

Mecanismos de activación de la coagulación

Carlos
Martínez-Murillo^{1,2}

¹Médico Responsable de la Clínica de Hemostasia y Trombosis del Hospital General de México.

²Unidad de Investigación Médica y Hematología del Hospital General Regional N° 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Comunicación con:
Carlos
Martínez-Murillo
Dirección electrónica:
martinezmurillo@yahoo.com.mx

RESUMEN

La hemostasia representa el cese fisiológico de la hemorragia, por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las propiedades de la coagulación sanguínea requieren que los componentes de las reacciones sean de una manera localizada, amplificada y modulada. En la actualidad las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos, monocitos) juegan un papel esencial en la coagulación sanguínea. Las células juegan dos papeles básicos en la hemostasia. Uno es proporcionar los factores esenciales para la hemostasia normal que no están presentes en el plasma normal y, el segundo es proporcionar una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina. El modelo actual de la coagulación inicia sobre las superficies celulares, fundamentalmente de las células endoteliales al exponer factor tisular y formar el complejo de activación con factor VIIa, lo que genera en una fase inicial microdosis de trombina que produce la amplificación de la coagulación al activar factores de la coagulación y plaquetas que sirven de superficie para el proceso de propagación de la coagulación al generarse los complejos de activación Xasa y protrombinasa con un incremento en la generación de trombina en cantidad suficiente para generar el coágulo de fibrina.

SUMMARY

In humans and other vertebrates, the blood coagulation system is a first line of defense against vascular trauma. In case of a wound (whether unintentional in accidents or intentional in surgery), blood coagulation rapidly forms a blood clot; the approximate time that it takes for skin bleeding to stop is on average 2–5 minutes if the system is functioning correctly. If there is a defect at some point of the coagulation system, bleeding may be markedly prolonged. The vertebrate blood coagulation system consists of cellular elements (blood platelets, white cells, to some extent red cells and microvascular remnants or microparticles) and proteins (coagulation enzymes and co-factors, and a number of anticoagulant proteins). When blood coagulation is triggered, cells and membrane remnants interact with coagulation factors assembling effective macromolecular complexes that contribute to the formation of fibrin molecules. These fibrin molecules and cells constitute the blood clot formed at the point of damage to the blood vessel.

Introducción

La hemostasia representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las propiedades de la

coagulación sanguínea requieren que los componentes de las reacciones sean de manera localizada, amplificada y modulada. Las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos, monocitos) juegan un papel esencial en la coagulación sanguínea. Las células desempeñan dos papeles básicos en la hemostasia. El primero es proporcionar los factores esenciales para la hemostasia normal

Palabras clave:

- ✓ coagulación
- ✓ hemostasia
- ✓ factores de la coagulación
- ✓ fibrinógeno
- ✓ plaquetas

Key words:

- ✓ coagulation
- ✓ hemostasis
- ✓ coagulation factors
- ✓ fibrinogen
- ✓ platelets

que no están presentes en el plasma normal, y el segundo es proveer una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina.¹⁻⁶

El sistema de la hemostasia se subdivide en dos sistemas fisiológicos importantes; *la hemostasia primaria*, donde se lleva a cabo fundamentalmente la interacción entre el endotelio y la plaqueta; y por otro lado, *la hemostasia secundaria o coagulación* donde participan los factores de coagulación que interaccionan sobre una superficie catalítica para formar una red de fibrina e integrar el coágulo sanguíneo.

La vasoconstricción inicial, la función de células endoteliales y la formación del coágulo plaquetario juegan un papel en la hemostasia temprana. Sin embargo, la formación del coágulo de fibrina a través de una serie de reacciones bioquímicas es esencial para una hemostasia adecuada. La coagulación sanguínea es un proceso que involucra múltiples enzimas, cofactores y superficies celulares para la formación del coágulo insoluble.

Hemostasia primaria

En condiciones fisiológicas, la hemostasia primaria funciona en forma equilibrada, entre elementos celulares y proteicos, manteniendo la sangre fluida dentro de los vasos. Esto se lleva a cabo gracias a las importantes funciones que desempeñan la célula endotelial, la cual se encuentra ubicada en un sitio estratégico, con funciones específicas de tromborregulación, y las plaquetas, pequeñas células discoides, anucleadas, procedentes de la fragmentación del megacariocito, que están capacitadas para reaccionar ante una lesión del vaso sanguíneo y formar rápidamente un tapón plaquetario, mediante los procesos de adhesión y agregación plaquetaria, deteniendo así la hemorragia. El proceso de interacción entre la colágena expuesta y la adhesión plaquetaria es aproximadamente de dos a cuatro segundos.⁷

En los procesos de la hemostasia primaria la interacción entre plaquetas y células endoteliales es fundamental para el adecuado y equilibrado funcionamiento de la hemostasia. Normalmente las plaquetas no se adhieren al

vaso sanguíneo; esto sólo ocurre cuando existe lesión en el vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo así la activación de las plaquetas.

En la hemostasia primaria existen una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario. Dichos mecanismos se ordenan en las siguientes fases: 1) Adhesión plaquetaria al subendotelio expuesto por el daño vascular; 2) Agregación plaquetaria primaria al activarse el complejo glucorreceptor IIb/IIIa y permitir la unión entre las plaquetas; después ocurre la 3) Liberación de compuestos intraplaquetarios que provocan; 4) Agregación secundaria de nuevas plaquetas al tapón hemostático; 5) Consolidación y retracción del coágulo y, finalmente, 6) Formación del tapón hemostático definitivo con la formación del polímero de la fibrina y la detención de la hemorragia.

Hemostasia secundaria o coagulación

Características de los factores de coagulación. La nomenclatura internacional de los factores plasmáticos de la coagulación se presentan en el cuadro I; utilizando números romanos, el número se asignó en el orden en que fueron descubiertos, el factor VI (FVI) no ha sido asignado. Los factores que no se asignan con número romano en la nomenclatura internacional son la precalicreína y su forma activa calicreína, y el cininógeno de alto peso molecular (CAPM). Los fosfolípidos plaquetarios no están incluidos en esta clasificación.

Todas las proteínas y componentes celulares involucrados en la coagulación sanguínea existen bajo condiciones fisiológicas normales en forma *inactiva*, que es la forma en que circulan en el plasma. La protrombina (FII), el FVII, FIX, y FX son *proenzimas o zimógenos* convertidos a enzimas por ruptura de una o dos uniones peptídicas. El sufijo "a" después del número romano indica la forma activa del factor, por ejemplo FXa. El FVIII y FV son *procofactores* y son convertidos a *cofactores* activos FVIIIa y FVa por ruptura de una unión peptídica.⁸⁻¹⁰

Cuadro I.
Nomenclatura internacional de los factores de coagulación y características generales.

**Carlos
 Martínez-Murillo.**
**Mecanismos de
 activación de la
 coagulación**

Factor	Sinónimo	Vida media (horas)	Concentración plasmática (µg/mL)	Cromosoma
Factor I	Fibrinógeno	72-120	2000-4000	4
Factor II	Protrombina	60-70	100-150	11
Factor V	Proacelerina, factor lábil	12-16	5-10	1
Factor VI	No asignado	--	--	--
Factor VII	Proconvertina, autoprotrombina I	3-6	0-5	13
Factor VIII	Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica	8-12	0-1	X
Factor IX	Factor de Christmas, componente tromboplastínico del plasma, autoprotrombina II, factor antihemofílico B.	18-24	4-5	X
Factor X	Factor de Stuart-Prower, trombocinasa, autoprotrombina III.	30-40	8-10	13
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasma	52	5	4
Factor XII	Factor de Hageman	60	30	5
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina, protransglutamidasa, fibrinasa, fibrinolisasa	4-8	10	1,6
FT	Factor tisular	--	--	1
Precalcreína	Factor de Fletcher	35	30-50	4
Cininógeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeauc	150	70-90	3

Cuadro II
Clasificación de los factores de coagulación de acuerdo a sus características.

Características	Proteasas de serina	Transglutamidasa
Zimógenos:		
a) No dependientes de la vitamina K	Precalcreína, FXII, FXI	FXIII
b) Dependientes de la Vitamina K	FII, FVII, FIX, FX	
Cofactores:		
a) Plasmáticos	FV, FVIII, CAPM*	
b) Celulares	Factor tisular (FT) Trombomodulina (TM)	
Sustrato	Fibrinógeno	

* CAPM: Cininógeno de alto peso molecular

Características de los factores de la coagulación

Para facilitar el entendimiento del sistema de la coagulación, clasificaremos a los factores de acuerdo con sus propiedades generales (cuadro II).

Factores dependientes de la vitami-

na K. Algunos de los factores de la coagulación requieren de vitamina K para su síntesis completa. Estas proteínas incluyen a los factores II, VII, IX y X, así como a las dos proteínas reguladoras proteína C y proteína S. Todas tienen estructuras similares en sus regiones con cierta homología y contienen de 10 a 12 residuos Glu, los cuales son car-

boxilados a ácido -carboxiglutámico y, en presencia de vitamina K, son importantes para la unión del Ca y necesarios para la interacción de estas proteínas vitamina K dependientes con membranas plaquetarias (fosfolípidos plaquetarios).⁹

En ausencia de vitamina K o en el caso de tratamiento con anticoagulante con antagonistas de la vitamina K, los factores II, VII, IX y X son sintetizados pero están incompletos, carecen de la unión de calcio al ácido -carboxiglutámico y en el plasma se encuentran como factores no funcionales, incapaces de unirse adecuadamente a los iones Ca; estos factores son conocidos como PIVKA (por sus siglas en inglés): proteínas inducidas por ausencia o antagonismo de la vitamina K.

Cofactores. Se dividen en dos grupos: *Procofactores plasmáticos*: Se incluyen los factores V y VIII y el CAPM. Los dos primeros tienen propiedades bioquímicas y estructurales similares, son sintetizados como una sola cadena con peso molecular (PM) aproximadamente de 280,000, tienen tres homologías; tres dominios A, un gran dominio B y un par homólogo de dominio C. El FV circula en plasma como una proteína monomérica, y el FVIII circula con el factor de von Willebrand (FvW) y al activarse se disocian por proteólisis de uniones peptídicas. Ambos son sintetizados como procofactores y, al ser activados por la trombina, se convierten a cofactores formando parte de los complejos X-asa (FVIII) y II-asa (FV) sobre la superficie plaquetaria; otra posibilidad de activación del FV es por parte del FXa. Veinticinco por ciento del FV se encuentra en los α -gránulos de la plaqueta unido en complejo a una proteína multimérica, llamada multimerina, y es liberado en forma de procofactor. El CAPM fue descrito con anterioridad. El otro grupo lo constituyen los *Procofactores celulares*: Factor tisular (FT) y trombomodulina (TM). El FT es una proteína específica presente sobre la membrana plasmática de células como los monocitos y células endoteliales y rico en carbohidratos; es el único factor de la coagulación que no se encuentra normalmente en la circulación o en contacto con éste. A diferencia de los otros cofactores, factor V y factor VIII, el factor tisular no requiere ningún proceso para su actividad y sólo se necesita el contacto con el FVII. Uno de los hallazgos más importantes del factor tisular es que unido al FVII inician la co-

gulación plasmática; también se ha observado que la iniciación sola depende de la ruptura de la barrera física que normalmente separa al FVII del FT y, por lo tanto, para que la hemostasia ocurra, el daño por sí mismo puede ser suficiente para iniciar la coagulación. Se ha informado que los factores VII y VIIa se unen al FT con la misma constante de disociación, por lo que el FVII se distingue de otros zimógenos. La trombomodulina se expresa sobre células del endotelio vascular; de los cofactores es el único que participa como anticoagulante, activando a la proteína C (PC).¹⁰⁻¹³

Modelos de la coagulación

Modelo clásico. La teoría clásica de la coagulación fue el esquema de Morawitz en 1904, quien admitió que los tejidos vasculares liberan una tromboplastina tisular necesaria para iniciar el proceso de coagulación, y propuso los cuatro componentes esenciales para la coagulación en plasma: protrombina, fibrinógeno, calcio y tromboplastina, y asumió la presencia de antitrombinas en circulación que modulan la trombocinasa. Estas ideas que surgieron a principios del siglo XX son las que actualmente prevalecen, la trombocinasa es mejor conocida como el FT. Morawitz es considerado como el padre de la coagulación⁷ (figura 1).

Modelo de la cascada de la coagulación. En la década de los 60, dos grupos por separado proponen que la coagulación es un proceso enzimático en cascada. Cada factor de coagulación se convertía de proenzimas a enzimas activas, lo cual le proporciona un carácter autocatalítico del proceso de manera limitada. Los modelos originales en cascada fueron subsecuentemente modificados para incluir la observación de que algunos procoagulantes son realmente cofactores y no poseen actividad enzimática. La coagulación es descrita por dos vías diferentes: la vía intrínseca y la vía extrínseca. La vía intrínseca inicia la coagulación, con el daño vascular y la interacción de superficies cargadas negativamente con tres proteínas plasmáticas: FXII, PK y CAPM. La vía extrínseca que consiste de FVIIa y FT, el último de origen extrínseco a la circulación san-

guínea. Ambas vías de la coagulación podrían activar al FX, que junto con el FVa convertirían a la protrombina en trombina. Estos conceptos fueron muy importantes; sin embargo, varios grupos han reconocido que los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación no pueden funcionar de manera independiente uno del otro, ya que todos los factores de coagulación se interrelacionan entre sí; además, como se mencionó previamente, los factores conocidos como de contacto y encargados de iniciar la coagulación no tienen función en el sistema de coagulación por los estudios clínicos y es probable que su función sea en el sistema fibrinolítico y en la generación de cininas (figura 2). Es importante mencionar que no debería hablarse de cascada de coagulación, sino más bien de una serie de cambios bioquímicos y enzimáticos para la formación de trombina y subsecuentemente la formación de un coágulo de fibrina.^{1,4,5}

En los años posteriores surgieron nuevos conceptos que se integraron a este modelo de la cascada de la coagulación; sin embargo, todos estos nuevos conceptos no lograron explicar el modelo real de la coagulación *in vivo*. Las observaciones hechas por varios grupos en sus modelos de coagulación, han registrado varios conceptos importantes, de los cuales lo más trascendental de éstos es conocer con mejor exactitud cómo se inicia la coagulación, sin dividir el sistema en vías separadas, sino en una sola que inicia y diferentes factores de coagulación que actúan entre sí para sostener de manera adecuada el sistema de coagulación.

Modelo celular de la coagulación

Las superficies celulares constituyen el ambiente natural donde se desarrollan las reacciones de la coagulación sanguínea. Para que se produzca una hemostasia eficaz deben cooperar diferentes tipos celulares. Las plaquetas suministran la superficie más eficiente para la generación de trombina; sin embargo, carecen de FT, y por ello no pueden iniciar la coagulación. Otras células expresan el FT en su superficie y algunas, como los monocitos, son capaces de ensamblar en su superficie al complejo activador del factor X y al complejo protrombinasa, por lo que

para generar trombina de forma eficiente deben participar al menos dos tipos celulares.

El modelo actual de coagulación es dependiente de superficies celulares y del factor tisular (FT) y consiste en una serie de mecanismos que se inician cuando existe la lesión vascular y se expone el FT de fuentes extravasculares, de células inflamatorias o del endotelio. Este factor tisular se une inmediatamente al FVIIa

Carlos Martínez-Murillo.
Mecanismos de activación de la coagulación

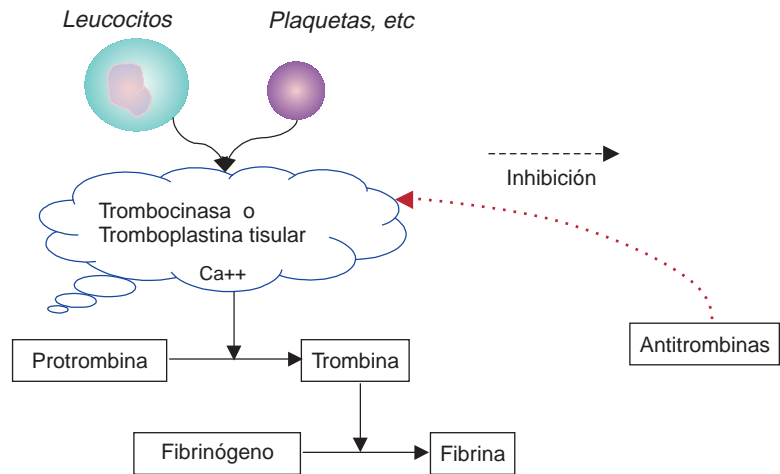


Figura 1. Esquema de Morawitz. "Teoría clásica de la coagulación". La coagulación comprende cuatro elementos básicos: protrombina, fibrinógeno, calcio y tromboplastina.

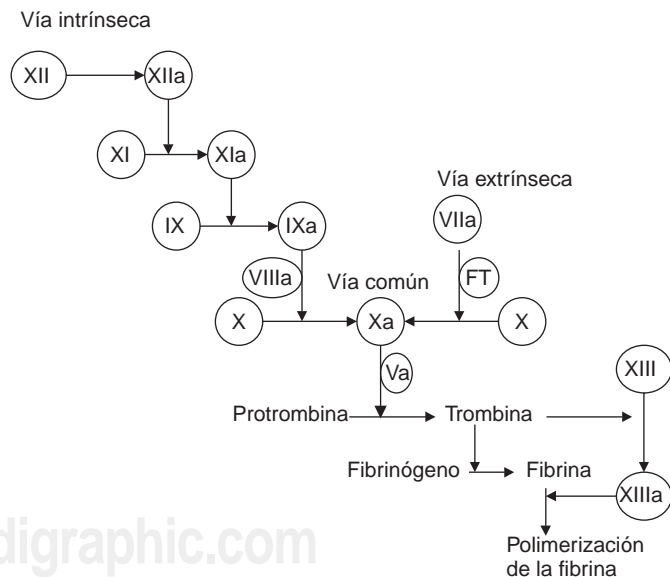


Figura 2. Cascada de la coagulación. Se basa en dos vías separadas de la coagulación con la activación secuencial y enzimática de factores de coagulación, en un proceso autocatalítico y limitado sobre una superficie celular.

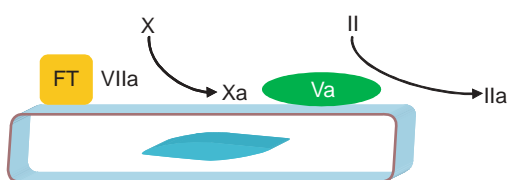


Figura 3. Iniciación de la coagulación por el factor tisular (FT), el cual activa al factor X y al factor IX. El factor Xa permanece cerca del complejo FT/VIIa y activa al factor V. El complejo FXa/Va puede activar pequeñas cantidades de protrombina (II) en trombina.

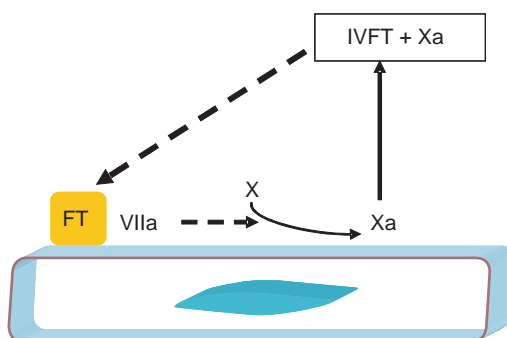


Figura 4. El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), forma un complejo inhibitorio con factor Xa y bloquea al factor tisular (FT) lo que inhibe la activación de factor Xa en un mecanismo de retroalimentación negativa. Sin embargo, las pequeñas cantidades de factor Xa generadas permiten la activación del factor V y la generación de la trombina.

en plasma, formándose el complejo FT/FVII, y la autoconversión catalítica del FVII a FVIIa amplifica la respuesta hemostática para generar más complejos FT/FVIIa.^{1,2,4,14-20}

Iniciación. Roberts y colaboradores^{1,5} demostraron que el complejo factor VIIa/FT inicia la coagulación activando tanto al factor IX como al factor X en una etapa inicial o de “activación o ignición”. Los factores IXa y Xa resultantes tienen funciones muy diferentes en las próximas reacciones. El factor Xa es necesario para que tenga lugar la activación plaquetaria, mientras que el factor IXa se requiere para que tenga lugar una producción suficiente de trombina (figura 3).

Cuando el complejo FT/FVIIa genera factor X se activa un poderoso inhibidor de la coagulación, el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) que se encarga de inhibir al FT; por lo tanto, es insuficiente sostener la homeostasia porque la amplificación y propagación de la coagulación es por control catalítico. Sin embargo, esta fase de iniciación de la coagulación permite generar factor Xa, que a su vez genera pequeñas cantidades del factor Va, formando así el complejo protrombinasa inicial que producirá trombina en microdosis en una fase de iniciación rápida²¹⁻²⁵ (figuras 3 y 4).

Amplificación. Una vez que se genera trombina sobre la superficie celular activa otros procesos enzimáticos tales como: activación de

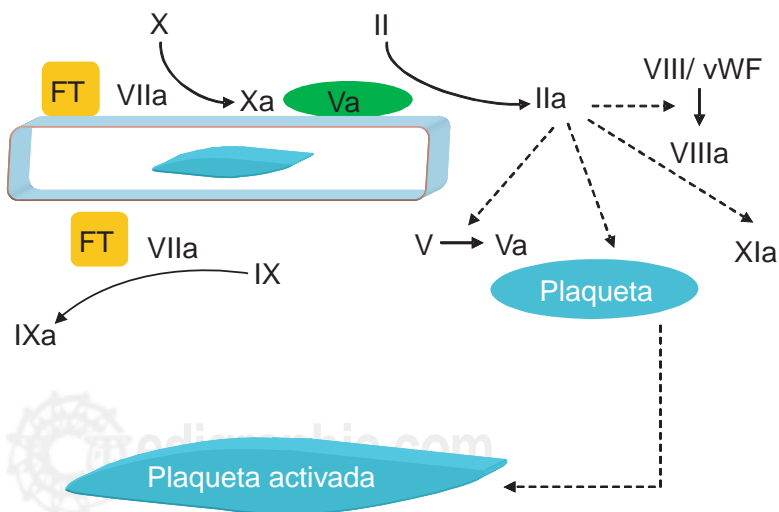


Figura 5. La trombina generada por el complejo de activación FT/VIIa activa los factores V, VIII, XI y plaquetas, lo que proporciona la superficie catalítica y las proteínas de la coagulación indispensables para los subsiguientes procesos enzimáticos.

factor V, factor VIII, factor XI y plaquetas. Esto permite integrar una fase de amplificación (figura 5).

Propagación. A diferencia del factor Xa, el factor IXa se encuentra mucho más capacitado para viajar a través de la fase fluida y formar complejos en la superficie plaquetaria, pues es inhibido más lentamente por la antitrombina y no es neutralizado por el IVFT. Así, el factor IXa es capaz de mantenerse a la espera por más tiempo que el factor Xa, hasta que las plaquetas sean activadas y expresen lugares de unión específicos para el factor IXa. Además, una vez que las plaquetas son activadas, los factores Va y VIIIa se unen a éstas y son responsables del anclaje y orientación de sus respectivas proteasas, lo que permite la expresión de la actividad coagulante. El complejo IXa/VIIIa en la superficie plaquetaria proporciona un suministro continuo de factor Xa asociado con esta superficie, que a su vez posibilita el ensamblaje del complejo protrombinasa, el cual fomenta una generación explosiva de trombina. De esta forma, la única fuente efectiva de factor Xa para el ensamblaje de la protrombinasa plaquetaria la constituye el complejo IXa/VIIIa plaquetario. El factor Xa unido a la plaqueta en presencia de su cofactor el FVa convierte la protrombina en trombina en cantidades suficientes para generar la formación del coágulo de fibrina¹² (figura 6).

En la actualidad existen importantes conceptos sobre la iniciación de la coagulación *in vivo*, entre ellos: 1) El factor tisular (FT)-factor VIIa (VIIa) (FT/FVIIa) son los iniciadores de la coagulación; 2) La activación del factor IX por el complejo FT/FVIIa y 3) La importancia de los factores VIII (FVIII) y IX (FIX) para sostener la coagulación, produciendo grandes cantidades de trombina.^{1,21,22}

Formación del coágulo de fibrina. La principal función hemostática de la formación del coágulo de fibrina es proveer un apoyo estructural para la formación del trombo *in vivo*. El proceso inicia con la conversión de fibrinógeno a fibrina por la acción de la trombina, formándose monómeros de fibrina; el ensamblaje es en un inicio espontáneo, no enzimático, por uniones no covalentes de los monómeros de fibrina y la polimerización de ésta, y finalmente uniones intermoleculares covalentes por la presencia del FXIIIa.

El fibrinógeno, como se comentó con anterioridad, consiste de un dominio E en donde se encuentra la unión por puentes de disulfuro del FPA y FPB de las cadenas A α y B β , respectivamente; la acción de la trombina sobre el fibrinógeno es producir proteólisis y liberación del FPA al romper la unión en el dominio central E, y subsecuentemente la liberación del

Carlos Martínez-Murillo. Mecanismos de activación de la coagulación

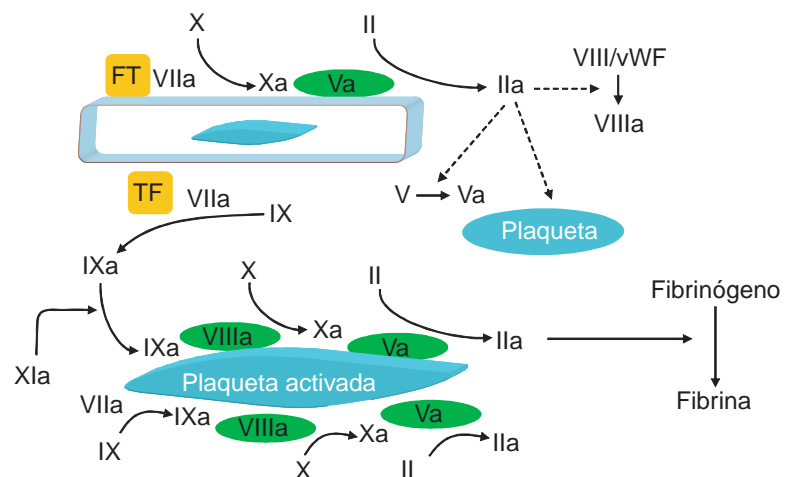


Figura 6. Modelo propuesto de la activación de la coagulación. Las plaquetas activadas por la trombina funcionan como sitio catalítico para los cofactores VIIIa y Va, los cuales se integran en complejos de activación (Xasa y protrombinasa, respectivamente) y favorecen el fenómeno de propagación de la coagulación. La generación de trombina tiene lugar sobre la superficie de plaquetas y la cantidad de trombina formada es suficiente para convertir el fibrinógeno en fibrina.

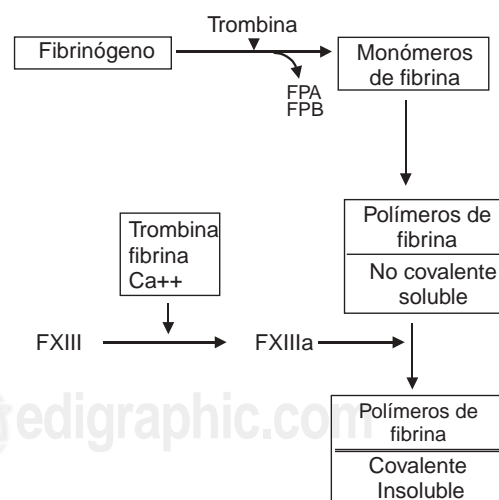


Figura 7. Fibrinoformación y polimerización de la fibrina.

FPB de una manera más lenta, exponiendo sitios de polimerización. Las moléculas de fibrina, una vez formadas, tienen un dominio E central y dos dominios externos D; el ensamblaje entre ellos es no covalente. En presencia del FXIIIa, las uniones entre fibrina se convierten de no covalentes a covalentes por la formación de uniones isopeptídicas entre cadenas γ - α y γ - γ (figura 7).

Los coágulos de fibrina con uniones no covalentes, cuando son sujetos a estrés o fuerzas, presentan una deformación viscosa algunas veces irre recuperable; y con la incorporación de uniones covalentes entre las unidades de fibrina cambian radicalmente sus propiedades de viscoelasticidad, siendo más rígidos, con elasticidad perfecta, y gran resistencia a la deformación irre recuperable.²⁶⁻³⁰

Referencias

1. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis. Implications for Therapy. *Anesthesiology* 2004; 100: 722-730.
2. Hoffman M. A cell-based model of coagulation in the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003; 17: 51-55.
3. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: Thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (suppl 1): S61-S65.
4. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 459.
5. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998; 4: 331-224.
6. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis, Williams Hematology. Sixth edition. Edited by Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1409-1434.
7. Samama M. Coagulation. En: *Physiologie et exploration de l'hémostase*. Paris: Doin Editors; 1990. p. 79.
8. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800.
9. Mann KG, Nesheim ME, Church WR, Haley P, Krishnaswamy S. Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. *Blood* 1990; 76: 1-16.
10. Murano G. Plasma protein function. En: *Basic concepts of hemostasis and thrombosis*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1980. p. 43.
11. Henschen A, Lottspeich F, Kehl M et al. Covalent structure of fibrinogen. *Ann NY Acad Sci* 1983; 408: 28-43.
12. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988; 53: 505-518.
13. Kaplan AP, Silverberg M. The coagulation-kinin pathway of human plasma. *Blood* 1987; 70: 1-15.
14. Baglia FA, Seaman FS, Walsh PN. The apple 1 and apple 4 domains of factor XI act synergistically to promote the surface mediated activation of factor XI by factor XIIa. *Blood* 1995; 85: 2078.
15. Baglia FA, Jameson BA, Walsh PN. Identification and characterization of a binding site for platelets in the apple 3 domain of coagulation factor XI. *J Biol Chem* 1995; 270: 6734.
16. Baglia FA, Walsh PN. A binding site for thrombin in the apple 1 domain of factor XI. *J Biol Chem* 1996; 271: 3652.
17. Gailani D, Broze Jr. GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991; 253: 909.
18. Oliver J, Monroe D, Roberts H, Hoffman M. Thrombin activates factor XI on activated platelets in absence of factor XII. *Arteriosclerosis, Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 170.
19. Silverberg M, Dunn JT, Garen L, Kaplan AP. Autoactivation of human Hageman factor. Demonstration utilizing a synthetic substrate. *J Biol Chem* 1980; 255: 7281.
20. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1-6.
21. Rapaport SI, Rao LVM. The tissue factor pathway: How it has become a "Prima ballerina". *Thromb Haemost* 1995; 74: 1-6.
22. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol* 1992; 29: 213-226.
23. Nemerson Y. The tissue factor and hemostasia. *Blood* 1988; 71: 1-8.
24. Wildgoose P, Nemerson Y, Lyng-Hansen L, Nilsen FE, Glazer S, Hedner U. Measurement of basal levels of FVIIa in hemophilia A and B patients. *Blood* 1992; 80: 25.
25. Martínez-Murillo C. Bases de la hemostasia y trombosis. *Gac Med Mex* 2003; 139: 28-30.
26. Henschen A, Lottspeich F, Kehl M et al. Covalent structure of fibrinogen. *Ann NY Acad Sci* 1983; 408: 28-43.
27. Mosesson MW. The assembly and structure of the fibrin clot. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34: 11-16.
28. Mosesson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 1992; 29: 177-188.
29. Reeve K, Franks J. Fibrinogen synthesis, distribution and degradation. *Semin Thromb Hemost* 1974; 1: 129.
30. Huber P, Laurent M, Dalmon J. Human β -fibrinogen gene expression. Upstream sequences involved in its tissue specific expression and its dexamethasone and interleukin-6 stimulation. *J Biol Chem* 1990; 265: 5695. 