

# La coagulación normal

## Un enfoque práctico para el neurólogo

---

### *Normal clotting*

### *A practical approach to the neurologist*

---

Hernán Bayona, Carlos Martínez, Alexandra Gómez

#### RESUMEN

La hemostasis es un mecanismo fisiológico que mantiene la sangre en estado fluido dentro de la circulación. La coagulación está mediada por componentes celulares y proteínas solubles plasmáticas. En respuesta a la lesión vascular las plaquetas circulantes se adhieren, agregan y proveen una superficie celular de fosfolípidos para el ensamblaje de los complejos enzimáticos de la coagulación. Su falla puede tener consecuencias letales para los individuos. Se ha propuesto un nuevo modelo de coagulación basado en la célula, que describe mejor el proceso in vivo, de fácil comprensión para los neurólogos y mayor usada en la toma de decisiones clínicas.

PALABRAS CLAVES. Coagulación, hemostasis, sangre.

(Hernán Bayona, Carlos Martínez, Alexandra Gómez. *La coagulación normal. Un enfoque práctico para el neurólogo. Acta Neurol Colomb 2010;26:16-24*).

#### SUMMARY

Hemostasis is a physiologic mechanism that maintains blood in a fluid state within the circulation. The coagulation of blood is mediated by cellular components and soluble plasma proteins. In response to vascular injury, circulating platelets adhere, aggregate, and provide cell-surface phospholipid for the assembly of blood-clotting enzyme complexes. Blood coagulation is vital in achieving hemostasis after a vascular insult has occurred. The failure of blood to coagulate may lead to consequences associated with morbidity and mortality. A more recently proposed cell-based model better describes the coagulation process in vivo and provides neurologist with a better understanding of the clinical implications.

KEY WORDS. Coagulation, hemostasis, sangre.

(Hernán Bayona, Carlos Martínez, Alexandra Gómez. *Normal clotting. A practical approach to the neurologist. Acta Neurol Colomb 2010;26:16-24*).

---

#### INTRODUCCIÓN

Normalmente existe una ligera dominancia de las fuerzas anticoagulantes, pero en caso de una hemorragia el balance puede cambiar a favor del componente procoagulante para evitar la pérdida de sangre. En el siglo XIX el alemán Rudolph

Virchow postuló los 3 principios mayores de la trombosis que son: cambios en la pared del vaso, en la composición de la sangre o en el flujo sanguíneo (estasis). Los cambios en la pared del vaso son predominantes en la trombosis arterial, mientras que los cambios en la

---

Recibido: 22/03/10. Revisado: 11/05/10. Aceptado: 20/05/10.

Hernán Bayona, MD. Neurólogo, profesor de cátedra Universidad de los Andes, médico institucional. Carlos Martínez, MD. Residente de II año. Hospital Universitario Fundación Santa Fe. Alexandra Gómez A, Interna Universidad de los Andes en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe.

Correo electrónico: hebayona@uniandes.edu.co

---

---

composición y en el flujo sanguíneo lo son en la venosa (1).

## HEMOSTASIA PRIMARIA

El mecanismo básico de la coagulación se ha dividido clásicamente en 2 reacciones; la hemostasia primaria que involucra a las plaquetas, las cuales circulan normalmente en la sangre, sobre todo hacia la periferia de los vasos donde las fuerzas de estrés (shear stress) son mayores, tienen una forma discoide (inactiva), que al activarse cambia a una forma más esférica dada por la formación de pseudópodos. La disrupción del endotelio es el estímulo inicial para la adhesión plaquetaria al ser expuesta al colágeno subyacente. En condiciones de baja fuerza de cizallamiento ésta reacción es mediada por varias proteínas, incluyendo el factor de Von Willebrand (vWF), liberado por los cuerpos de Weibel Palade de las células endoteliales. Sin embargo en condiciones de alta fuerza de cizallamiento, ocurre sólo en presencia de vWF soluble. En estas condiciones, el dominio A3 del vWF se adhiere al colágeno fibrilar tipo I y III y actúa como intermediario entre el colágeno y plaqueta.

El receptor plaquetario, la glicoproteína  $Ib\alpha$  (GPIIb), es el único que no requiere activación previa, se une al dominio A1 del vWF activando la plaqueta por señales intracelulares (2). Esta activación hace que se liberen los gránulos  $\alpha$  con mayor cantidad de vWF (20% de lo que está presente en la sangre) con otras sustancias como fibrinógeno, trombospodina, fibronectina y factor de crecimiento plaquetario. Con la activación plaquetaria también se liberan otros constituyentes granulares como ADP, histamina, serotonina y tromboxano A2 (TXA2). La respuesta vasoespástica que acompaña el daño vascular se aumenta con el TXA2 y la serotonina que son potentes vasoconstrictores. El resultado es la agregación plaquetaria que incluye la activación del receptor de integrina plaquetario  $\alpha IIb\beta 3$  (GPIIb/IIIa) el cual se une al vWF en su dominio C1 y al fibrinógeno, formando un puente que mantiene el esqueleto del coágulo hemostático inicial

## Contribución de las células a la coagulación

### Membrana procoagulante plaquetaria

La membrana plaquetaria crea un control al especificar el sitio donde se desarrolla la coagulación sin obstrucción del flujo. Las membranas celulares están compuestas por una bicapa de fosfolípidos que expresan constitutivamente proteínas de superficie. En un estado inactivo, los fosfolípidos neutros están presentes en la membrana externa mientras que las cargas negativas como fosfatidilserina (PS) y fosfatidiletanolamina (PE) se encuentran en el interior. Con la activación de la membrana, estos se translocan hacia el exterior (3). Esta expresión de complejos de PS aumenta la velocidad de reacciones procoagulantes ya que crea un sitio de unión a las proteínas que tengan residuos de ácido glutámico (Glu). En la coagulación estas proteínas incluyen el FVII, el FIX, el FX, la protrombina, la proteína C, la proteína S y la proteína Z.

### Propiedades procoagulantes de las células endoteliales

Al activarse, el endotelio libera los cuerpos de Weibel-Palade, que son organelos únicos en las células endoteliales que proporcionan el vWF necesario para la adhesión plaquetaria.

### Propiedades anticoagulantes del endotelio

El endotelio es un aislante pasivo entre la sangre y el colágeno subendotelial con el factor tisular (FT). En su estado inactivo, secreta productos como prostaciclina y óxido nítrico que promueven la relajación del músculo liso y la generación de AMP cíclico que inhibe la activación y agregación plaquetaria. Además en ese estado expresa tres proteínas anticoagulantes en su membrana que son: proteoglicanos de heparán-sulfato (HSPG), trombomodulina (TM) e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) (4-6).

- La expresión de HSPG en la superficie luminal en contacto con la sangre crea sitios de unión para la antitrombina III (ATIII), capaz de inactivar la trombina en la vecindad (7).

- Si la trombina se une a la TM en el endotelio, pierde su actividad procoagulante y se vuelve anticoagulante porque este complejo rápidamente activa la proteína C y genera su acción anticoagulante.
- El TFPI al expresarse en la superficie endotelial previene la generación de trombina adicional al formar un complejo cuaternario entre el TFPI, FXa, FVIIa, y FT, previniendo la participación de estos factores (8).

### Hemostasia secundaria

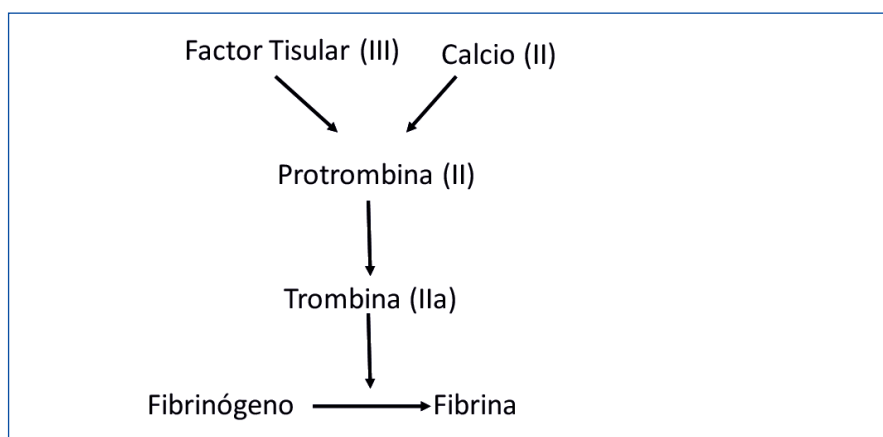
El mecanismo de la coagulación como se conoce hoy dista de la aproximación secuencial en la que una serie de pasos interdependientes terminan en la formación del coágulo de fibrina, responsable de evitar hemorragias que, de otra forma, resultarían en eventos potencialmente mortales incluso ante estímulos por debajo del umbral de daño a los tejidos. Es por ello que se ha dejado atrás el término de cascada para dar paso a un concepto más integral que involucra además de los factores clásicos un proceso de mayor aproximación a la realidad clínica y no sólo basado en hallazgos *in vitro*, modelo que dominó el contexto de los últimos 30 años (9).

### Historia

El modelo clásico de la coagulación inicialmente propuesto por Morawitz en 1905 se basó solamente en 4 factores e iniciaban con la protrombina (factor II), la cual debía ser activada través de otros 2 factores; el factor tisular (factor III) y el calcio (factor IV) para producir la trombina, encargada su vez de la conversión del fibrinógeno en fibrina (10) (Figura 1). El número asignado a cada factor refleja el orden en el que fueron descubiertos y no su sitio de interacción dentro de la cascada.

Una vez nuevos factores asociados a la coagulación fueron descubiertos y enlazados al modelo anteriormente descrito, se comenzó a desarrollar un nuevo concepto, esta vez de cascada (1964) en el que a través de varios pasos secuenciales en torno a 2 vías diferentes en forma de Y que confluían finalmente en una vía común se llegaba a la activación de protrombina en trombina hasta la formación de fibrina (11).

El modelo de cascada se dividió en 2 vías diferentes; una intrínseca en la que todos los componentes se encontraban en el torrente sanguíneo y una extrínseca que requiere el FT. La vía intrínseca se mide a través del tiempo parcial de tromboplastina activado



**FIGURA 1.**

MODELO DE MORAWITZ SE TRATA DEL MODELO CLÁSICO DE LA COAGULACIÓN QUE SUGIERE UN MECNISMO QUE PODRÍA SER DESCRITO EN 2 PASOS EN UN MODELO DE 4 FACTORES. EL PRIMER PASO ES LA ACTIVACIÓN DEL FACTOR II (PROTROMBINA) POR EL FACTOR III (TISULAR) Y EL CALCIO (FACTOR IV), CONVIRTIÉNDOSE EN TROMBINA. EL SEGUNDO PASO ES EN EL QUE EL FIBRINÓGENO (FACTOR I) SE CONVIERTE EN FIBRINA. MODIFICADO DE ROMNEY G., GLICK M. JADA 2009;140(5):567-574.

(PTa), mientras que la vía extrínseca se hace a través del tiempo de protrombina (TP) (Figura 2).

La vía intrínseca se inicia con la activación del factor XII gracias a prekalikreina y de kininógeno de alto peso molecular, le siguen los factores XI y IX que junto al factor VIIIa activan el factor X que es la vía común expresada en el primer modelo. En cuanto a la vía extrínseca se inicia con el complejo del FT con el factor VII, el cual también puede activar el factor IX de la vía intrínseca.

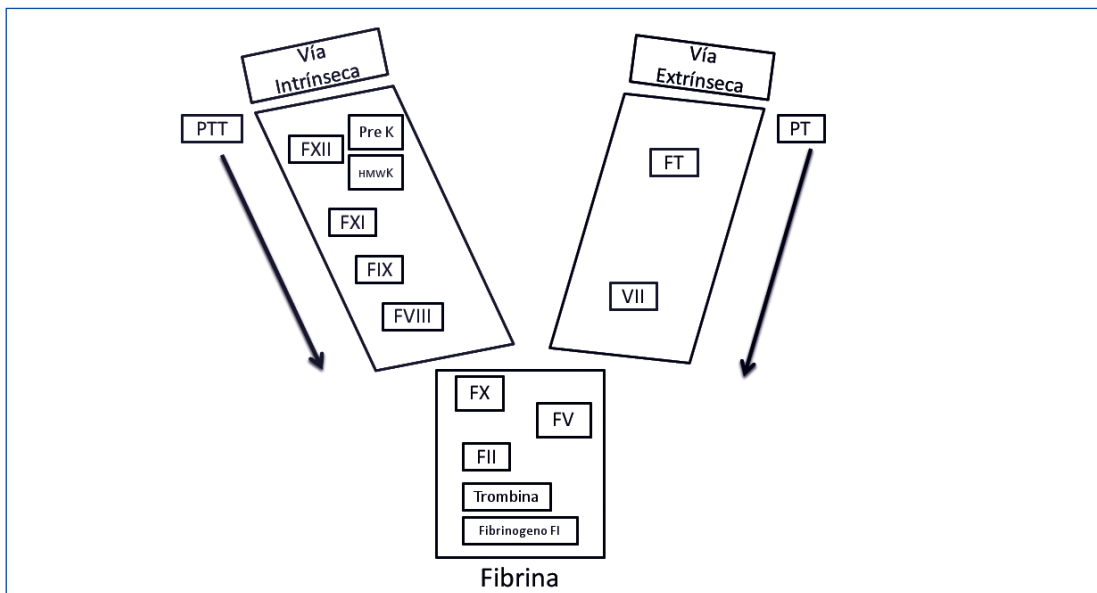
El modelo de la cascada de la coagulación representó un gran avance y por ello no fue desplazado por casi 40 años como enfoque de la teoría general de la coagulación, sin embargo desde el inicio se planteaban varios interrogantes que no se podían explicar con este modelo:

Según la cascada de la coagulación, que está representada como una activación secuencial, una deficiencia de uno de los factores iniciales en la cascada debería producir mayor tendencia al sangrado

que uno más abajo en su activación. Sin embargo, personas con deficiencias del factor XII (FXII), prekalikreina (PK) y kininógeno de alto peso molecular (HMWK) que constituyen el principio de activación de la vía intrínseca, prolongan el PTT sin exhibir tendencias al sangrado.

La cascada propone dos vías por las cuales se pueden activar los factores de la vía común, sin embargo, las personas con hemofilia A o B tienen deficiencias de factores de la vía intrínseca (del factor VIII o IX respectivamente), sin ninguna alteración en la vía extrínseca, y no pueden compensar con ésta su deficiencia con serias tendencias hemorrágicas (12). Así mismo, los pacientes con deficiencias del factor VII, de la vía extrínseca, también presentan diátesis, aun cuando la vía intrínseca no está afectada (13).

Estos y otros interrogantes dieron pie a la necesidad de continuar la búsqueda de un nuevo modelo que pudiera resolver estas dudas y generar una aproximación más real al complejo proceso de



**FIGURA 2.**

CASCADA DE LA COAGULACIÓN, MODELO ANTERIOR. CONSISTE EN LA CONFLUENCIA DE LA VÍA EXTRÍNSECA E INTRÍNSECA EN UNA VÍA COMÚN. SE ACTIVAN DE FORMA SECUENCIAL, EN EL CASO DE LA EXTRÍNSECA A TRAVÉS DE LA LIBERACIÓN DE FACTOR TISULAR (FACTOR III), Y ACTIVACIÓN DEL FACTOR VII, LA OTRA LA INTRÍNSECA CON LA ACTIVACIÓN DE FACTOR XII, PRECALICREÍNA Y QUININÓGENO DE ALTO PESO MOLECULAR, FACTOR IX Y VIII, AMBAS VÍAS CONFLUYEN EN LA ACTIVACIÓN DE FACTOR X Y DE ALLÍ HASTA LA ACTIVACIÓN DE LA FIBRINA. ESTAS VÍAS SE CONSIDERABAN ACTUABAN DE FORMA INDEPENDIENTE. EL PT SE USA COMO ENSAYO PARA MEDIR LA ACTIVIDAD DE LA VÍA EXTRÍNSECA, EL PTT PARA LA VÍA INTRÍNSECA. MODIFICADO DE ROMNEY G., GLICK M. JADA 2009;140(5):567-574.

---

la coagulación. El modelo de cascada de la coagulación se hizo con base en pruebas de laboratorio que usaron plasma pobre en plaquetas. Se usaron solo los factores que actuaban como cimógenos y al ser activados podían activar los siguientes factores hasta generar fibrina, un modelo en cascada. Sin embargo en los últimos años se ha venido dilucidando el rol de las superficies celulares en el funcionamiento de la coagulación in vivo; quedó en evidencia que existen algunas reacciones que no se pueden imitar en el laboratorio al no contar con el modelo de superficies plaquetarias para llevar a cabo ciertas activaciones de los factores. Así nació un nuevo modelo de la coagulación basado en la célula (9, 14-16).

### Modelo celular de la coagulación

En este nuevo modelo hay dos células involucradas: las células que contienen factor tisular (generalmente fibroblastos y músculo liso) y las plaquetas. La activación de sus superficies de membrana es lo que hace posible la coagulación. El modelo celular de la coagulación se basa en 3 diferentes etapas.

#### Iniciación

El FT es una glicoproteína transmembrana de 77kDa, miembro de la familia de citocinas clase II, que actúa como receptor para el FVII (17,18). Las células están localizadas fuera del endotelio, lo que previene la iniciación de la coagulación en cuando el flujo es normal y el endotelio está intacto (7). Algunas células circulantes contienen FT (monocitos, células tumorales) pero en condiciones normales está inactivo (18). El FT también se expresa en el endotelio en respuesta a estímulos inflamatorios como lipopolisacáridos (LPS) en sepsis, CD40L, citocinas inflamatorias y LDL (19).

Si se lesiona la pared vascular, las células subendoteliales que contienen FT entran en contacto con el plasma. El colágeno activa y acumula las plaquetas, mientras que el FT inicia el proceso de generación de trombina al unirse con el FVII creando el complejo FT/FVIIa, principal iniciador de la hemostasia (14). El FVIIa es el único que circula en 1% en el plasma de forma activada (8,20). Durante la fase de iniciación, el complejo FT/FVIIa activa más FVII, así como FIX y FX (21). El FIXa migra y se une a una

superficie celular plaquetaria y el FXa se queda sobre la células que contienen FT. EL FXa no se puede transferir porque el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y la antitrombina III (ATIII) rápidamente lo inhiben. En cambio el FIXa no se inhibe por TFPI pero si se inhibe lentamente por ATIII (22). En la superficie de las células que contiene FT, el FXa activa el FV (23). El FXa con el FVa en la membrana celular de las células que contiene FT producen pequeñas cantidades de trombina. El FIXa no juega un papel importante durante la iniciación. La pequeña cantidad de trombina que se produce es la clave para la producción de más trombina (24) (Figura 3).

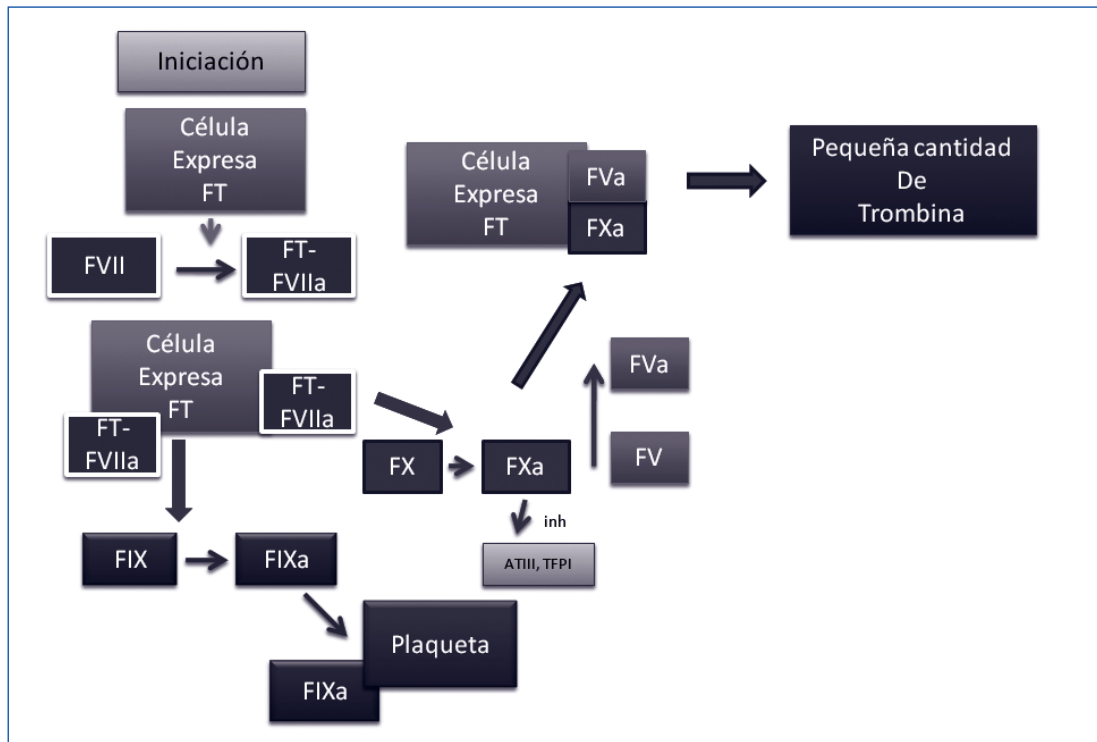
#### Amplificación

Mientras la mayor parte de acontecimientos durante la fase de iniciación se limita a la célula portadora del factor tisular, en la fase de amplificación la célula fundamental es la plaqueta; esto tiene una función de regulación de los mecanismos de coagulación cuando no se necesita. La fase de amplificación ocurre sobre la superficie plaquetaria. La pequeña cantidad de trombina generada durante la fase de iniciación activa las plaquetas, el FV, FVIII, y el FXI que van a participar generando más trombina en la siguiente fase (14).

La pequeña cantidad de trombina activa el FVIII al fragmentarlo y lo libera del factor de Von Willebrand (FVW). Cuando la trombina activa el FXI, éste se puede pegar a la membrana de la superficie plaquetaria y activa el FIX. Esta fase se acaba cuando el FVa y el FVIIIa se unen a la membrana celular de una plaqueta activada para poder formar dos complejos que iniciaran la siguiente fase (Figura 4).

#### Propagación

En la fase de propagación, se crean dos complejos sobre la superficie celular de la plaqueta: el complejo tenasa (FVIIIa /FIXa) y el complejo protrombinasa (FVa/FXa) (14). El FIXa que se había originado con la células que contienen FT y su migración a la superficie plaquetaria. Además la activación del FXI (FXIa) puede generar más FIXa directamente sobre la superficie celular, esto unido al FVIIIa crea el complejo tenasa, que activa el FXa directamente



**FIGURA 3.**

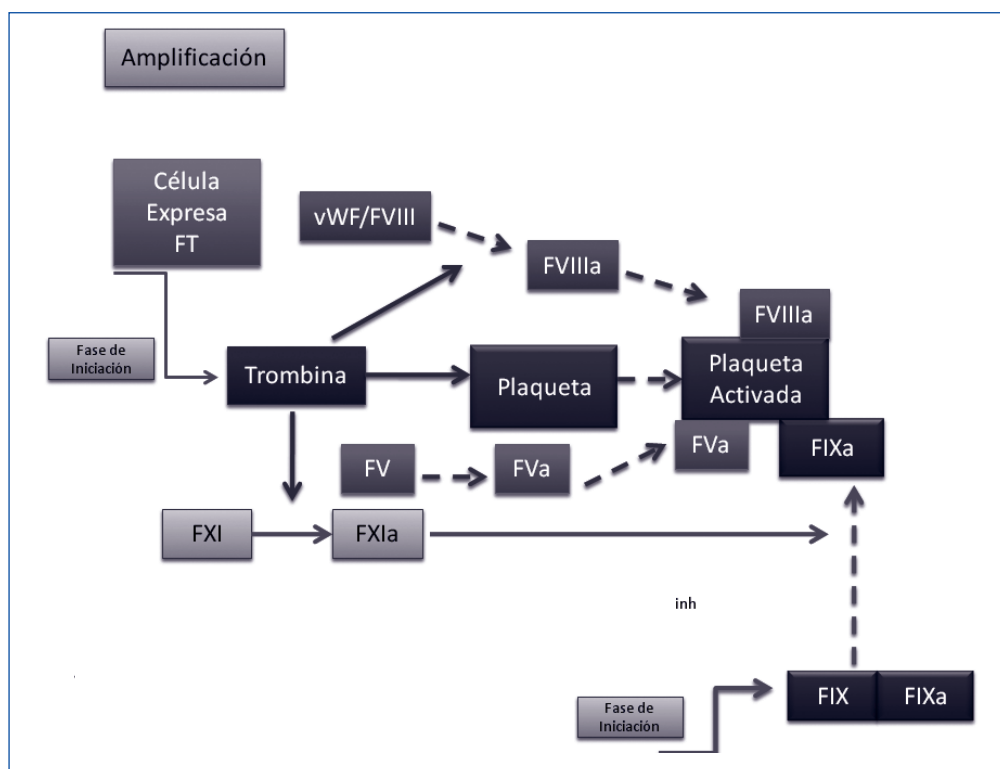
FASE DE INICIACIÓN: EL FACTOR TISULAR ES EXPRESADO POR CÉLULAS EN SU SUPERFICIE, EL FACTOR VII ES ACTIVADO POR EL FT, RESULTADO DE ELLO ES EL COMPLEJO FACTOR VIIa/FT, ÉSTE ACTIVA A SU VEZ AL FACTOR IX Y FACTOR X. EL IXa MIGRA A SUPERFICIES CELULARES, EL X PERMANECE UNIDO DEBIDO A QUE ES INHIBIDO POR EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI). EL FACTOR X UNIDO A LA CÉLULA QUE EXPRESA FT ACTIVA FACTOR V, HACIENDO QUE SE FORME UN COMPLEJO DE FACTOR Va/FACTOR Xa, PRODUCIÉNDOSE UNA PEQUEÑA CANTIDAD DE TROMBINA. ÉSTE ÚLTIMO PASO ES CLAVE EN LA AMPLIFICACIÓN. MODIFICADO DE ROMNEY G., GLICK M. JADA 2009;140(5):567-574.

sobre la superficie plaquetaria que se une a su cofactor FVa. El complejo protrombinasa genera trombina. Cuando hay suficiente trombina forma fibrina, la trombina en esta fase también activa el FXIII que estabiliza el coágulo de fibrina y cataliza su polimerización que resulta en una matriz insoluble de fibrina (13) (Figura 5).

### Control de la coagulación

Existen varios mecanismos con los cuales se limita la coagulación para prevenir la extensión de la formación de trombina y la oclusión del flujo. Concomitantemente hay una expresión de ATIII y TFPI que inhibe el factor Xa no unido a las células que liberan FT o a las plaquetas activadas. También está la trombina que se autorregula al unirse a la TM

y así activa la proteína C que impide la generación de nuevas moléculas de trombina al escindir irreversiblemente el FVa y el FVIIIa (25). La proteína S actúa como un cofactor que aumenta la afinidad de la proteína C por la membrana 10 unas veces (26). Se ha observado que este complejo inactiva mejor el FVa en la superficie de endotelio que en la superficie plaquetaria, esto significa que la proteína C activada puede inhibir el FVa en un endotelio normal pero no lo bloquea si se encuentra sobre una plaqueta activada (27). El complejo de proteína C – proteína S también inactiva un importante inhibidor de la fibrinólisis; el inhibidor del activador del plasminógeno. La fibrinólisis es esencial para remover el coágulo formado por los mecanismos hemostáticos. El mediador principal es la plasmina que escinde la fibrina en residuos específicos de lisina y arginina



**FIGURA 4.**

FASE DE AMPLIFICACIÓN: LA TROMBINA AMPLIFICA EL PROCESO DE COAGULACIÓN POR PLAQUETAS ACTIVADAS, FACTOR V, VIII, IX. LA FASE TERMINA CON LA ACTIVACIÓN DE FACTOR VIII A, IX A, VA EN LA SUPERFICIE DE PLAQUETAS ACTIVADAS GRACIAS A LA ACCIÓN DEL FACTOR XI A, LA CÉLULA PRINCIPAL ES LA PLAQUETA. MODIFICADO DE ROMNEY G., GLICK M. JADA 2009;140(5):567-574.

que forman productos de degradación de la fibrina. La plasmina se genera por el corte proteolítico del activador de plasminógeno tisular (t-PA) a su vez, liberado, por células endoteliales en respuesta a la trombina.

### Déficit de Factor XI

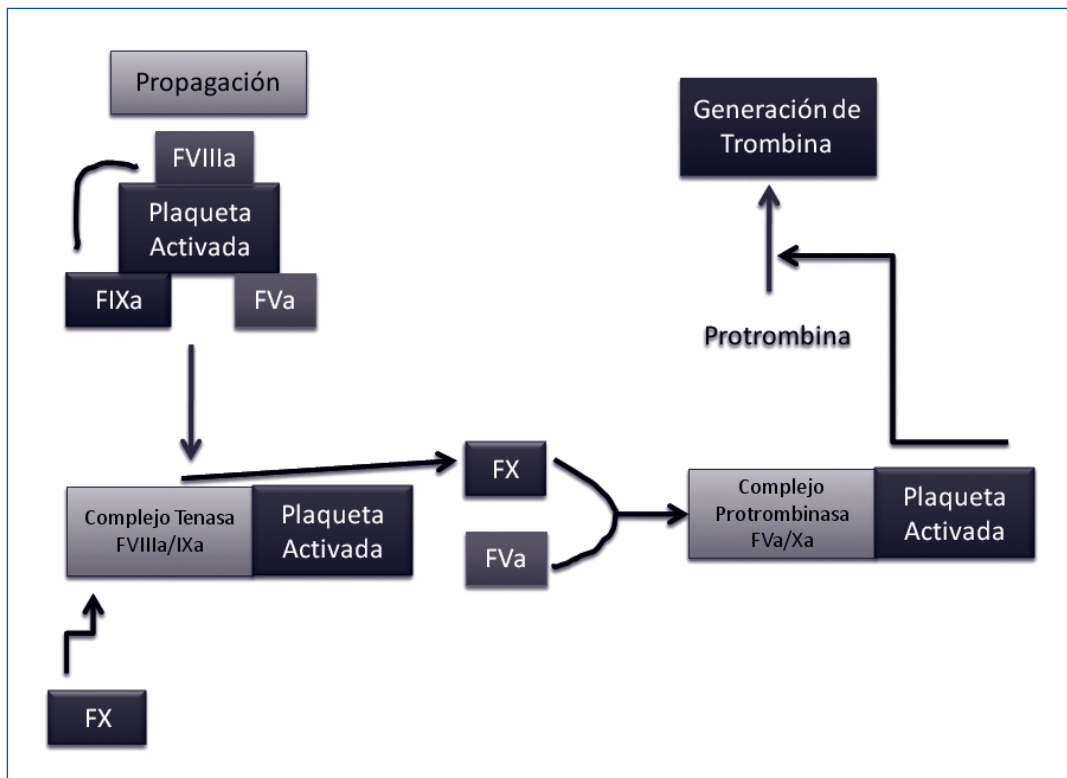
El modelo de la coagulación basado en la célula provee una posible explicación para el papel del factor XI en el proceso de la coagulación. Este factor puede ser activado por pequeñas cantidades de trombina que se generan durante la fase de iniciación, la cual a su vez activa el factor IX adicional. El factor Xa adicional puede entonces ser fabricado por el complejo tenasa, llevando a un incremento en la generación de trombina. El factor XIa se ha descrito como un amplificador del mecanismo de la trombina. La representación clínica de la deficiencia del factor

XI es variable debido a que en ausencia del factor XI, los complejos tenasa y protrombinasa se forman en la superficie de la plaqueta y son funcionales. Por esta razón la falta de factor XI resultar en un trastorno leve o incluso clínicamente una aparente porque el mecanismo de la coagulación puede continuar produciendo suficiente trombina en la superficie celular.

### Pruebas de laboratorio TP, TPT

Las pruebas de TP y TPT se han usado clínicamente para evaluar los trastornos hemorrágicos y controlar la terapia anticoagulante. Aunque estas pruebas tratan de evaluar el riesgo de sangrado el resultado no siempre representa la habilidad del paciente para coagular la sangre in vivo.

La prueba del TP se usa para evaluar las vías extrínseca y común, los tiempos obtenidos dependen del reactivo usado, lo cual conlleva una variabilidad



**FIGURA 5.**

FASE DE PROPAGACIÓN: COMIENZA CON LA ACTIVACIÓN DE FACTOR VIIA, VIIIa, IXa EN LA SUPERFICIE DE LA MEMBRANA DE LA PLAQUETA. SE FORMAN DOS COMPLEJOS UNO EL TENASA QUE ES FACTOR VIIIa/IXa, EL CUAL ACTIVARÍA MÁS FACTOR X, CON LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO PROTROMBINASA EL CUAL CONVIERTE PROTROMBINA A TROMBINA. MODIFICADO DE ROMNEY G., GLICK M. JADA 2009;140(5):567-574.

importante (Figura 2). En 1980 se desarrolló un método de estandarización que permite una comparación más objetiva, el INR (International Normalized Ratio). A pesar de su extendido uso tiene dos limitaciones importantes, la primera es que debida a que la calibración de la prueba se basa en la asociación entre el plasma de sujetos sanos y de pacientes tratados con vitamina K, el INR está inherentemente asociado a los antagonistas de la vitamina K, lo cual sugiere que sólo puede ser considerado preciso para el seguimiento de la terapia anticoagulante oral (28). La segunda limitación es que el TP-INR sólo puede controlar factores procoagulantes y no tiene en cuenta los cambios en los factores anticoagulantes. Por tanto al excluir la importancia de los factores anticoagulantes el TP-INR se convierte en una prueba *in vitro*.

En cuanto a la prueba de TPTa, ésta también tiene sus limitaciones. La prueba se usa

frecuentemente para establecer deficiencias en los factores de la coagulación pertenecientes a la vía intrínseca (XII, precalcreína, cininógeno de alto peso molecular, XI; IX y VIII), así como de la común (II, V, y X). Se sabe que el déficit de los factores XII, prekalkreína y kininógeno de alto peso molecular no incrementan el riesgo de sangrado, deficiencias del factor XI se traducen en grados variables de tendencia al sangrado, mientras el déficit de otros factores como el VIII y el IX generan un aumento importante en la tendencia al sangrado, sin embargo cada uno de ellos va a generar la prolongación en el TPTa. El modelo basado en la célula provee una explicación sobre el por qué de las diferentes manifestaciones de tendencias de sangrado no siempre pueden predecirse por una prueba de TPTa prolongada.



---

## REFERENCIAS

1. Virchow R. Phlogose und thrombose im Gefaßsystem. In: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt: Verlag von Meidinger Sohn & Comp; 1856.
2. Nesbitt WS, Kulkarni S, Giuliano S et al. Distinct glycoprotein Ib/V/IX and integrin alpha IIb beta 3-dependent calcium signals cooperatively regulate platelet adhesion under flow. *J Biol Chem* 2002; 277: 2965–72.
3. Yamaji-Hasegawa A, Tsujimoto M. Asymmetric distribution of phospholipids in biomembranes. *Biol Pharm Bull* 2006; 29:1547–53.
4. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000;54:107–111.
5. Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30(suppl 5):S220–S24.
6. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008; 83:536–45.
7. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care* (San Antonio). 2009;19:3-10. PubMed PMID: 19691581.
8. Morrissey JH, Mutch NJ. Tissue factor structure and function. in Hemostasis and Thrombosis, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006:91–106.
9. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16:17-20.
10. Beck EA. The chemistry of blood coagulation: a summary by Paul Morawitz. *Thromb Haemost* 1977;37:376-9.
11. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145:1310–12.
12. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1-11.
13. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16:17-20.
14. Hoffman M, Monroe DM. 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65.
15. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol* 1994; 88:364-71.
16. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995;86:1794-801.
17. Key NS, Geng J, Bach RR. Tissue factor; From Morawitz to microparticles. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2007; 118: 165–73.
18. Bach RR. Initiation of coagulation by tissue factor. *CRC Crit Rev Biochem* 1988;23:339-68.
19. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000; 85: 967–72.
20. Morrissey JH. Plasma factor VIIa: measurement and potential clinical significance. *Haemostasis* 1996; 26(suppl 1):66–71.
21. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(suppl 1):32-8.
22. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Cellular interactions in hemostasis. *Haemostasis* 1996;26(suppl 1):12-6.
23. Monkovic DD, Tracy PB. Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry* 1990;29:1118-28.
24. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-49.
25. Dutt T, Toh CH. The Yin-Yang of thrombin and activated protein C. *Br J Haematol* 2008; 140:505–15.
26. Dahlback B. The tale of protein S and C4b-binding protein, a story of affection. *Thromb Haemost* 2007;98:90–6
27. Gailani D, Renne T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *J Thromb Haemost* 2007; 5:1106–12.
28. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:141-48.