

FISIOLOGIA DE LA HEMOSTASIA

Dra. Antonia Dalmau.

Anestesiologia y Reanimación. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.

INDICE:

1. *Introducción*
 2. *Cirugía y fisiología de la coagulación.*
 3. *Valoración preoperatoria de la coagulación.*
 - 3.1. *Valoración clínica.*
 - 3.2. *Pruebas de coagulación.*
 4. *Alteraciones de la coagulación según patología de base:*
 - 4.1. *Vasculares*
 - 4.2. *Plaquetares.*
 - 4.3. *Factores de coagulación.*
 - 4.4. *Factores de coagulación y plaquetas*
 - 4.5. *S. fibrinolítico.*
 5. *Alteraciones de la coagulación perioperatorias*
 6. *Medidas profilácticas.*
 7. *Factor VII activado recombinante*
- Bibliografía*

1. INTRODUCCIÓN

La hemostasia es el fenómeno fisiológico que detiene el sangrado. La hemostasia es un mecanismo de defensa que junto con la respuesta inflamatoria y de reparación ayudan a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular.

En condiciones normales la sangre circula en fase líquida en todo el organismo. Después de una lesión vascular la sangre se coagula sólo en el sitio de la lesión para sellar únicamente el área lesionada. La transformación de sangre líquida en coágulo sólido está regulada por el sistema hemostático y depende de una interacción compleja entre *la sangre* (que contiene las células y los factores que intervienen en la coagulación) y *pared vascular* (el endotelio vascular tiene un papel fundamental dentro de la coagulación y la fibrinólisis, y en condiciones fisiológicas tiene propiedades anticoagulantes pero puede presentar propiedades procoagulantes cuando se rompe el equilibrio).

Por una parte está el sistema de la coagulación que junto con sus mecanismos de retroalimentación asegura la eficacia hemostática y, por otro lado, hay el sistema fibrinolítico que actúa como regulador del sistema de la coagulación, eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia. El sistema tiene mecanismos de seguridad: cada componente es inactivo y se tiene que activar, la mayoría de los componentes forman complejos con la superficie de las membranas que están localizados sólo en la región del vaso lesionado y, finalmente, existen los inhibidores del proceso para evitar una activación de la coagulación y fibrinólisis más allá de la lesión. La hemostasia resultante siempre depende del equilibrio entre ambos sistemas, así vemos que:

- En las personas sanas el *equilibrio es perfecto*.
- Si disminuyen los factores de coagulación o el potencial fibrinolítico sobrepasa el potencial de coagulación se producirá una *hemorragia*.
- Si el potencial de coagulación sobrepasa el fibrinolítico o bien disminuyen los factores inhibidores de la coagulación se producirá una *trombosis*.

La lesión quirúrgica estimula la respuesta hemostática que en condiciones patológicas puede conducir a una hemorragia incontrolable durante la cirugía. Para evitar una hemorragia excesiva y el riesgo que supone la transfusión es importante un conocimiento de los problemas de la coagulación con el objetivo de conseguir un manejo óptimo de la hemostasia durante el periodo perioperatorio y minimizar así las pérdidas hemáticas y la necesidad de transfusión.

2. CIRUGÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN.

El sistema de la coagulación es normalmente inactivo pero se activa en pocos segundos después de la lesión. El estímulo que desencadenará la activación de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio (que normalmente hace de barrera entre la circulación y el tejido a irrigar) provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. La respuesta hemostática incluye tres procesos: *la hemostasia primaria*, *la hemostasia secundaria* y *la fibrinólisis*; existiendo siempre una interacción entre la pared vascular y la sangre.

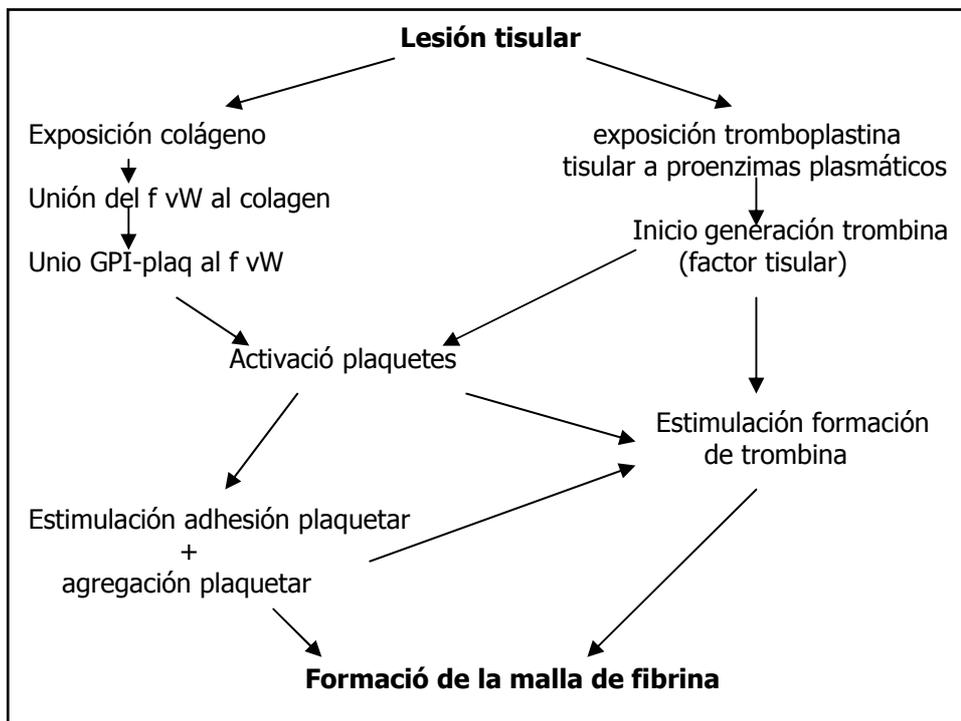
La hemostasia primaria se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión interaccionando las plaquetas y la pared vascular y tiene una importancia enorme para detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Se produce una vasoconstricción derivando la sangre fuera del área lesionada. Las plaquetas se adhieren al vaso lesionado y se agrupan formando el tapón plaquetar. Así se sella la lesión de la pared y cede temporalmente la hemorragia. La adhesión plaquetaria a la pared vascular está controlada por el equilibrio entre las dos prostaglandinas (tromboxano A₂ y prostaciclina) y favorecida por diversas sustancias siendo una de ellas el factor von Willebrand (FvW).

La coagulación o hemostasia secundaria es la interacción de las proteínas plasmáticas o factores de coagulación entre sí que se activan en una serie de reacciones en cascada conduciendo a la formación de fibrina. La fibrina formará una malla definitiva que reforzará al trombo plaquetario

construyéndose finalmente un coagulo o trombo definitivo. Intervienen en el proceso una serie de proteínas procoagulantes (los doce factores de coagulación responsables de la formación de fibrina) y proteínas anticoagulantes (regulan y controlan la coagulación evitando que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada. Los más importantes son: antitrombina III, proteína C y proteína S).

La coagulación se inicia por la exposición del factor tisular de las células no vasculares que se pone en contacto con la sangre debido a la lesión tisular formándose el complejo factor hístico-factor VII activado. En la actualidad se cree que la activación de los factores IX y X por parte del factor hístico-FVIIa desempeña un papel importante en la inducción de la hemostasia. Una vez iniciada la coagulación a través de esta interacción, el inhibidor de la vía del factor hístico bloquea la vía y diversos elementos de la vía intrínseca en particular el factor VIII y IX se convierten en reguladores principales de la formación de trombina. Se activa la coagulación propagándose los diferentes pasos en la superficie celular en presencia de los cofactores plasmáticos unidos a las células y la reacción culmina con la formación del coagulo de fibrina. Los monocitos y los neutrófilos circulantes interaccionan con las plaquetas y las células endoteliales iniciándose una serie de uniones que producirán una interacción estable de los leucocitos y plaquetas en el coágulo. Los neutrófilos y los monocitos participan en la reacción inflamatoria local y los monocitos son inducidos a expresar el factor tisular y contribuyen en la trombogénesis y el primer nivel de curación de la herida.

Aunque la descripción del mecanismo de la coagulación se divide en diferentes fases todas están estrechamente relacionadas entre sí, es decir, las plaquetas activadas aceleran la coagulación plasmática y los productos de activación de la coagulación, como la trombina, inducen la activación plaquetar. (figura-1).



(Figura-1)

La *fibrinolisis* es el último proceso en el que se elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia con la finalidad de la reparación del vaso y el restablecimiento del flujo vascular. Los principales activadores fisiológicos de la fibrinolisis son el activador tisular del plasminógeno (t-AP) y el activador urinario del plasminógeno (u-AP) que difunden desde las células endoteliales y convierten el

plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina. La plasmina degrada el polímero de fibrina en pequeños fragmentos que son eliminados por el sistema de limpieza monocito-macrófago. Aunque la plasmina también puede degradar el fibrinógeno, la reacción es localizada debido a: Primero, el t-AP y algunas formas del u-AP activan el plasminógeno de forma más efectiva cuando está absorbido por el coágulo de fibrina; segundo, cualquier molécula de plasmina que pase a la circulación es rápidamente neutralizada por el α_2 -antiplasmina (es el principal inhibidor de la plasmina); y tercero, las células endoteliales liberan el inhibidor del activador del plasminógeno (IAP) que bloquea directamente la acción del t-AP.

Ante un estímulo quirúrgico la respuesta del sistema de la coagulación será procoagulante en condiciones normales, por ello en el periodo perioperatorio se pautará una profilaxis antitrombótica (basada principalmente en medidas farmacológicas, mecánicas y movilización precoz) que ya está muy protocolizada en función de la cirugía realizada, patología del paciente y el período de inmovilización para evitar las complicaciones tromboticas. Sin embargo esta respuesta puede estar alterada por:

1. Alteraciones de la coagulación congénitas.
2. Alteraciones de la coagulación adquiridas por la patología del paciente o fármacos.
3. Alteraciones en relación al procedimiento quirúrgico.

3. VALORACIÓN PREOPERATORIA.

Todos los pacientes que van a someterse a un procedimiento quirúrgico deben ser examinados en cuanto al sistema hemostático para conocer el estado previo al estímulo quirúrgico y poder preparar adecuadamente al paciente en caso de alteraciones.

3.1. VALORACIÓN CLÍNICA:

Se debe preguntar por historia de hemorragia después de heridas y/o traumatismos (extracciones dentarias, cepillado bucal...). Hay que preguntar sobre el uso de medicamentos (ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, cumarínicos, contraceptivos orales.....), ingesta de alcohol y antecedentes familiares de manifestaciones hemorrágicas.

Los trastornos plaquetarios dan lugar a hemorragias inmediatamente después del traumatismo en zonas superficiales (piel, mucosas) que se pueden controlar con medidas locales. Sin embargo las hemorragias debidas a alteraciones de la hemostasia secundaria suelen ser tardías, en zonas más profundas que no responden a medidas locales (ver tabla-1). El tratamiento con corticoides y el envejecimiento dan lugar a lesiones cutáneas purpúricas en ausencia de defecto plaquetario o plasmático.

Tabla-1 Diferencias clínicas entre las alteraciones hemostasia primaria y secundaria

Manifestaciones	Alt. H. primaria (plaquetas)	Alt. H. secundaria (factores de coagulación)
Inicio sangrado postraumatismo	Inmediato	Tardío (horas o días)
Localización del sangrado	Superficial (piel, mucosas)	Profundas (articulaciones, músculos, retroperitoneo)
Exploración física	Petequias, equimosis	Hematomas, hemartrosis
Historia familiar	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Repuesta al tratamiento	Medidas locales efectivas	Requieren terapia sistémica

3.2. PRUEBAS DE COAGULACIÓN:

3.2.1. Cuantitativas:

3.2.1.1. Recuento de plaquetas: es muy útil porque es fácilmente disponible y se corresponde bien con la tendencia hemorrágica. El recuento normal es de 150-400.000 plaquetas/ mm³.

3.2.1.2. Tiempo de protrombina: (TP) valora la vía extrínseca y es sensible a los factores II, V, VII y X. Se expresa en actividad o INR (= tiempo paciente/ tiempo control). El valor normal es en INR de 1-1,2 y en actividad de 75-100%.

El TP está prolongado en deficiencias (30-40%) de factores VII, X, V, II y de fibrinógeno. Un TP > a 1,6-1,7 se correlaciona con el déficit de factores de coagulación y el riesgo de hemorragia. Esta prueba se usa también para el control del tratamiento con cumarínicos.

3.2.1.3. Tiempo de tromboplastina parcial activado: (TTPa) valora la vía intrínseca. Detecta deficiencia de todos los factores excepto el VII y XIII así como la presencia de anticoagulantes circulantes. Niveles factoriales inferiores a 20-40% alargan el TTPa. Un TTPa > 1,5 se correlaciona con déficit de factores y el riesgo de hemorragia. Es la prueba más utilizada para el control del tratamiento con heparina.

3.2.1.4. Tiempo de trombina (TT): es el tiempo que tarda en coagular un plasma al añadir trombina. Está prolongado en las alteraciones del fibrinógeno, presencia de heparina, presencia de inhibidores de formación de fibrina (antitrombinas) y aumento de inhibidores de la polimerización de la fibrina (productos de degradación del fibrinógeno (PDF)).

3.2.1.5. Tiempo de lisis de euglobinas (TLE): valora el tiempo de lisis del coágulo formado con la fracción euglobínica del plasma que tiene casi la totalidad del fibrinógeno, del plasminógeno y de los activadores del plasminógeno pero no tiene inhibidores de la fibrinolisis, por tanto nos da información útil sobre la actividad fibrinolítica.

3.2.1.6. Determinación de los niveles de los distintos factores: para mantener la hemostasia son suficientes concentraciones plasmáticas del 20-30% de los distintos factores.

3.2.1.7. Determinación de los PDF: los valores normales son inferiores a 10 µg/ml. Están aumentados en la eclampsia, hepatopatías, carcinomas, postoperatorio, coagulación intravascular diseminada (CID), hiperfibrinolisis, nefropatías, embolismo pulmonar y trombosis venosa.

Además se puede determinar los dímeros-D, que son más específicos porque miden específicamente los derivados de entrecruzamientos de la fibrina y cuyos valores deben ser < a 0,5 µg/ml.

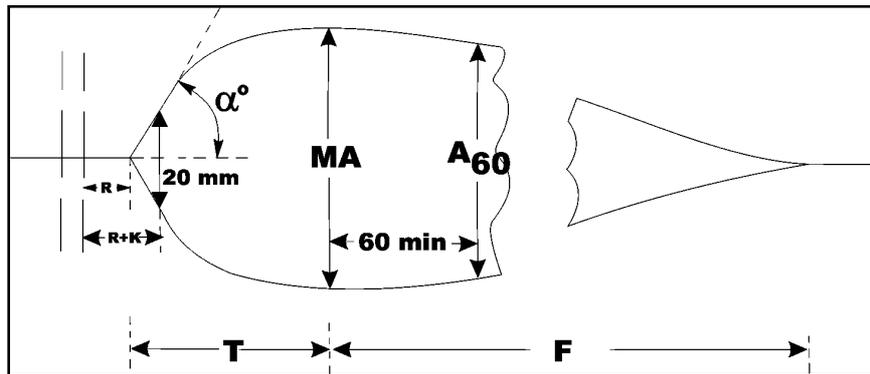
3.2.2. Cualitativas:

3.2.2.1. Tiempo de hemorragia: sirve para valorar el funcionalismo plaquetar. Es el periodo de tiempo comprendido entre la realización de una pequeña incisión en un área determinada de la piel y el periodo en que el sangrado finaliza. Es la única prueba global que permite medir in vivo la reacción plaqueta-endotelio y demuestra la capacidad hemostática de las plaquetas. La más utilizada es la *técnica de Ivy* que consiste en la incisión de 1 cm de longitud y 1 mm de profundidad en la cara anterior de antebrazo mediante una hoja especial. El tiempo de hemorragia normal es entre 8 y 10 minutos.

3.2.2.2. PFA: sirve para valorar el funcionalismo plaquetar, es una prueba no tan específica como el IVY pero es menos costosa y más rápida.

3.2.2.3. Tromboelastograma: es un método que valora la dinámica de la elasticidad del coágulo en cuanto a su formación, maduración, retracción y lisis ya que examina la coagulación en sangre fresca valorando así la interacción de todos los componentes de la coagulación. Es un método muy útil para valoración de la coagulación durante la cirugía. Al contrario de los métodos cuantitativos que estudian únicamente muestras de sangre aisladas y tienen el inconveniente de no valorar los efectos de los diferentes elementos celulares y humorales (temperatura, pH, calcemia) que intervienen en la

coagulación, tampoco miden la calidad de los factores y falta por conocer el nivel crítico de cada uno de ellos. Se interpreta tal como vemos en la siguiente figura (figura-2).



(figura-2)

R = tiempo de reacción (minutos), corresponde al intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que el TEG tiene una amplitud de 2 mm. Representa la velocidad de la generación de tromboplastina y refleja la función del sistema intrínseco especialmente la actividad de los factores XII, XI y VIII.

$R+K$ = tiempo de coagulación (minutos), es el intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que la amplitud del TEG es de 20 mm. Mide la velocidad de formación de un coágulo de cierta solidez. Refleja la función del sistema intrínseco, las plaquetas y el fibrinógeno.

α° = velocidad de la formación del coágulo ($^\circ$), es la velocidad de formación de un coágulo sólido, indica la calidad del fibrinógeno y de las plaquetas.

MA = máxima amplitud (mm), es la amplitud más grande que tiene el coágulo y es una función de la elasticidad del coágulo. Aumenta cuando mejora la calidad de las plaquetas, del fibrinógeno y del factor XIII.

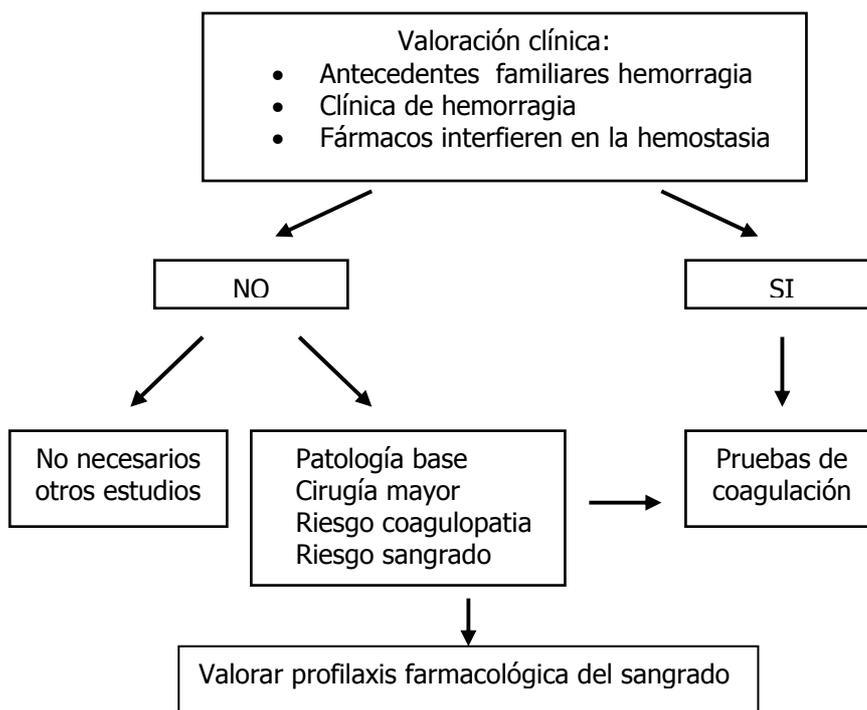
A_{60} = es la amplitud a los 60 minutos de la MA (mm).

T = trombosis.

F = lisis del coágulo (minutos), mide el intervalo desde la máxima amplitud (MA) hasta una amplitud 0 en el TEG y representa la actividad fibrinolítica.

ILC = índice de lisis del coágulo (%), A_{60}/MA .

La estrategia en la valoración preoperatoria se resume en el organigrama:



4. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN SEGÚN PATOLOGÍA DE BASE.

Las alteraciones de la coagulación generalmente se clasifican en hereditarias (habitualmente incluyen la deficiencia de un solo factor) o adquiridas (incluyen múltiples factores). Es muy importante de tener una metodología a la hora de considerar las alteraciones de la coagulación y el riesgo de sangrado en la valoración del enfermo.

Revisaremos las alteraciones de la coagulación en función del componente alterado del sistema hemostático: vaso sanguíneo, plaquetas, factores de la coagulación o sistema fibrinolítico.

4.1. ALTERACIONES VASCULARES.

Existen muchas alteraciones vasculares hereditarias aunque son raras en la práctica clínica. Las alteraciones que más frecuentemente nos encontramos son debidas a procesos infecciosos, inflamatorios o traumáticos (accidentales o quirúrgicos). Los traumáticos son los únicos que pueden causar una hemorragia considerable.

4.2. ALTERACIONES PLAQUETARIAS.

4.2.1. Cuantitativas: La trombocitopenia (< 150.000 plaquetas/ mm^3) sola es la causa más frecuente de hemorragia por alteraciones de la hemostasia.

Todo recuento automático anormal debe ser contrastado mediante un examen visual de frotis ya que la causa más frecuente de una disminución de la cifra de plaquetas es la aglutinación de las mismas por efecto del anticoagulante utilizado: pseudotrombopenia inducida por EDTA.

Una vez comprobada la trombocitopenia, esta se puede producir por 5 mecanismos:

4.2.1.1. Descenso de la producción de plaquetas: se produce por infiltración en la médula ósea de células malignas o células plasmáticas (mieloma múltiple, leucemias), síndromes mielodisplásicos, médula ósea irradiada o expuesta a fármacos (citostáticos, tiazidas, estrógenos, interferón), deficiencia nutricional (vitamina 12 y ácido fólico) y infecciones víricas.

4.2.1.2. Secuestro anormal de plaquetas: el bazo normalmente secuestra un tercio del total de plaquetas. En el crecimiento del bazo o hiperesplenismo se produce un aumento desproporcionado de secuestro de plaquetas disminuyendo el número de plaquetas circulantes. Se da generalmente en la cirrosis hepática con hipertensión portal.

4.2.1.3. Consumo de plaquetas: en las lesiones tisulares extensas como en las grandes quemaduras y síndromes de aplastamiento masivo y en las lesiones vasculares porque se produce una gran agregación plaquetar. También la interacción de las plaquetas con estructuras no endoteliales como los grandes prótesis vasculares. Las plaquetas también se consumen en pacientes con vasculitis extensas como en la toxemia gravídica y en la CID.

4.2.1.4. Dilución de plaquetas: después de transfusiones masivas. La sangre conservada contiene un número bajo de plaquetas y la dilución de las plaquetas es proporcional a la cantidad de sangre transfundida. Una vez transfundido 10 unidades de sangre se produce una afectación significativa de la hemostasia primaria.

4.2.1.5. Destrucción de plaquetas: por mecanismos inmunológicos (antígeno-anticuerpo que dañan las plaquetas) en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, anemia hemolítica autoinmune y artritis reumatoide. Anticuerpos antiplaquetarios transitorios se puede dar por transfusiones múltiples de plaquetas (púrpura postransfusional), infecciones (sepsis) y fármacos (tiazidas, heparina, sulfamidas, quinidina, etc. Ver tabla-2)). La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) se manifiesta como una enfermedad aguda relacionada con enfermedades infecciosas en la infancia y habitualmente autolimitada, o bien como un proceso autoinmune que tiende a la cronicidad. Las plaquetas también se

pueden destruir por mecanismos no inmunológicos (circulación extracorpórea, hemangioma cavernoso gigante, rechazo trasplante renal, púrpura trombótica trombocitopénica, sdr. urémico-hemolítico)

Tabla-2 Fármacos que pueden causar trombopenia

1. *Quimioterapia*: especialmente carboplatin, antraciclinas, antimetabolitos, agentes alquilantes
2. *Antibióticos*: sulfonamidas, penicilinas y cefalosporinas
3. *Heparinas*: la mayor incidencia es con heparinas no fraccionadas
4. *Agentes cardiovasculares*: tiazidas, raramente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

4.2.2. Cualitativas: pueden ser hereditarias o adquiridas. La alteración hereditaria más frecuente es la enfermedad de von Willebrand, las otras alteraciones hereditarias son poco frecuentes (sdr. De Bernard-Soulier, tromboastenia, afibrinogenemia). Las alteraciones adquiridas son más frecuentes (tabla-3).

Tabla-3 Clasificación funcional de las alteraciones plaquetarias

<i>Alteraciones adhesión</i>	
<i>Hereditarias</i>	S. Bernard-Soulier E. von Willebrand
<i>Adquiridas</i>	Uremia E. Von Willebrand adquirida
<i>Alteraciones agregación</i>	
<i>Hereditarias</i>	Tromboastenia de Glanzmann Afibrinogenemia
<i>Adquiridas</i>	Presencia de PDF Disproteinemias Fármacos (ticlopidina, clopidogrel)
<i>Alteraciones liberación gránulos</i>	
<i>Hereditarias</i>	Albinismo óculo-cutáneo S. Chediak-Higashi Deficiencia aislada gránulos densos
<i>Adquiridas</i>	S. plaquetas grises (deficiencia gránulos α y β) Circulación extracorpórea E. mielodisplásicas Fármacos (AAS y otros AINES)

4.2.2.1. Enfermedad de von Willebrand: es la alteración congénita de la coagulación más frecuente. Se debe a un déficit del FvW en el plasma que provoca una alteración en el funcionalismo plaquetar. Hay tres variantes siendo la más frecuente el tipo I (descenso ligero-moderado de FvW). El tipo IIa y IIb que tienen niveles de FvW y FVIII prácticamente normales que presentan alteraciones a nivel de la molécula de vW. El tipo III es la más severa y se caracteriza por no detectar FvW y niveles de FVIII pueden ser bajos.

El FvW es una parte del factor VIII. El factor VIII es una gran proteína plasmática que tiene dos componentes: La porción de alto peso molecular (VIII:Ag) que contiene el factor VIII antígeno y el FvW, y la pequeña molécula del factor VIII que tiene la actividad del factor VIII coagulante (VIIC, su déficit será la hemofilia A). El FvW tiene dos funciones principales: mediador de la adhesión plaquetar y transportador de VIIC. Por ello las deficiencias del FvW aparentan una alteración de la hemostasia primaria y una hemofilia A y así en la analítica nos encontraremos con un número normal de plaquetas, una alteración del funcionalismo plaquetar y un alargamiento del TTPa. La restauración de los niveles de FvW normalizarán el FVIIC.

Los niveles plasmáticos del FvW aumentarán con la administración de plasma, crioprecipitados o la administración de desmopresina. Los mejores candidatos para la desmopresina son los que presentan la variante tipo I, pero siempre se debe probar su eficacia y controlar los niveles de FvW porque desarrollan taquifilaxia. No es útil para las otras variante e incluso puede empeorar el tipo II.

Aunque la mayoría de los casos de enfermedad de vW son hereditarios existen formas adquiridas provocadas por anticuerpos (múltiples transfusiones, enf. autoinmunes y linfoproliferativas) que inhiben la función del FvW, linfomas u otros tumores. El tratamiento depende de la enfermedad de base, los derivados del plasma y la desmopresina no son efectivas y pueden resultar fatales.

4.2.2.2. Adquiridas: se puede producir por diferentes causas: 1) Uremia: se produce una alteración de la adhesividad plaquetar por la acumulación en suero de diversos metabolitos (ácido guanidinosuccínico) tóxicos para las plaquetas. La diálisis tiene un efecto terapéutico transitorio. 2) Consumo prolongado y abundante de alcohol (no está claro si puede ser por alteración de la síntesis de prostaglandinas). 3) Fármacos: antiinflamatorios por inhibición de la síntesis de prostaglandinas (aspirina, indometacina, fenilbutazona, ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam), antidepresivos (amitriptilina) y otros fármacos (dipyridamol, dextrano, ticlopidina) pueden causar distintos grados de disfunción plaquetar. Sin embargo el ácido acetilsalicílico es el que causa la mayor disfunción y es irreversible para las plaquetas expuestas (vida media 7-10 días). 4) Los PDF pueden causar disfunción plaquetar y están incrementados en la CID, pacientes con tratamiento antifibrinolítico y en pacientes con disfunción hepática severa. 5) Circulación extracorpórea.

Tratamiento de las alteraciones plaquetarias: Generalmente un recuento de 100.000 plaquetas/mm³ de sangre no produce ningún síntoma y el tiempo de hemorragia es normal. Entre 50-100.000 plaquetas/mm³ hay un ligero alargamiento del tiempo de hemorragia, por debajo de 50.000 plaquetas/mm³ puede haber sangrado fácil y por debajo de 20.000 plaquetas/mm³ puede haber sangrado espontáneo. Por ello el tratamiento de las alteraciones plaquetares consistirá en:

1. Tratar la causa desencadenante: siempre que sea posible como tratar la infección, suprimir el fármaco, etc . La mayoría de los pacientes que presentan una trombopenia inducida por fármacos se recuperan a los 7-10 días de la supresión del fármaco y se les deberá informar que eviten el fármaco ya que pequeñas dosis del mismo pueden inducir respuestas inmunes.
2. La *transfusión de plaquetas* debe reservarse para los pacientes con trombocitopenia asociada a coagulopatía. Cada unidad de plaquetas incrementará el número de plaquetas entre 7-10.000/mm³, la dosis recomendada es de 1 unidad por cada 10 kg de peso. En caso de cirugía mayor se debe mantener un recuento plaquetar por encima de 50.000 plaquetas/mm³ y para pacientes que van a someterse a procedimientos mínimamente invasivos (biopsia, punción de vía central...) se transfundirán plaquetas cuando el recuento sea igual o inferior 50.000 plaquetas/mm³. La administración de plaquetas también se recomienda en aquellos pacientes con recuentos superiores a 100.000 plaquetas/mm³ con coagulopatía clínica por disfunción plaquetar.
3. Tratamiento farmacológico: administración de *desmopresina* (0,3 µg/kg vía ev o sc) en pacientes con disfunción plaquetar hereditaria o bien adquiridas. En el caso de trombocitopenias de causa inmunológica la transfusión de plaquetas no está indicada excepto si hay una hemorragia importante y se administrará prednisona a dosis de 1 mg/kg/d.
4. En la PTI el tratamiento será necesario cuando la cifra de plaquetas sea igual o inferior a 30.000 plaquetas/mm³ o tenga sangrado activo independientemente de la cifra de plaquetas. El tratamiento puede ser con corticoesteroides, inmunoglobulina G o anti-RhD, esplenectomía y inmunosupresores en función de la respuesta en cada caso. En los casos con hemorragia importante que no permite demora o sea necesario realizar cirugía urgente se administrarán plaquetas junto con inmunoglobulina ev o metil-prednisona a dosis altas (20 mg/kg/d en infusión durante 30 minutos durante 3 días). Aunque las plaquetas transfundidas son destruidas muy rápidamente pueden mejorar transitoriamente la hemostasia. En los casos que no responden a estas medidas y presenten compromiso vital (sangrado del SNC, traumatismo grave...) puede estar justificada la esplenectomía de urgencia y/o plasmaféresis.

4.3. ALTERACIONES FACTORES DE LA COAGULACIÓN:

4.3.1. Congénitas:

4.3.1.1. Hemofilia A: se caracteriza por déficit de factor VIII hereditario recesivo ligado al cromosoma X, representa el 80% de los déficit congénito de factores . Se puede clasificar en leve (F VIII: 5-40%), moderada (F VIII: 1-5%) y grave (F VIII: < 1%). La más frecuente es la grave que presentan hemartrosis espontáneas. Se caracteriza por un alargamiento del TTPa y un descenso de los niveles del F VIII:C, con el resto de las pruebas de coagulación y determinación de factores normales.

El tratamiento consiste en: 1) La administración del concentrado de factor VIII inactivado víricamente o monoclonalmente purificado o recombinante cada 8-12 horas (=vida media del F VIII) la duración dependerá del procedimiento (se inicia antes y puede durar hasta 2 ó 3 semanas después) o causa de la hemorragia. Antes de la cirugía se deberá determinar si el paciente tiene inhibidores del factor VIII (según los títulos de anticuerpos se administrarán altas dosis de F VIII o F VIII porcino o concentrados de complejo protrombínico). 2) Desmopresina (DDVAP) (0,3 µg/kg ev o sc cada 12-24 h) en las formas leves o moderadas que puede aumentar los niveles plasmáticos del factor 2 ó 3 veces. 3) Antifibrinolíticos (ácido epsilonaminocaproico 3g/4-6 h o ácido tranexámico 1g/8h por vía oral) en sangrados muco-cutáneos leves o antes de la cirugía dental (contraindicado en la hematuria) como coadyuvantes en la administración del F VIII o DDVAP. 4) Evitar el uso de ácido acetil-salicílico o derivados, se pueden usar inhibidores de la COX-2 como analgésicos.

4.3.1.2. Hemofilia B: se caracteriza por déficit de factor IX hereditario recesivo ligado al cromosoma X. Clínicamente es indiferenciable de la hemofilia A, pero tiene distinto tratamiento. Se caracteriza por alargamiento del TTPa con un descenso del factor IX y el resto de las pruebas normales. El tratamiento consiste en: 1) Plasma. 2) La administración de concentrados de factor IX monoclonalmente purificado o recombinante cada 18-24 h. 3) Concentrados de complejo protrombínico con el riesgo ocasional de tromboembolismo pulmonar (valorando la administración simultánea de heparinas de bajo peso molecular). 4) Antifibrinolíticos en sangrado mucocutáneo y nunca asociados a complejo protrombínico. La desmopresina no es eficaz.

Para el tratamiento y prevención de sangrado en los pacientes hemofílicos que tienen inhibidores de los factores de coagulación (VIII y IX), puede ser el factor VII activado recombinante que es prácticamente idéntico al factor VII activado humano. Dosis farmacológicas activan el factor X directamente en la superficie de las plaquetas activadas en el lugar lesionado aumentando la formación de fibrina (también puede ser útil en otras poblaciones de pacientes muy seleccionados (sangrados incoercibles de diversas causas)).

4.3.1.2. Deficiencias congénitas de factores de coagulación: son raras, cuando no se dispone de concentrado de factor específico y se produce un sangrado importante la reposición se debe hacer con plasma. Se debe conocer el nivel hemostático del factor deficitario y su vida media plasmática (ver tabla-4). No existen concentrados comerciales de los factores V y XI, y si del resto.

Tabla-4 Nivel hemostático de los diferentes factores y su vida media plasmática

Factor	Nivel hemostático	Vida media plasmática
I	1g/l	4-6 días
II	40%	3 días
V	10-15%	12 horas
VII	10-15%	2-6 horas
X	10-15%	2 días
XI	30%	3 días
XIII	1-5%	6-10 días

4.3.1. Adquiridas:

4.3.1.1. Déficit de vitamina K (vit-K): los factores II, VII, IX, y X, y las proteínas C y S se sintetizan en el hígado y requieren vitamina K para ello. El déficit de vit-K se puede dar por: 1) Dieta inadecuada (las reservas de vit-K se deplecionan en 1 semana como por ejemplo en la nutrición parenteral sin suplementos de vit-K), 2) sdr. de malabsorción (obstrucción biliar, celíaca, insuficiencia pancreática, y antibióticos de amplio espectro) , 3) pérdida de los depósitos por enfermedad hepatocelular, 4) administración de cumarínicos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la producción de factores vit-K dependientes.

El factor VII es el que tiene una vida media más corta y por ello inicialmente se observa un alargamiento del TP pero con déficits más importantes se deprime la producción del factor II y X por lo que también se prolongará el TTPa.

El tratamiento consiste en la administración parenteral de vit-K (10 mg) que restablece rápidamente los niveles de vit-K en el hígado y permite la síntesis del complejo protrombínico en 8-10 horas. Si se precisa un efecto inmediato administraremos plasma. Se debe evitar la administración de complejo protrombínico porque contiene factores activos y puede ocasionar trombosis en pacientes con hepatopatía y además tienen un riesgo elevado de hepatitis.

4.4. ALTERACIONES PLAQUETARES Y DE FACTORES:

4.4.1. Insuficiencia hepática: la coagulopatía es compleja y multifactorial y es más importante cuanto más severa es la afectación hepatocelular. Se observan alteraciones cuantitativas y cualitativas en la coagulación: 1) Anomalías en el recuento y función plaquetar: se da en el 70% de los pacientes con hepatopatía avanzada. Se debe principalmente al hiperesplenismo, también puede estar asociada a la deficiencia de ácido fólico, toxicidad del alcohol sobre la médula ósea y consumo periférico. 2) Disminución de la síntesis de los factores de la coagulación y fibrinólisis y de sus inhibidores y pérdida de factores en el espacio extravascular aumentado. 3) Presencia de moléculas anómalas: la disfibrinogenemia está generalmente presente en pacientes con cirrosis, indicando la severidad de la enfermedad. 4) Aumento de la fibrinólisis debido al poco aclaramiento que existe de los activadores del plasminógeno (t-PA) y la disminución de la producción de inhibidores principalmente la alfa-2-antiplasmina y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1).

El tratamiento de la coagulopatía asociada a la insuficiencia hepática sólo se realizará ante una clínica de sangrado o si el paciente debe ser intervenido quirúrgicamente. Administraremos: 1) plaquetas cuando la determinación de plaquetas sea ≤ 50.000 plaquetas/mm³, 2) plasma cuando el TP sea $\geq 1,6$ y 3) fibrinógeno cuando el fibrinógeno sea ≤ 1 g/l. Además podemos mejorar la función plaquetar con la administración de desmopressina y reducir la fibrinólisis con la administración de antifibrinolíticos (ácido epsilonaminocaproico o ácido tranexámico o aprotinina).

4.4.2. Transfusión masiva: corresponde a una transfusión que se acerca a un volumen sanguíneo o más. El 50% de los pacientes que reciben una transfusión masiva presentan coagulopatía generalizada que se caracteriza por: a) Plaquetopenia (por dilución y porque no se preservan en la sangre transfundida) y disfunción plaquetar (acidosis y hipotermia y efectos farmacológicos) que puede persistir durante algunos días. b) La actividad coagulante de los factores V y VIII está significativamente reducida. Si estas deficiencias dilucionales se juntan con una activación de la coagulación y fibrinólisis por un gran traumatismo y se acompañan de hipotermia, acidosis e hipotensión se puede producir una hemorragia generalizada.

Generalmente se observa una prolongación ligera del TP y TTPa junto con una cifra de plaquetas por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ que deberemos tratar sólo en caso de que exista clínica de sangrado o riesgo importante de sangrado, pero el tratamiento profiláctico empírico con plaquetas y/o factores de coagulación a un paciente que ha recibido una transfusión masiva, esta estable y no tiene clínica de sangrado no está justificado.

4.4.3. Coagulación intravascular diseminada (CID): es un síndrome que se caracteriza por la formación de múltiples trombos a lo largo del árbol vascular. Se produce ante un estímulo masivo de la coagulación (ver tabla-5) que sobrepasa los mecanismos de control local del proceso de la coagulación. También se puede dar ante una estimulación crónica constante que sobrepase los factores que normalmente inhiben y contienen la coagulación. El consumo de los factores de coagulación y las plaquetas sobrepasa su síntesis. Al mismo tiempo se activa la fibrinólisis produciéndose los PDF que en altas concentraciones actúan como anticoagulantes. Muchas condiciones predisponen al desarrollo de la CID pero en todas ellas se produce trombina y plasmina circulante resultando en la formación y lisis de coágulos. La proporción de trombina / plasmina varía según las diferentes condiciones que provocan la CID. El resultado final del proceso es la combinación de isquemia tisular (acrocianosis, trombosis, lesiones pregangrenosas en dedos, genitales o nariz) y diátesis hemorrágica (sangrado muco-cutáneo extenso, en incisiones quirúrgicas, en áreas de punción). Algunos pacientes, especialmente los que presentan una CID crónica, presentan alteraciones en las pruebas de coagulación sin clínica acompañante.

Tabla-5 Factores etiológicos y enfermedades que causan una CID

Estímulo	Factor etiológico	Enfermedades
AGUDO	* <i>Liberación de factores tisulares</i>	Complicaciones obstétricas Neoplasias Hemólisis Embolismo graso Gran traumatismo o lesión vascular Venenos y toxinas
	* <i>Daño endotelial</i>	Aneurismas aórticos Sdr. hemolítico-urémico
	* <i>Infecciones</i>	Bacteriológicas (estafilo, estrepto, neumococo, meningococo, BGN) Víricas Parasitos (malaria, kala-azar) Rickettsias, Hongos
CRÓNICO	* <i>Liberación factores tisulares</i>	Neoplasias diseminadas Shunts peritoneo-venosos

Las alteraciones de la coagulación se caracterizan por trombocitopenia, alargamiento del TP, TTPa, TT, niveles de fibrinógeno bajos y aumento de los PDF y dímeros-D. Los niveles bajos de fibrinógeno son los que se asocian más a clínica de hemorragia.

El tratamiento consiste: 1) Tratar la causa desencadenante. 2) Medidas de control del síntoma dominante: los pacientes que presentan clínica hemorrágica deberán recibir plasma y plaquetas, y los pacientes que presentan clínica de trombosis se deberán anticoagular con heparina; el uso de heparina en pacientes que presentan hemorragia está controvertido. 3) Instaurar una profilaxis para prevenir la recurrencia de la CID (heparina) especialmente en las formas crónicas.

4.5. ALTERACIONES FIBRINOLISIS:

4.5.1. Alteraciones congénitas: Los pacientes con déficit de α_2 -antiplasmina o inhibidor del activador del plasminógeno (IAP) presentan fibrinólisis rápida después de un traumatismo o cirugía o pueden presentar hemorragias recurrentes.

4.5.2. Alteraciones adquiridas: los pacientes con cirrosis presentan una disminución de la aclaración del activador del plasminógeno con lo que se observa un aumento de la fibrinólisis. Raramente pacientes con tumores como metástasis de próstata pueden tener fibrinólisis primaria.

El diagnóstico se basa en una tasa desproporcionadamente baja de fibrinógeno con un TP, TTPa y recuento de plaquetas normales o casi normales; generalmente los PDF estarán elevados pero el dímero-D será normal. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con la coagulopatía dilucional y la CID (ver tabla-6). Algunas veces puede ser difícil diferenciar entre una fibrinólisis primaria o secundaria (CID).

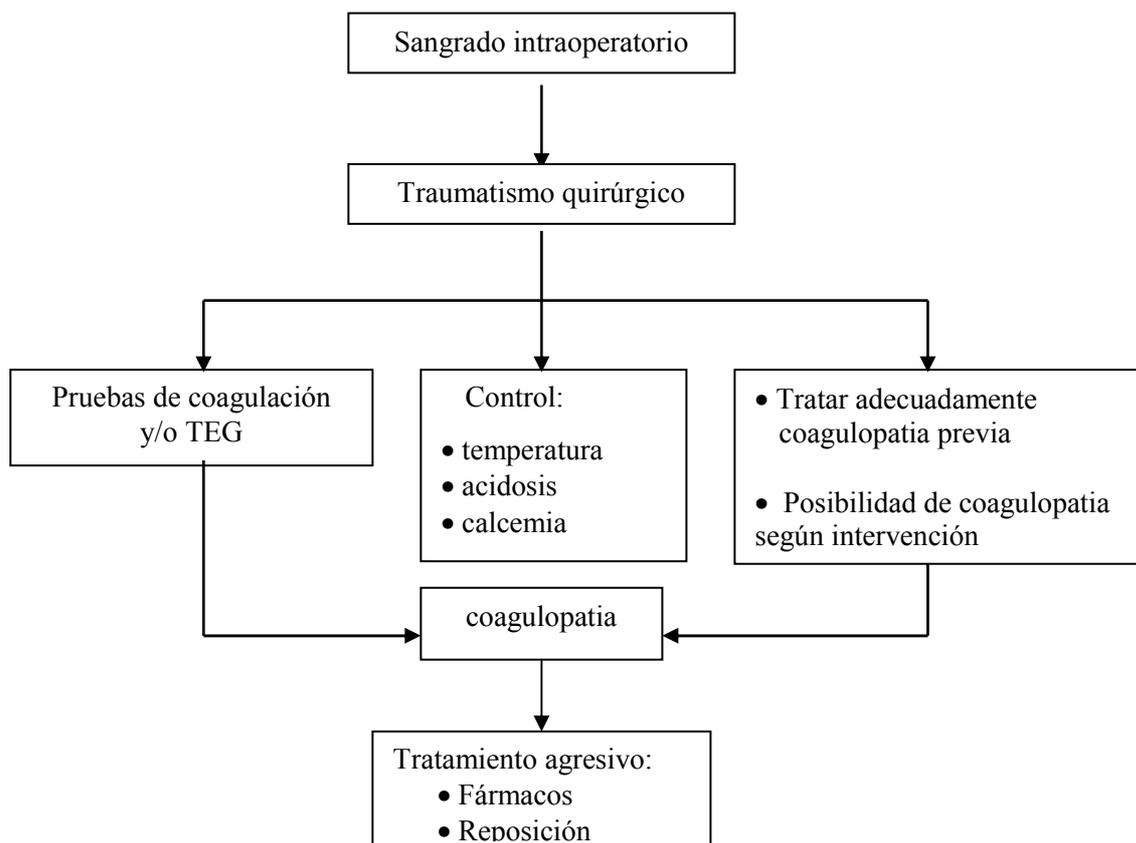
Tabla-6 Diagnóstico diferencial c. dilucional, CID y fibrinólisis primaria.

	C. dilucional	CID	Fibrinólisis 1ª
Plaquetas	bajas	bajas	Normales
TP	alargado	alargado	Normal
TTPa	alargado	alargado	Normal
Fibrinógeno	Normal o bajo	Bajo o muy bajo	muy bajo
PDF	no	aumentados	Aumentados
Dímeros-D	normales	aumentados	Normales
Clínica	hemorragia	trombosis / hemorragia	Hemorragia

Los pacientes con fibrinólisis primaria clara se tratarán con antifibrinolíticos como ácido epsilonaminocaproico o ácido tranexámico y reposición de fibrinógeno con fibrinógeno o plasma.

4.5.3. Fármacos fibrinolíticos: se administran para acelerar la lisis del coagulo en casos de tromboembolismo agudo (coronario, pulmonar, arterial periférico, trombosis venosa masiva iliofemoral, etc) pero se debe hacer una selección muy meticulosa de los casos que se van a beneficiar de este tratamiento. El riesgo de la administración de estos fármacos es la hemorragia y aunque tienen una vida media corta (uroquinasa: 2-7 minutos, estreptoquinasa: 25 minutos y APSAC: 80-90 minutos) la actividad fibrinolítica puede seguir durante 24 horas. Sin embargo las complicaciones hemorrágicas son raras y si se presentan se deberá: 1) suspender la administración del fármaco, 2) administrar un antifibrinolítico (aprotinina o ácido tranexámico) y 3) corregir el defecto hemostático (plasma, fibrinógeno)

5. ACTUACIÓN A SEGUIR ANTE UN SANGRADO INTRAOPERATORIO.



El sangrado intraoperatorio no precisa de una larga lista de diagnóstico diferencial ya que generalmente se debe al traumatismo quirúrgico. El carácter de la hemorragia nos ayudará en el diagnóstico. Si no observamos coágulos en el campo quirúrgico y/o aparece hemorragia en puntos de venopunción, tubo endotraqueal, etc deberemos sospechar la existencia de una coagulopatía. Realizaremos pruebas de coagulación o tromboelastograma para tratar adecuadamente la alteración, corregiremos la hipotermia, acidosis y calcemia y al mismo tiempo nos plantearemos las posibles causas de la coagulopatía en función de alteraciones previas adecuadamente corregidas o posibilidad de coagulopatía según intervención y pérdidas. Una vez diagnosticada la coagulopatía el tratamiento deberá ser precoz y agresivo con fármacos y reposición de hemoderivados en función de la alteración.

6. PROFILAXIS SANGRADO.

Los pacientes con alteraciones congénitas necesitarán tratamiento antes, durante y después de la intervención. La mayoría de los factores están disponibles o como factores purificados o recombinantes la consulta con un hematólogo será beneficiosa para la reposición de agentes específicos.

Los pacientes con alteraciones adquiridas precisan de un estudio específico de las alteraciones de la coagulación con la finalidad de disponer de una estrategia de tratamiento.

Los pacientes con tratamiento antiagregante o anticoagulante requerirán una suspensión de este tratamiento y preparación prequirúrgica.

Algunas alteraciones de la coagulación se corrigen solamente reemplazando los factores que faltan. Sin embargo otros defectos responden al tratamiento farmacológico. En algunos casos la administración profiláctica puede prevenir las pérdidas hemáticas iniciales. Sin embargo el uso inapropiado no solamente puede ser inútil en la reducción del sangrado sino también puede incrementar los costes y someter a los pacientes a un riesgo innecesario.

Los fármacos que mejoran la coagulación provienen de diferentes fuentes: animal (Aprotinina), plantas (vitamina-k) y sintéticas (Ácido epsilonaminocaproico (EACA), ácido tranexámico (AT) y estrógenos). Ninguno intensifica la coagulación normal, todos compensan los defectos congénitos o adquiridos. En muchos casos el mecanismo de acción es especulativo. Las indicaciones derivan de estudios clínicos que demuestran la reducción del sangrado en poblaciones específicas. Estos agentes han sido estudiados principalmente en cirugía cardíaca, cirugía ortopédica y trasplante hepático.

Se pueden dividir en tres categorías:

- 1) Agentes hemostáticos (desmopresina, EACA y AT).
- 2) Agentes protectores de las plaquetas (aprotinina, dipiridamol y prostaciclina).
- 3) Eritropoyetina humana recombinante.

6.1. DESMOPRESSINA (1-Deamine-8-darginine-vasopressin)

Es un análogo sintético de la vasopresina. *Actúa* aumentando de la liberación del factor VIII y el factor von Willebrand del endotelio vascular mejorando la agregabilidad plaquetaria. La *administración* endovenosa es de 0,3 µg/kg disuelta en suero fisiológico a pasar en 30 minutos alcanzando su máxima acción a los 30-60 minutos con una vida media de 5 horas. Se produce cierta taquifilaxia cuando se administra una segunda dosis. Los *efectos secundarios* más importantes son un descenso ligero de la presión arterial, vasodilatación y cefalea. Se *utiliza* en pacientes con hemofilia A, enfermedad de von Willebrand, uremia, cirrosis y hemorragia inducida por fármacos (aspirina y ticlopidina); sin embargo su eficacia en cirugía cardíaca está controvertida.

6.2. APROTININA

Es un polipéptido derivado de pulmón de buey. Inhibe diferentes proteasas implicadas en la coagulación (trombina, kaliceína), fibrinólisis (plasmina, kaliceína) y proceso inflamatorio (tripsina y kaliceína) en función de la dosis administrada y ejerce efecto protector del funcionalismo plaquetar. Su mecanismo de acción no es del todo conocido (9). Se administra por vía endovenosa generalmente a dosis elevadas (2×10^6 unidades de inhibición de kaliceína (KIU) en bolus seguida de una infusión de 0.5×10^6 KIU/h y en el caso de cirugía extracorpórea una dosis adicional en bomba de 2×10^6 KIU) y en algunos estudios a dosis bajas (50% de dosis elevadas). Tiene una vida media de eliminación de 7 horas después de su administración endovenosa, metabolizándose y eliminándose a nivel renal. Los efectos secundarios más importantes son la alteración de la función renal, reacciones de hipersensibilidad, trombosis y prolonga el tiempo de coagulación activado con celite. Está indicada en cirugía cardíaca especialmente en pacientes con pérdidas elevadas (reintervenciones, pacientes con tratamiento antiagregante, endocarditis y trasplante cardíaco); pero la profilaxis no está recomendada rutinariamente por el riesgo de hipersensibilidad en una reintervención. También está indicada en el trasplante hepático. En cirugía ortopédica en implantación de prótesis de cadera y de rodilla se ha observado una reducción significativa de sangrado sin embargo el número de pacientes estudiados es muy reducido de pacientes y no siempre se ha realizado detección de fenómenos trombóticos.

6.3. ANALOGOS DE LA LISINA

Son inhibidores competitivos de la activación del plasminógeno. Mecanismo de acción: el plasminógeno es desplazado de los puntos de unión de la superficie de la fibrina, mientras que la plasmina formada no puede unirse al fibrinógeno o a los monómeros de fibrina retrasándose la fibrinólisis. No se han descrito efectos secundarios de tipo anafiláctico ni de otro tipo en el tratamiento agudo de estos fármacos. Las complicaciones trombóticas se han relacionado con el uso inapropiado o con la utilización de dosis elevadas. La utilización clínica: en cirugía cardíaca ambos fármacos reducen el sangrado y la transfusión durante el periodo perioperatorio sin aumento del riesgo de trombosis. En cirugía ortopédica existen varios estudios que demuestran que la administración de ácido tranexámico reduce el sangrado sin aumentar los fenómenos trombóticos en las intervenciones de prótesis de rodilla y cadera. En el trasplante hepático el AT reduce significativamente la transfusión sin un aumento de la incidencia de trombosis pero se precisan series más largas para descartar el aumento o no de accidentes trombóticos. Existen datos insuficientes en cuanto a la aplicación en otras cirugías y sus posibles indicaciones. Estos fármacos están contraindicados en pacientes con hemorragia subaracnoidea porque pueden inducir vasoespasmo y accidentes isquémicos. Dosis y farmacocinética: la mayor diferencia entre ambos fármacos es que el AT es de 6 a 10 veces más potente que el EACA.

- 1- EACA: la *dosis* habitual es un bolus de 100mg/kg seguido de una infusión de 1g/h. La vida media es de 60 minutos y se elimina principalmente por el riñón.
- 2- AT: la *dosis* habitual es de 10 mg/kg administrado durante 20 minutos seguido de una infusión de 1mg/kg. Su vida media es de 80 minutos y se elimina preferentemente por el riñón.

6.4. ESTROGENOS CONJUGADOS

Disminuyen el tiempo de hemorragia alargado. El mecanismo es desconocido. Se administra una dosis única de 0.6 mg/kg que se repite durante 4 ó 5 días disminuyendo el tiempo de hemorragia al 50 % en un promedio de 7 días. Está indicado en pacientes con uremia y tiene la ventaja sobre la desmopressina que la duración de la acción es más larga (10-15 días vs 6-8 horas), sin embargo sólo se puede aplicar en cirugía electiva. Son bien tolerados y los efectos secundarios son insignificantes y además como sólo se administran durante 5-7 días los efectos adversos de la actividad hormonal estrogénica se evitan.

6.5. ERITROPOYETINA

Produce un aumento dosis dependiente de la hemoglobina y aumenta el número de plaquetas. Tarda 2 semanas en mostrar su efecto. Está indicado en pacientes con uremia, también pacientes que no tolerarían bien una donación autóloga preoperatoria.

7. FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE

El factor VII activado recombinante induce la hemostasia aumentando la formación de trombina en la superficie de las plaquetas activadas, produciendo un coagulo estable.

Su indicación está bien establecida para el tratamiento de los pacientes hemofílicos que tienen anticuerpos anti factor VIII y IX. También se ha utilizado también para el tratamiento de sangrados incontrolables por alteraciones congénitas (déficit factorVII, alteraciones plaquetares).

Se ha utilizado con éxito en situaciones críticas de sangrado caracterizadas por un déficit en la formación de trombina (hepatopatía, traumatismos, cirugía prostática, hepatectomías, etc) sin embargo se requieren estudios randomizados serios para establecer su seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Mateo J, Santamaria A, Borrell M, Souto JC, Fontcuberta J. "Fisiología y exploración de la hemostasia". En: Sans Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica. Madrid: Harcourt, 2001; 597-618.
2. Handin RI. "Disorders of coagulation and thrombosis". En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison Principle's of Internal Medicine. Nueva York: MacGraw Hill, 2001; 751-757.
3. Cabrera Mrin JR, Cachón RF. Aproximación clínica y terapéutica al paciente con diátesis hemorrágica. Rev Clínica Española, 1994, 194: 395-408.
4. Murphy WG, Davies MJ and Eduardo A. The haemostatic response to surgery and trauma. Br. J. Anaesth. 1993; 70: 205-213.
5. Risberg B. Current research review: surgery and fibrinolysis. Journal of Surgical Research. 1979; 26: 698-715.
6. Mannuccio Mannucci P. Hemostatic drugs. N Engl J Med 1998; 339: 245-253.
7. Metz S, Horrow JC. Update on aprotinin and drugs to promote coagulation. Advances in Anesthesia 1996; 13: 355-392.
8. Stack G and Snyder EL. Alternatives to perioperative blood transfusion. Advances in Anesthesia 1991; 8: 209-239.
9. Sabaté A, Acosta F, Garcia L, Sansano T, Dalmau A et al. Fibrinolysis and its treatment in orthotopic liver transplantation: the present situation. Transplantology 1997; 8: 87-93.
10. Keating M and Mooresville I. Current options and approaches for blood management in orthopaedic surgery. J. Bone and Joint Surg. 1998; 80-A: 750-762.
11. Hardy JF and Bélisle S. Natural and synthetic antifibrinolytics in adult cardiac surgery: efficacy, effectiveness and efficiency. Can J Anaesth 1994; 41: 1104-1112.
12. Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis G, McLean RF et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. Ann Thorac Surg 1994; 58: 1580-1588.
13. Ramos HC, Todo S, KaNG y Felekouras E, Doyle H and Starzl TE. Liver transplantation without the use of blood products. Arch Surg 1994; 129:528-533.
14. Mertes N, Booke M and Aken V. Strategies to reduce the need for perioperative blood transfusion. European Academy of Anaesthesiology 1997; 14: 24-34.
15. Bullingham A, Priestley M. Anesthetic management of patients being treated with anticoagulants. Current opinion in anaesthesiology 1997; 10:234-239.
16. Mannucci PM. Desmopressin in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. The journal of the american society of henatology 1997; 90: 2515-2521.
17. Porte Rj, Leebeek FWK. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. Drugs 2002; 62: 2193-2211.
18. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogenic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. Anaesth Intensive Care 2003;31: 529-537.
19. Koh MBC, Hunt BJ. The management of perioperative bleeding. Blood reviewers 2003; 17:179-185.
19. Franchini M, Zaffanello M and Veneri D. Recombinant Factor VIIa an update on its clinical use. Thromb Haemost 2005; 93: 1027-35.
20. Roberts HR, Monroe D and Escobar MA. Current concepts of hemostasis implications for therapy. Anesthesiology 2004; 100: 722-30
21. Koh MBC and Beverley JH. The management of perioperative bleeding. Blood reviewers 2003; 17: 179-185.
22. Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ and Henry DA. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery?. A meta-analysis of randomized head to head trials. BMJ cardiovascular disorders 2005; 5: 19.