto a su cofactor, la proteína S, inhibe los cofactores de la coagulación (factores VIII y V) [35].

La agregación plaquetaria también es constantemente inhibida por productos secretados por el endotelio sano: óxido nítrico, prostaciclina (PGI₂, la cual ejerce función contraria al tromboxano A₂) y la ecto-ADP-asa, que degrada el ADP circulante [36].

Una vez formado el coágulo, la fibrinólisis mediada por plasmina es la responsable de removerlo, tanto en etapas tardías del trauma vascular como en trombosis patológica. La trombina y la oclusión vascular inducen al endotelio a producir el activador tisular de la plasmina (t-PA) [37,38]. Otro activador es inducido por los factores de contacto (PK, HMHK y XII), que convierten la pro-urocinasa en activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA). Cuando estos activadores superan los mecanismos inhibitorios de activación del plasminógeno (TAFI), antes mencionados, se activa la plasmina, que corta los residuos de lisina y arginina en el extremo carboxilo terminal de la fibrina y revierten la poli-

merización, con lo que la convierten en productos de degradación de la fibrina, como el dímero D [38].

Coagulopatías en el perioperatorio e intervenciones procoagulantes

La solicitud rutinaria de pruebas convencionales de coagulación (PT y aPTT) carecen de valor en la predicción del sangrado quirúrgico, excepto cuando se usan como medición del efecto de anticoagulantes o cuando se correlacionan con síntomas de tendencia hemorrágica [39-41]. Tampoco han mostrado utilidad en la aproximación diagnóstica del paciente con sangrado quirúrgico activo, campo en que pruebas modernas viscoelásticas, como la tromboelastografía, lucen prometedoras [41].

Las alteraciones más relevantes de la coagulación en el perioperatorio tienen que ver con la fisiopatología del trauma, cirugía mayor y su correspondiente reanimación. La coagulopatía dilucional parece afectar primero los componentes de la coagulación que no solo se diluyen, sino que se consumen: fibrinógeno y plaquetas; luego la trombina y, posteriormente, los otros factores. Así alteran la cascada de forma retrógrada: primero la propagación, luego la amplificación y la iniciación [42]. La hipotermia, la acidosis y la hipocalcemia alteran la función plaquetaria y de los

factores de coagulación, de manera independiente y sumatoria. La prevención de la hipotermia, incluso en grado leve, ha mostrado disminuir el sangrado y los requerimientos transfusionales [43].

Dentro de los defectos hereditarios de la coagulación, la deficiencia de factor VIII, IX y vWF (hemofilias A, B y enfermedad de von Willebrand, respectivamente) alteran el asa de retroalimentación central de la amplificación y dan cuenta del 95 % de los defectos hereditarios, que se expresan clínicamente [44]. La desmopresina libera los factores VIII y vWF, y se utiliza como preventivo del sangrado perioperatorio en la hemofilia A y en la enfermedad de von Willebrand, exceptuando el tipo IIB. En los pacientes hemofílicos (A o B) se prefiere utilizar el factor deficiente específico y limitar el uso de hemoderivados para disminuir el riesgo de complicaciones transfusionales [45].

Menos frecuentes en el perioperatorio son los estados de fibrinólisis aumentada, como derivación cardiopulmonar, trasplante hepático, trauma grave y algunas cirugías urológicas y obstétricas. En estos casos, podría estar indicado el uso de antifibrinolíticos (aprotinina, ácido tranexámico y aminocaproico), aunque parecen disminuir discretamente el número de unidades transfundidas y no la necesidad de transfusión [46].

Alteraciones trombofílicas y fármacos anticoagulantes en el perioperatorio

Muchas alteraciones de orden congénito y adquirido predisponen la formación de trombos arteriales y venosos que requieren manejo crónico con fármacos anticoagulantes. Cuando estos pacientes enfrentan un procedimiento invasivo, dicho efecto anticoagulante puede causar sangrado excesivo, lo que hace necesaria la oportuna suspensión del fármaco y, en algunos casos, la reversión del efecto. La suspensión perioperatoria del efecto anticoagulante también podría predisponer a recurrencia de eventos tromboembólicos que precisan un reemplazo transitorio del efecto anticoagulante por agentes de más corta acción, llamado puenteo.

Las trombosis venosas usualmente se tratan y previenen con agentes que bloquean la iniciación o amplificación de la coagulación. Los factores II o protrombina, VII, IX y X, tienen en su estructura residuos de ácido glutámico que necesitan estar carboxilados para facilitar la fijación de calcio y la adhesión a la membrana celular, ya sea de la pared vascular o plaquetaria. Esta carboxilación sucede previamente en el hígado, y es mediada por la vitamina K. La warfarina inhibe dicha carboxilación hepática y la coagulación en general. Aunque afecta ambos tiempos de coagulación, la corta vida media del factor VII, hace que su efecto sea mejor titulado con la prolongación del

PT, o su índice normalizado: el INR [24]. El manejo perioperatorio de estos pacientes, generalmente, requiere suspensión oportuna de la warfarina y puenteo con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Cuando se requiere una reversión rápida de la warfarina, se administra vitamina K, plasma o más recientemente complejo protrombínico [47].

La heparina no fraccionada estimula la acción de antitrombina, inhibiendo todas las serinoproteasas, pero especialmente el factor Xa y la trombina. Su efecto es tituable por la prolongación del aPTT y su reversión farmacológica es posible con protamina. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como la enoxaparina, la dalteparina y la nadroparina, que son de administración parenteral, inhiben más el factor Xa que la trombina y por su efecto más predecible, generalmente, no requiere monitoreo paraclínico; pero en caso de ser necesario no son útiles los tiempos convencionales de coagulación, sino los niveles de anti-Xa. La protamina solo revierte parcialmente el efecto de las HBPM. Otros derivados de las heparinas, los pentasacáridos (fondaparinox o idraparinox), tienen una inhibición exclusiva del factor Xa y no pueden ser revertidos con protamina. Nuevas moléculas actualmente en fases de experimentación clínica son los inhibidores selectivos de la trombina de administración parenteral (desirudin, lepirudin, bivalirudin, argatroban) y oral (ximelagatran y dabi-

gatan etexilate) y los inhibidores orales del factor Xa (rivaroxaban, razaxaban y apixaban) [2,48].

Por otro lado, las trombosis arteriales son frecuentemente tratadas o prevenidas utilizando fármacos que bloquean la agregación plaquetaria. La aspirina inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa (COX), bloqueando la síntesis de tromboxano A₂, y ha mostrado utilidad en la prevención de eventos isquémicos coronarios y cerebrovasculares; así mismo, las ticlopidinas (clopidogrel) inhiben irreversiblemente el receptor P₂Y₁₂ del ADP. Cuando existen indicaciones fuertes para aspirina, como la prevención secundaria de eventos isquémicos, se puede continuar durante el perioperatorio, sin que esto implique un aumento significativo del sangrado [49]. Continuar la antiagregación dual (aspirina más clopidogrel) solo es justificable en colocación reciente de una endoprótesis coronaria medicada y cirugía no diferible [50,51]. Cuando el procedimiento planeado implica un riesgo alto de sangrado, se ha propuesto el puenteo con agentes antiagregantes intravenosos de acción corta, que bloquean directamente el receptor GPIIb/IIIa y son usados durante intervenciones coronarias percutáneas (eptifibatide, tirofiban y abciximab), aunque el soporte de esta estrategia es aún limitado [52].

Conclusión

Los avances recientes en el esclarecimiento de la dinámica molecular y la contribución celular en la fisiología de la coagulación han permitido una mejor comprensión de las alteraciones hereditarias, patológicas y farmacológicas que se presentan durante el periodo perioperatorio. El modelo actual logra una explicación más congruente con el fenómeno *in vivo*; incluso logra predecir el grado de repercusión clínica de alteraciones puntuales en el proceso hemostático. El entendimiento de estos mecanismos es de vital importancia en el cuidado anestésico y quirúrgico de los pacientes sometidos a procedimientos invasivos.

Referencias

1. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011 Jan;39(1):273-80. Epub 2010 Nov 30.
2. Adams RL, Bird RJ. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology (Carlton).* 2009 Aug;14(5):462-70.
3. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1433-46.
4. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009 Feb;19(1):3-10.
5. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Feb;21(1):1-11.

6. O'Connor SD, Taylor AJ, Williams EC, Winter TC. Coagulation concepts update. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1656-64.
7. Eyre L, Gamlin F. Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesth Intensive Care Med.* 2010;11(6):244-246.
8. Kriz N, Rinder CS, Rinder HM. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory testing. *Clin Lab Med.* 2009 Jun;29(2):159-74.
9. Davie EW, Ratnoff SI. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964;145:1310-2.
10. Davidson CJ, Tuddenham EG, McVey JH. 450 million years of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1487-94.
11. Osterud B, Rappaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad. Sci. U.S.A.* 1977;74:5260-4.
12. Gailani D, Renne T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1106-12.
13. Key NS, Geng J, Bach RR. Tissue factor: from Morawitz to microparticles. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2007;118:165-73.
14. Nemerson Y. The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol.* 1992;29:170-6.
15. Goodeve AC, Rosén S, Verbruggen B. Haemophilia A and von Willebrand's disease. *Haemophilia.* 2010 Jul;16 Suppl 5:79-84.
16. Lenting PJ, Pegon JN, Christophe OD, Denis CV. Factor VIII and von Willebrand factor--too sweet for their own good. *Haemophilia.* 2010 Jul;16 Suppl 5:194-9.
17. Coughlin SR. Protease-activated receptors and platelet function. *Thromb Haemost* 1999;82:353-6.
18. Vretenbrant K, Ramström S, Bjerke M, Lindahl TL. Platelet activation via PAR4 is involved in the initiation of thrombin generation and in clot elasticity development. *Thromb Haemost.* 2007 Mar;97(3):417-24.
19. Kempton CL, Hoffman M, Roberts HR et al. Platelet heterogeneity: Variation in coagulation complexes on platelet subpopulations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(4):861-6.
20. Yamaji-Hasegawa A, Tsujimoto M. Asymmetric distribution of phospholipids in biomembranes. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(8):1547-53.
21. Zwaal RF, Comfurius P, Bevers EM. Surface exposure of phosphatidylserine in pathological cells. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(9):971-88.
22. Alberio L, Safa O, Clemetson KJ, et al. Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin. *Blood.* 2000;95:1694-702.
23. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol.* 1994;88:364-71.
24. Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Apr;31(3):249-58.
25. Blomback B, Bark N. Fibrinopeptides and fibrin gel structure. *Biophys Chem.* 2004;112(2-3):147-51.
26. Lauricella AM. Fibrin network variability. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2007;41(1).

27. Hornyak TJ, Shafer JA. Interactions of factor XIII with fibrin as substrate and cofactor. *Biochemistry*. 1992;31:423-9.
28. Peerschke EI, Zucker MB, Grant RA, Egan JJ, Johnson MM. Correlation between fibrinogen binding to human platelets and platelet aggregability. *Blood*. 1980 May;55(5):841-7.
29. Nakahata N. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2008 Apr;118(1):18-35. Epub 2008 Jan 26.
30. Kim S, Kunapuli SP. P2Y12 receptor in platelet activation. *Platelets*. 2011; 22(1):54-8. Review. PubMed PMID: 21231822.
31. Robert T, Dorsam, Satya P, et al. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *Clin Invest*. 2004;113(3):340-45.
32. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem*. 1995;270:14477-84.
33. Ott I, Miyagi Y, Miyazaki K, et al. Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:874-82.
34. Shimada K, Kobayashi M, Kimura S, Nishinaga M, Takeuchi K, Ozawa T. Anticoagulant heparin-like glycosaminoglycans on endothelial cell surface. *Jpn Circ J*. 1991 Oct;55(10):1016-21.
35. Owen WG, Esmon CT. Functional properties of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem*. 1981 Jun 10;256(11):5532-5. PubMed PMID: 6894592.
36. Jin RC, Voetsch B, Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. *Microcirculation*. 2005 Apr-May;12(3):247-58.
37. Szymanski LM, Pate RR, Durstine JL. Effects of maximal exercise and venous occlusion on fibrinolytic activity in physically active and inactive men. *J Appl Physiol*. 1994;77:2305-10.
38. Anglés-Cano E. Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Phys Lipids*. 1994 Jan;67-68:353-62.
39. Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost*. 2005 Dec;3(12):2607-11. Epub 2005 Sep 9.
40. Shaw PH, Reynolds S, Gunawardena S, et al. The prevalence of bleeding disorders among healthy pediatric patients with abnormal preprocedural coagulation studies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:135-41.
41. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. Review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Mar;24(1):27-40.
42. Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Mar;24(1):1-14.
43. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):71-7.
44. Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 3:202-10.
45. Martlew VJ. Peri-operative management of patients with coagulation disorders. *Br J Anaesth*. 2000 Sep;85(3):446-55.
46. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999 Jun;57(6):1005-32.

47. Alvarado IM. Tendencias actuales en el manejo preoperatorio de pacientes anticoagulados con warfarina. *Rev Colomb Anestesiol*. 2012;40(1):52-9.
48. Dumont B, Faille D, Ajzenberg N. [New oral anticoagulant drugs: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. Present and future]. *Med Sci (Paris)*. 2011 May;27(5):493-500. Epub 2011 May 25.
49. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, , et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J*. 2008;29:1057-71.
50. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(14):963-81.
51. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg*. 2008 Mar;106(3):685-712.
52. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010 Mar;104(3):285-91.

Correspondencia

Iván Mauricio Alvarado Arteaga
 ivanalvarado00@gmail.com