

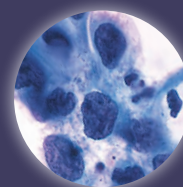
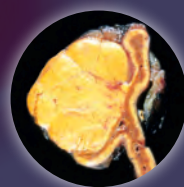
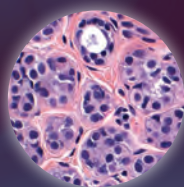
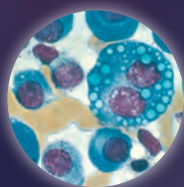
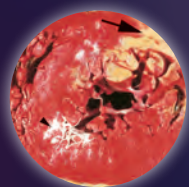
DÉCIMA EDICIÓN



Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés

ROBBINS
Y COTRAN

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL



KUMAR
ABBAS
ASTER



ROBBINS Y COTRAN
PATOLOGÍA
ESTRUCTURAL
Y FUNCIONAL

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

ROBBINS
Y COTRAN

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

DÉCIMA EDICIÓN

Editor asociado

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath

Alice Hogge and Arthur A. Baer Distinguished Service
Professor of Pathology
Biologic Sciences Division and the Pritzker Medical School
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Jerrold R. Turner, MD, PhD

Professor of Pathology and Medicine
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Abul K. Abbas, MBBS

Emeritus Professor and Chair
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

ILUSTRACIONES:

James A. Perkins, MS, MFA

Distinguished Professor of Medical Illustration
Rochester Institute of Technology
Rochester, New York

Jon C. Aster, MD, PhD

Michael Gimbrone Professor of Pathology
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical
School
Boston, Massachusetts





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, tenth edition
Copyright © 2021 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2015, 2010, 2004, 1999, 1994, 1989, 1984, 1979, 1974.
ISBN: 978-0-323-53113-9

This translation of *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 10e, by Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C. Aster, was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 10.^a ed., de Vinay Kumar, Abul K. Abbas y Jon C. Aster, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional, 10.^a ed., de Vinay Kumar, Abul K. Abbas y Jon C. Aster

© 2021 Elsevier España, S.L.U., 2015, 2010, 2008

ISBN: 978-84-9113-911-9

eISBN: 978-84-1382-111-5

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica:

Dra. M.^a Jesús Fernández Aceñero

Especialista en Anatomía Patológica

Profesora titular de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Jefa del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Ismael Vásquez Moctezuma

Profesor e investigador del pregrado y posgrado. Escuela Superior de Medicina del IPN. Ciudad de México

Servicios editoriales: GEA Consultoría Editorial S.L.

Depósito legal: B. 7.415 - 2021

Impreso en España

DEDICATORIA

A nuestros profesores
Por servirnos de inspiración

A nuestros alumnos
Por plantearnos continuos desafíos

A nuestras esposas
Raminder Kumar
Ann Abbas
Erin Malone
Por su apoyo incondicional

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Colaboradores

Mahul B. Amin, MD
Chairman
Department of Pathology
College of Medicine
University of Tennessee Health Science Center
Memphis, Tennessee
Vías urinarias inferiores y aparato genital masculino

Douglas C. Anthony, MD, PhD
Professor
Pathology, Laboratory Medicine, and Neurology
Warren Alpert Medical School of Brown University;
Chief of Pathology
Lifespan Academic Medical Center
Providence, Rhode Island
Nervios periféricos y músculos esqueléticos

Anthony Chang, MD
Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Riñón

Nicole A. Cipriani, MD
Associate Professor of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Cabeza y cuello

Andrew J. Connolly, MD, PhD
Professor of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Corazón

Lora Hedrick Ellenson, MD
Attending Physician and Director of Gynecologic
Pathology
Department of Pathology
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York
Aparato genital femenino

Robert Folberg, MD
Departments of Ophthalmology and Pathology
Beaumont Health - Royal Oak
Royal Oak, Michigan
Ojo

Karen M. Frank, MD, PhD, D(ABMM)
Chief
Department of Laboratory Medicine
Clinical Center
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Enfermedades infecciosas

Ryan M. Gill, MD, PhD
Professor of Pathology
University of California San Francisco School
of Medicine
San Francisco, California
Hígado y vesícula biliar

Marc K. Halushka, MD, PhD
Deputy Director of Education
Department of Pathology
Professor of Pathology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland
Vasos sanguíneos

Andrew Horvai, MD, PhD
Professor
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Tumores de huesos, articulaciones y tejidos blandos

Aliya N. Husain, MBBS
Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Enfermedades de la lactancia y la infancia; Pulmón

Sanjay Kakar, MD
Professor of Pathology
University of California San Francisco School
of Medicine
San Francisco, California
Hígado y vesícula biliar

Selene C. Koo, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Pathology
The Ohio State University;
Pathologist
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Enfermedades de la lactancia y la infancia

Zoltan G. Laszik, MD, PhD
Professor of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Riñón

Alexander J. Lazar, MD, PhD
Professor
Departments of Pathology, Genomic Medicine,
Dermatology, and Translational Molecular
Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Piel

Susan C. Lester, MD, PhD
Assistant Professor
Breast Pathology Services
Department of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Mama

Mark W. Lingen, DDS, PhD, FRCPATH
Professor of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Cabeza y cuello

Anirban Maitra, MBBS
Professor
Pathology and Translational Molecular Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Páncreas; Sistema endocrino

Marta Margeta, MD, PhD
Associate Professor of Pathology
University of California San Francisco School
of Medicine
San Francisco, California
Sistema nervioso central

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Associate Professor of Pathology
Department of Pathology
Harvard Medical School;
Medical Director
Clinical Microbiology Laboratory
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Enfermedades infecciosas

Richard N. Mitchell, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Professor of Pathology
Member of the Harvard/MIT Health Sciences
and Technology Faculty
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
*La célula como unidad de salud y enfermedad; Vasos sanguíneos;
Corazón*

George Jabboure Netto, MD
Chair, Department of Pathology
University of Alabama at Birmingham School
of Medicine
Birmingham, Alabama
Vías urinarias inferiores y aparato genital masculino

Scott A. Oakes, MD
Professor and Vice Chair of Research and Academic
Affairs
Department of Pathology
University of Chicago Pritzker School of Medicine
Chicago, Illinois
Lesión celular, muerte celular y adaptaciones

Arie Perry, MD
Professor of Pathology and Neurological Surgery
Director of Neuropathology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Sistema nervioso central

Edyta C. Pirog, MD
Associate Professor
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Cornell Medicine-New York Presbyterian
Hospital
New York, New York
Aparato genital femenino

Peter Pytel, MD
Professor
Department of Pathology
University of Chicago
Chicago, Illinois
Nervios periféricos y músculos esqueléticos

Prefacio

Al publicar la décima edición de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, afrontamos el futuro de la patología como disciplina y tratamos de conseguir que este texto siga siendo útil para los lectores en el siglo XXI. Es evidente que el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad se basa más que nunca en un sólido fundamento de los principios científicos básicos. En varios capítulos hemos entrelazado los principios básicos de la biología celular y molecular en las secciones dedicadas a la fisiopatología. En la edición anterior quisimos dar un paso adelante incorporando al principio del libro un capítulo titulado «La célula como unidad de salud y enfermedad». Nos complace sobremedida que ese capítulo resultara de utilidad para numerosos alumnos y profesores. Dado que el progreso en la biología celular básica se está produciendo a un ritmo realmente frenético, ese capítulo ha sido sustancialmente actualizado en esta edición.

En el prefacio de la primera edición del libro (1957), Stanley Robbins escribió:

«El patólogo no solo está interesado en el reconocimiento de las alteraciones estructurales, sino también en su significado, es decir, en los efectos de esos cambios sobre la función celular y tisular, y, en definitiva, en el efecto de tales cambios sobre el paciente. La patología no es una disciplina aislada del paciente vivo, sino un enfoque básico para lograr un mejor conocimiento de la enfermedad y para establecer el fundamento de una medicina clínica adecuada.»

Esperamos seguir ilustrando esos principios de la patología que el doctor Robbins enunció con tanta elegancia y claridad hace más de medio siglo.

La presente edición, como todas las anteriores, ha sido revisada en profundidad, y algunas de sus áreas han sido reelaboradas por completo. He aquí una serie de ejemplos de los cambios más significativos:

- El capítulo 2 se ha actualizado, incorporando las nuevas vías de muerte celular, más allá de las ya establecidas de necrosis y apoptosis. En realidad, la distinción entre ambas es cada vez menos nítida. Se han revisado en profundidad los conceptos relativos a la autofagia, que está empezando a tener un papel relevante en la enfermedad, en campos que van desde el envejecimiento hasta el cáncer y la neurodegeneración, al igual que los posibles mecanismos moleculares del envejecimiento.
- En el capítulo 3 se ha vinculado la morfología con los mecanismos moleculares. Así, diferentes patrones de inflamación pueden relacionarse con distintas vías moleculares.
- El capítulo 5 incluye un análisis de la tecnología de edición génica y una sección revisada y actualizada sobre el diagnóstico molecular.
- El capítulo 7 ha sido minuciosamente revisado para incorporar las nuevas perspectivas sobre la patogenia del cáncer, la interacción entre las células cancerosas y la inmunidad del huésped, y los diagnósticos de precisión del cáncer.

- El capítulo 10, que aborda las enfermedades pediátricas, incorpora análisis sobre los nuevos tratamientos dirigidos a formas mutadas del transportador CFTR.
- El capítulo 11, que aborda las enfermedades vasculares, incluye un análisis sobre la hematopoyesis clonal, un nuevo factor de riesgo emergente de aterosclerosis y otros trastornos inflamatorios.
- Los capítulos 18 y 28, que abordan las enfermedades del hígado y el sistema nervioso central, se han replanteado tras la incorporación de nuevos colaboradores.
- Además de la revisión y la reorganización del texto, se han añadido numerosos esquemas y fotografías nuevos, y buena parte de las «joyas» de ediciones anteriores se han optimizado gracias a la tecnología digital.

Hemos incorporado estos y otros cambios, si bien hemos permanecido fieles a los objetivos generales a largo plazo que nos sirven como principios rectores, y que son los siguientes:

Integrar en el análisis de los procesos y los trastornos patológicos la información de más reciente implantación, a nivel tanto morfológico como molecular.

- Organizar la información en presentaciones lógicas y uniformes, facilitando la lectura, la comprensión y el aprendizaje.
- Mantener un formato que consiga un libro de dimensiones razonables, aunque prestando la debida atención a las lesiones, los procesos y los trastornos significativos. Nos alegra poder afirmar que, a pesar de la incorporación de nueva información, la extensión del libro no ha cambiado. Uno de los mayores desafíos que se nos ha planteado es decidir qué se debía eliminar para dejar espacio a los nuevos conceptos.
- Dar absoluta prioridad a la claridad de las exposiciones y del lenguaje utilizado en ellas, teniendo siempre presente que los esfuerzos de comprensión suponen una notable inversión de tiempo, resultan a menudo fatigosos y dificultan el proceso de aprendizaje.
- Hacer todo lo posible para que este libro sea útil a los estudiantes durante todo su ciclo académico y sus años de residencia, manteniendo, en cualquier caso, el nivel de detalle y de profundidad en las exposiciones necesario para las exigencias de los lectores de nivel más avanzado.

Los lectores nos han comentado en repetidas ocasiones que el nivel de actualización es uno de los rasgos que mayor valor aportan a esta obra. Nos hemos esforzado al máximo por mantener la actualización, con datos de la bibliografía más reciente, hasta el año 2020, prestando la debida cobertura a la epidemia de covid-19.

Estamos en la era digital, por lo que el texto está disponible también *online* (en inglés) para quienes dispongan de la edición impresa. Este acceso *online* permite al lector realizar búsquedas en el texto, marcar pasajes, añadir notas personales, utilizar el buscador PubMed para acceder a referencias bibliográficas y

aprovechar otros muchos recursos. También se puede acceder *online* a estudios de casos desarrollados por uno de nosotros (V. K.) y revisados por el doctor Alex Gallan, de la Universidad de Chicago. Los casos están proyectados para mejorar y reforzar el aprendizaje, proponiendo a los estudiantes que apliquen sus conocimientos a la resolución de casos clínicos.

Los tres hemos revisado, editado y sometido a un análisis crítico cada capítulo, a fin de garantizar la uniformidad de estilo y la fluidez de los textos que vienen siendo rasgos identificati-

vos del libro. Esperamos haber tenido éxito en nuestra misión de dotar a los lectores de una base científica para la práctica de la medicina y de suscitar en ellos el deseo de aprendizaje más allá de lo que cualquier otro texto puede ofrecer en este ámbito.

Vinay Kumar
Abul K. Abbas
Jon C. Aster

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Agradecimientos

En primer lugar, los cuatro deseamos mostrar nuestra gratitud a los autores que han participado en la elaboración de esta obra. Muchos de ellos son ya veteranos de ediciones anteriores; otros son nuevos en esta décima edición. Todos aparecen citados en la lista de colaboradores. Sus nombres aportan prestigio y autoridad a esta obra. Como en ediciones previas, hemos optado por no incluir nuestros nombres en los capítulos de los que hemos sido responsables, en todo o en parte. Damos la bienvenida en la presente edición al doctor Jerry Turner en calidad de director asociado. Jerry es un veterano colaborador de los textos de Robbins, y ha sido el autor del capítulo referido a las enfermedades del tubo digestivo en ediciones anteriores. Su trabajo de revisión y edición ha reforzado el contenido de varios capítulos.

Numerosos colegas han mejorado el texto, leyendo varios capítulos y aportando útiles críticas y sugerencias dentro de su área de interés. Entre ellos se cuentan la doctora Celeste Thomas, de la University of Chicago; la doctora Meenakshi Jolly, de la Rush University, de Chicago; el doctor Richard Aster, del Blood Research Institute, de Milwaukee, y el doctor Suneil Koliwad, de la UCSF. Otros colegas también han aportado verdaderas joyas fotográficas de sus colecciones. En el texto se incluye el correspondiente agradecimiento a cada uno de ellos.

Todo el soporte gráfico del libro fue creado por James Perkins, profesor distinguido de ilustración médica del Rochester Institute of Technology. Su capacidad para convertir ideas complejas en ilustraciones sencillas y estéticamente atractivas ha mejorado de manera sensible el resultado final del libro.

Muchas personas relacionadas con nuestra editorial, Elsevier, merecen nuestro especial reconocimiento. Una de las principa-

les es Kristine Feeherty, especialista en gestión de contenidos de salud y estrecha colaboradora en la producción de este libro. Su conocimiento de las necesidades de los autores, su rapidez para dar respuesta a las solicitudes (algunas razonables, otras no tanto) y su siempre amable disposición supusieron para nosotros pasos importantes en la reducción de nuestro nivel de estrés y en el empeño de hacer nuestras vidas menos complicadas. Jim Merritt cedió su cargo de editor a Jeremy Bowes. Nuestro agradecimiento también a la directora de desarrollo de contenidos, Rebecca Gruliow, y al diseñador Brian Salisbury. Sin duda hay muchos otros que merecerían mención, pero que omitimos sin querer. A todos ellos, «gracias» y las más sinceras disculpas por no citarlos de manera individual. Deseamos expresar nuestra gratitud también a los numerosos lectores, estudiantes, residentes y profesores que desde todas las partes del mundo nos envían comentarios para mejorar el libro. Ciertamente, nos impresiona su minuciosidad en la lectura de la obra.

Un esfuerzo de esta magnitud pasa sin duda factura en el ámbito familiar. Nuestro más sincero agradecimiento a nuestras esposas, Raminder Kumar, Ann Abbas, Erin Malone y Judy Turner, por su paciencia, cariño y apoyo, y por su tolerancia durante nuestras ausencias.

Vinay Kumar
Abul K. Abbas
Jon C. Aster
Jerrold R. Turner

Índice de capítulos

CAPÍTULO 1	La célula como unidad de salud y enfermedad <i>Richard N. Mitchell</i>	I
CAPÍTULO 2	Lesión celular, muerte celular y adaptaciones <i>Scott A. Oakes</i>	33
CAPÍTULO 3	Inflamación y reparación	71
CAPÍTULO 4	Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock	115
CAPÍTULO 5	Trastornos genéticos	141
CAPÍTULO 6	Enfermedades del sistema inmunitario	189
CAPÍTULO 7	Neoplasias	267
CAPÍTULO 8	Enfermedades infecciosas <i>Karen M. Frank • Alexander J. McAdam</i>	339
CAPÍTULO 9	Enfermedades ambientales y nutricionales	405
CAPÍTULO 10	Enfermedades de la lactancia y la infancia <i>Aliya N. Husain • Sylene C. Koo</i>	453
CAPÍTULO 11	Vasos sanguíneos <i>Richard N. Mitchell • Marc K. Halushka</i>	485
CAPÍTULO 12	Corazón <i>Richard N. Mitchell • Andrew J. Connolly</i>	527
CAPÍTULO 13	Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo	583
CAPÍTULO 14	Trastornos de los eritrocitos y trastornos hemorrágicos	635
CAPÍTULO 15	Pulmón <i>Aliya N. Husain</i>	673
CAPÍTULO 16	Cabeza y cuello <i>Mark W. Lingen • Nicole A. Cipriani</i>	731
CAPÍTULO 17	Tubo digestivo	753

CAPÍTULO 18	Hígado y vesícula biliar <i>Ryan M. Gill • Sanjay Kakar</i>	823
CAPÍTULO 19	Páncreas <i>Anirban Maitra</i>	881
CAPÍTULO 20	Riñón <i>Anthony Chang • Zoltan G. Laszik</i>	895
CAPÍTULO 21	Vías urinarias inferiores y aparato genital masculino <i>George Jabboure Netto • Mahul B. Amin</i>	953
CAPÍTULO 22	Aparato genital femenino <i>Lora Hedrick Ellenson • Edyta C. Pirog</i>	985
CAPÍTULO 23	Mama <i>Susan C. Lester</i>	1037
CAPÍTULO 24	Sistema endocrino <i>Anirban Maitra</i>	1065
CAPÍTULO 25	Piel <i>Alexander J. Lazar</i>	1133
CAPÍTULO 26	Tumores de huesos, articulaciones y tejidos blandos <i>Andrew Horvai</i>	1171
CAPÍTULO 27	Nervios periféricos y músculos esqueléticos <i>Peter Pytel • Douglas C. Anthony</i>	1217
CAPÍTULO 28	Sistema nervioso central <i>Marta Margeta • Arie Perry</i>	1241
CAPÍTULO 29	Ojo <i>Robert Folberg</i>	1305
Índice alfabético		1329

Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Edemas y derrames 115

- Aumento de la presión hidrostática 116
- Reducción de la presión osmótica del plasma 116
- Retención de sodio y agua 116
- Obstrucción linfática 116

Hiperemia y congestión 117

Hemostasia, trastornos

hemorrágicos y trombosis 118

Hemostasia normal 118

Plaquetas 119

Cascada de la coagulación 120

Endotelio 123

Trastornos hemorrágicos 124

Trombosis 125

Lesión endotelial 126

Alteraciones del flujo sanguíneo

normal 126

Hipercoagulabilidad 126

Evolución del trombo 129

Coagulación intravascular diseminada (CID) 130

Embolia 130

Embolia de pulmón (EP) 131

Tromboembolia sistémica 131

Embolia grasa 131

Embolia gaseosa 132

Embolia de líquido amniótico 132

Infarto 133

Shock 134

Patogenia del shock séptico 135

Fases del shock 137

La salud de las células y los tejidos depende de la circulación de la sangre, que aporta oxígeno y nutrientes y elimina los residuos generados por el metabolismo celular. En condiciones normales, a medida que la sangre pasa por los lechos capilares, las proteínas del plasma son retenidas en la vasculatura, y hay un escaso desplazamiento neto de agua y electrolitos hacia los tejidos. Este equilibrio a menudo se ve modificado por estados patológicos que alteran la función endotelial, aumentan la presión hidrostática vascular o reducen el contenido de proteínas en el plasma, todo lo cual favorece el edema, es decir, la acumulación de líquido en los tejidos por un desplazamiento neto de agua a los espacios extravasculares. Dependiendo de su magnitud y localización, el edema puede tener efectos mínimos o importantes. En las extremidades inferiores, puede solo causar una leve molestia, como la que producen los zapatos apretados tras un largo día sedentario. Sin embargo, en los pulmones, el líquido del edema puede llenar los alvéolos, causando una hipoxia potencialmente mortal.

La integridad estructural de los vasos sanguíneos se ve a menudo alterada por los traumatismos. La *hemostasia* es el proceso de coagulación de la sangre, que impide el sangrado excesivo después de la lesión de un vaso. La hemostasia inadecuada puede producir hemorragia, que, a su vez, afecta a la perfusión tisular regional y, si es masiva y rápida, es una posible causa de hipotensión, shock y muerte. Al contrario, la coagulación inapropiada (*trombosis*) o la migración de coágulos (*embolia*) pueden obstruir los vasos y provocar muerte celular isquémica (*infarto*). En realidad, la tromboembolia está en la base de las tres principales causas de morbilidad y muerte en los países de renta alta: infarto de miocardio, embolia pulmonar (EP) y accidente cerebrovascular (ictus).

En este capítulo nos centramos en los trastornos hemodinámicos (edema, derrames, congestión y shock), ofrecemos una perspectiva general de los trastornos por sangrado y coagulación anómalos (trombosis), y analizamos las distintas formas de embolia.

EDEMAS Y DERRAMES

Los trastornos que alteran la función cardiovascular, renal o hepática se caracterizan a menudo por la acumulación de líquido en los tejidos (edema) o las cavidades corporales (derrame). En condiciones normales, la tendencia de la presión hidrostática vascular a sacar el agua y las sales de los capilares al espacio intersticial está prácticamente equilibrada por la tendencia de la presión coloidosmótica del plasma a devolverlas a los vasos. Habitualmente hay un pequeño movimiento neto de líquido hacia el intersticio, pero dicho líquido drena a los vasos linfáticos y, en última instancia, vuelve al torrente sanguíneo a través del conducto torácico, manteniendo «secos» los tejidos (fig. 4.1). **El aumento de la presión hidrostática o la reducción de la presión coloidosmótica alteran este equilibrio y permiten una mayor salida de líquido de los vasos.** Si la tasa neta de movimiento de líquido supera la tasa de drenaje linfático, el líquido se acumula. En los tejidos, el resultado es el edema, y, si se trata de una superficie serosa, el líquido puede acumularse dentro de la cavidad corporal adyacente en forma de derrame.

Los líquidos de edemas y derrames pueden ser *inflamatorios* o *no inflamatorios* (tabla 4.1). El capítulo 3 describe con detalle los edemas y derrames relacionados con la inflamación. Estos *exudados*, ricos en proteínas, se acumulan debido a incrementos

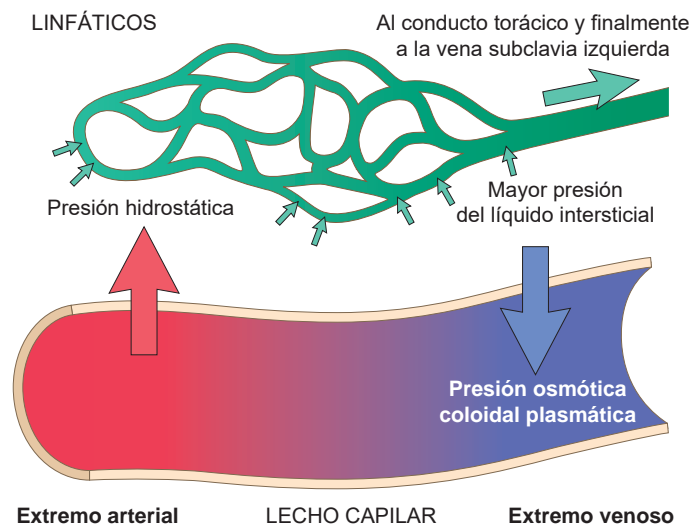


Figura 4.1 Factores que influyen en el desplazamiento del líquido a través de las paredes capilares. En condiciones normales, las fuerzas hidrostáticas y osmóticas están prácticamente equilibradas, de modo que apenas hay movimiento neto de líquido al exterior de los vasos. Muchos trastornos distintos (v. tabla 4.1) se asocian a un incremento en la presión hidrostática capilar o una disminución de la presión osmótica plasmática, que provocan la salida de líquido a los tejidos. Los vasos linfáticos retiran buena parte del exceso de líquido, pero, si la capacidad de drenaje linfático resulta sobrepasada, aparece edema tisular.

de la permeabilidad vascular causados por mediadores inflamatorios. Por el contrario, los edemas y derrames no inflamatorios son líquidos con escasas proteínas denominados *trasudados*. Son frecuentes en muchos trastornos, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática, las nefropatías y la malnutrición (fig. 4.2). A continuación, nos ocuparemos de las distintas causas de edema.

Aumento de la presión hidrostática

El aumento de la presión hidrostática es causado fundamentalmente por aquellos trastornos que alteran el retorno venoso. Si la alteración es localizada (p. ej., en la trombosis venosa profunda [TVP] de una extremidad inferior), el edema resultante quedará limitado a la parte afectada. Las enfermedades que produzcan un aumento sistémico de la presión venosa (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, v. capítulo 12), se asocian, lógicamente, a edemas más diseminados.

Reducción de la presión osmótica del plasma

En condiciones normales, la albúmina representa casi la mitad de todas las proteínas plasmáticas; por tanto, aquellas situaciones que conduzcan a una síntesis inadecuada de albúmina o a un aumento de la pérdida de albúmina circulatoria son causas frecuentes de reducción de la presión oncótica plasmática. La disminución de la síntesis de albúmina se produce principalmente en enfermedades hepáticas graves (p. ej., cirrosis terminal, v. capítulo 18) y malnutrición proteínica (v. capítulo 9). Una causa importante de pérdida de albúmina es el *síndrome nefrótico* (v. capítulo 20), en el que la albúmina pasa a la orina debido a la permeabilidad anómala de los capilares glomerulares. Independientemente de la causa, la reducción de la presión osmótica del plasma provoca en etapas sucesivas edemas, menor volumen intravascular, hipoperfusión renal e hiperaldosteronismo secundario. La retención de agua y sal que posteriormente se produce en el riñón no solo no logra corregir el menor volumen plasmático, sino que, además, exagera los edemas, porque se mantiene el problema primario (bajas concentraciones de proteínas plasmáticas).

Retención de sodio y agua

El aumento de la retención de sal, con su forzosa retención de agua asociada, causa un aumento de la presión hidrostática (por expansión del volumen de líquido intravascular) y disminución de la presión coloidosmótica vascular (por dilución). La retención de sal se produce en todas aquellas situaciones en las que se ve alterada la función renal, como trastornos renales primarios y trastornos cardiovasculares que reduzcan la perfusión renal. Una de las causas más importantes de hipoperfusión renal es la insuficiencia cardíaca congestiva, que, al igual que la hipoproteinemia, provoca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la fase inicial de la insuficiencia cardíaca, esto resulta beneficioso, ya que la retención de agua y sal, junto con otros mecanismos adaptativos, por ejemplo, aumento del tono vascular y concentraciones elevadas de hormona antidiurética, mejoran el gasto cardíaco y restablecen la perfusión renal normal. Sin embargo, a medida que empeora la insuficiencia cardíaca y disminuye el gasto cardíaco, el líquido retenido solo aumenta la presión hidrostática, provocando edemas y derrames.

Obstrucción linfática

Los traumatismos, la fibrosis, los tumores infiltrantes y algunos microorganismos infecciosos pueden afectar a los vasos linfáticos y alterar el proceso de eliminación del líquido intersticial, dando lugar a *linfoedema* en la parte afectada del

Tabla 4.1 Grupos fisiopatológicos del edema

Aumento de la presión hidrostática
Alteración del retorno venoso
Insuficiencia cardíaca congestiva
Pericarditis constrictiva
Ascitis (cirrosis hepática)
Obstrucción o compresión venosa
Trombosis
Presión externa (p. ej., masa)
Inactividad de las extremidades inferiores con posición hacia abajo prolongada
Dilatación arteriolar
Calor
Desregulación neurohumoral
Reducción de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemia)
Glomerulopatías con pérdida de proteínas (síndrome nefrótico)
Cirrosis hepática
Malnutrición
Gastroenteropatía con pérdida de proteínas
Obstrucción linfática
Inflamatoria
Neoplásica
Posquirúrgica
Posradiación
Retención de sodio
Ingesta excesiva de sal con insuficiencia renal
Aumento de la reabsorción tubular de sodio
Hipoperfusión renal
Aumento de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona
Inflamación
Inflamación aguda
Inflamación crónica
Angiogenia

Modificado de Leaf A, Cotran RS: *Renal Pathophysiology*, ed 3, New York, 1985, Oxford University Press, p 146.

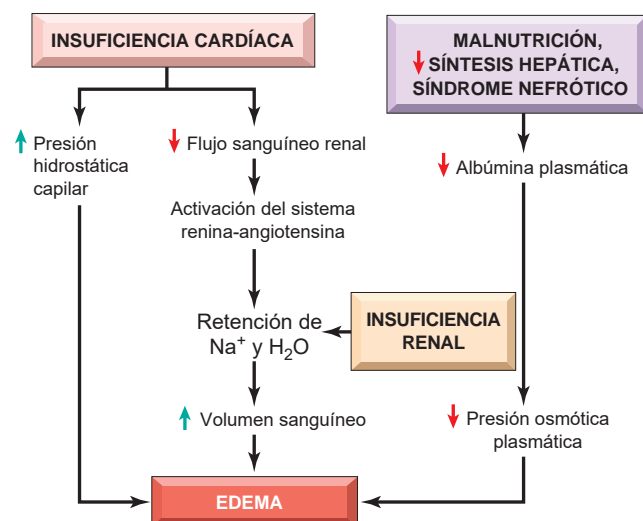


Figura 4.2 Mecanismos del edema sistémico en la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, malnutrición, insuficiencia hepática y síndrome nefrótico.

cuerpo. Un ejemplo ciertamente llamativo de ello se observa en la *filariasis* parasitaria, en la que el organismo que la causa induce fibrosis obstructiva de los vasos y ganglios linfáticos. Ello da lugar en ocasiones a un edema de los genitales externos y extremidades inferiores, tan masivo que a la patología se le ha dado el nombre de *elefantiasis*. Un edema importante de la extremidad superior también puede complicar la extirpación quirúrgica o la radiación de la mama y los ganglios linfáticos axilares asociados en pacientes con cáncer de mama.

MORFOLOGÍA

El edema es fácil de reconocer a simple vista; microscópicamente se observa como una aclaración con separación de la matriz extracelular (MEC) y una leve tumefacción celular. El edema aparece con más frecuencia en tejidos subcutáneos, pulmones y encéfalo. El **edema subcutáneo** puede ser difuso o más localizado en regiones con presiones hidrostáticas elevadas. Su distribución se ve influida a menudo por la fuerza de la gravedad (p. ej., aparece en las piernas al estar de pie y el sacro al tumbarse), característica denominada **edema ortostático**. La presión del dedo sobre un tejido subcutáneo muy edematoso desplaza el líquido intersticial y deja una cavidad, signo denominado **edema con fovea**.

El edema secundario a **disfunción renal** suele aparecer inicialmente en partes del organismo que contienen tejido conjuntivo laxo, por ejemplo, los párpados; el **edema periorbitario** es, por tanto, un hallazgo característico en la nefropatía grave. En el **edema de pulmón**, los pulmones suelen tener 2 o 3 veces su peso normal y, al corte, aparece un líquido espumoso y sanguinolento, mezcla de aire, edema y eritrocitos extravasados. El **edema cerebral** puede ser localizado o generalizado según las características y extensión del proceso patológico o lesión. El encéfalo tumefacto muestra un estrechamiento de los surcos y distensión de las circunvoluciones, que resultan comprimidas contra el cráneo rígido (v. capítulo 28). Los derrames que afectan a las cavidades pleural (**hidrotórax**), pericárdica (**hidropericardio**) o peritoneal (**hidroperitoneo** o **ascitis**) son frecuentes en un grupo muy amplio de cuadros clínicos. Los derrames trasudados son normalmente pobres en proteínas, transparentes y de color pajizo; una excepción son los derrames peritoneales causados por bloqueo linfático (derrame quiloso), que pueden ser lechosos debido a la presencia de lípidos absorbidos del intestino. Por el contrario, los exudados son ricos en proteínas y a menudo turbios por la presencia de leucocitos.

Características clínicas

Las consecuencias de los edemas pueden ser simples molestias o derivar en cuadros muy graves, que provocan la muerte con rapidez. El edema subcutáneo es importante, fundamentalmente porque apunta a posibles enfermedades cardíacas o renales subyacentes; no obstante, si es intenso, también puede alterar la cicatrización de las heridas y la erradicación de infecciones. El edema de pulmón es un problema clínico frecuente, observado más a menudo en casos de insuficiencia del ventrículo izquierdo; también aparece en la insuficiencia renal, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 15) y las inflamaciones o infecciones pulmonares. El edema en el intersticio pulmonar y los espacios alveolares dificulta el intercambio gaseoso (produciendo hipoxemia) y crea un medio favorable para la infección bacteriana. El edema pulmonar a menudo se agrava por los derrames pleurales, que pueden afectar aún más al intercambio gaseoso, al comprimir el parénquima pulmonar subyacente. Los derrames peritoneales (ascitis) se deben con más frecuencia a hipertensión portal y son susceptibles de colonización bacteriana, produciéndose infecciones graves y a veces mortales. El edema cerebral puede provocar la muerte; si es intenso, el encéfalo se hernia (protruye) a través del agujero occipital o la irrigación del tronco del encéfalo resulta comprimida. Ambas situaciones pueden dañar los centros bulbares y causar el fallecimiento (v. capítulo 28).

CONCEPTOS CLAVE

EDEMA

El edema es el resultado del desplazamiento de líquido de los vasos al espacio intersticial; el líquido puede contener muy pocas proteínas (trasudado) o muchas (exudado).

El edema es causado por:

- Aumento de la presión hidrostática (p. ej., insuficiencia cardíaca).
- Reducción de la presión coloidosmótica debida a la disminución de albúmina plasmática, secundaria a una disminución de la síntesis (p. ej., enfermedad hepática, malnutrición proteínica) o a un aumento de las pérdidas (p. ej., síndrome nefrótico).
- Aumento de la permeabilidad vascular (p. ej., inflamación).
- Obstrucción linfática (p. ej., infección o neoplasia).
- Retención de sodio y agua (p. ej., insuficiencia renal).

HIPEREMIA Y CONGESTIÓN

Tanto la hiperemia como la congestión se producen por el aumento de volumen sanguíneo dentro de los tejidos, pero su mecanismo subyacente es distinto, al igual que sus consecuencias. La hiperemia es un proceso activo en el que la dilatación arteriolar (p. ej., en zonas de inflamación o en el músculo esquelético durante el ejercicio) provoca aumento del flujo sanguíneo. Los tejidos afectados se tornan rojos (*eritema*) por el mayor aporte de sangre oxigenada. La congestión es un proceso pasivo secundario a un menor flujo de salida venoso de sangre de un tejido. Puede ser sistémica, como en la insuficiencia cardíaca, o localizada, por ejemplo, en una obstrucción venosa aislada. Los tejidos congestionados presentan un color azulado-rojizo (*cianosis*) debido a la acumulación de hemoglobina desoxigenada en el área afectada. En la *congestión pasiva crónica* de larga evolución, la hipoxia crónica asociada puede provocar lesión tisular isquémica y cicatrices. En los tejidos crónicamente congestionados, la rotura de capilares también

produce pequeños focos hemorrágicos; el catabolismo consiguiente de los eritrocitos extravasados deja cúmulos residuales y reveladores de macrófagos cargados de hemosiderina. Como consecuencia del aumento de la presión hidrostática, la congestión suele seguirse de edema.

MORFOLOGÍA

Los tejidos congestionados adoptan un color azul rojizo oscuro (cianosis) debido a la estasis de eritrocitos y presencia de hemoglobina desoxigenada. Microscópicamente, la **congestión pulmonar aguda** se caracteriza por capilares alveolares dilatados, edema septal alveolar y hemorragias intraalveolares focales. En la **congestión pulmonar crónica**, causada a menudo por insuficiencia cardíaca congestiva, las paredes están engrosadas y fibróticas, y los alvéolos suelen contener numerosos macrófagos cargados de hemosiderina (**células de la insuficiencia cardíaca**) derivados de eritrocitos fagocitados. En la **congestión hepática aguda**, la vena central y los sinusoides están distendidos. Como el área centrolobulillar se encuentra en el extremo distal de la irrigación sanguínea hepática, los hepatocitos centrolobulillares pueden sufrir necrosis isquémica, mientras que los periportales, mejor oxigenados gracias a su proximidad a las arteriolas hepáticas, solo desarrollarían degeneración grasa. En la **congestión hepática pasiva crónica**, las regiones centrolobulillares tienen un color marrón rojizo y están ligeramente hundidas (por muerte celular) y destacan en relación con las zonas circundantes de hígado marrón no congestionado (**hígado en nuez moscada**) (fig. 4.3A). Microscópicamente, hay hemorragia centrolobulillar, macrófagos cargados de hemosiderina, y pérdida y necrosis de hepatocitos en grado variable (fig. 4.3B).

HEMOSTASIA, TRASTORNOS HEMORRÁGICOS Y TROMBOSIS

La hemostasia se define simplemente como el proceso por el cual se forman coágulos sanguíneos en las zonas de lesión vascular. Resulta esencial para la vida y se altera en grado variable en un conjunto amplio de trastornos, que pueden dividirse en dos grupos. En los trastornos hemorrágicos, caracterizados por un sangrado excesivo, los mecanismos hemostáticos están amortiguados o bien son insuficientes para prevenir pérdidas de sangre. Por el contrario, en los trastornos trombóticos, se forman

coágulos sanguíneos (a menudo llamados trombos) en vasos sanguíneos indemnes o dentro de las cavidades cardíacas. Como se describe en los capítulos 11 y 12, la trombosis es importante en las formas más frecuentes y clínicamente relevantes de enfermedad cardiovascular.

Aunque resulte útil, hay que tener en cuenta que esta división entre trastornos hemorrágicos y trombóticos no siempre se cumple, ya que la activación generalizada de la coagulación a veces produce, paradójicamente, hemorragias debido al consumo de factores de la coagulación, como en la *coagulación intravascular diseminada* (CID). Con el fin de aportar las bases necesarias para comprender los trastornos hemorrágicos y de la coagulación, esta sección comienza por la hemostasia normal, centrándose en la contribución de plaquetas, factores de la coagulación y endotelio.

Hemostasia normal

La hemostasia es un proceso minuciosamente orquestado en el que participan las plaquetas, los factores de la coagulación y el endotelio, que tiene lugar en la zona de lesión vascular y culmina con la formación de un coágulo, que sirve para prevenir o limitar el alcance de la hemorragia. La figura 4.4 muestra la secuencia global de procesos que conducen a la hemostasia en una zona de lesión vascular.

- **Vasoconstricción arteriolar:** se produce inmediatamente y reduce mucho el flujo sanguíneo del área afectada (v. fig. 4.4A). Está mediada por mecanismos neurógenos reflejos y puede resultar potenciada por la secreción local de factores como la *endotelina*, potente vasoconstrictor derivado del endotelio. No obstante, este efecto es transitorio y la hemorragia se reanuda de no ser por la activación de plaquetas y factores de la coagulación.

Hemostasia primaria: formación del tapón plaquetario. La rotura del endotelio expone factor de von Willebrand (vWF) y colágeno subendoteliales, que promueven la adhesión y activación de las plaquetas. La activación plaquetaria determina un cambio espectacular de su forma (de pequeños discos redondeados a láminas aplanadas con espículas que aumentan notablemente la superficie) y la liberación de gránulos secretorios. A los pocos minutos, los productos secretados reclutan más plaquetas, que pasan por la agregación para formar el tapón hemostático primario (v. fig. 4.4B).

- **Hemostasia secundaria: depósito de fibrina.** La lesión vascular expone el *factor tisular* en la zona de lesión. Este es una glucoproteína procoagulante unida a la membrana que expresan

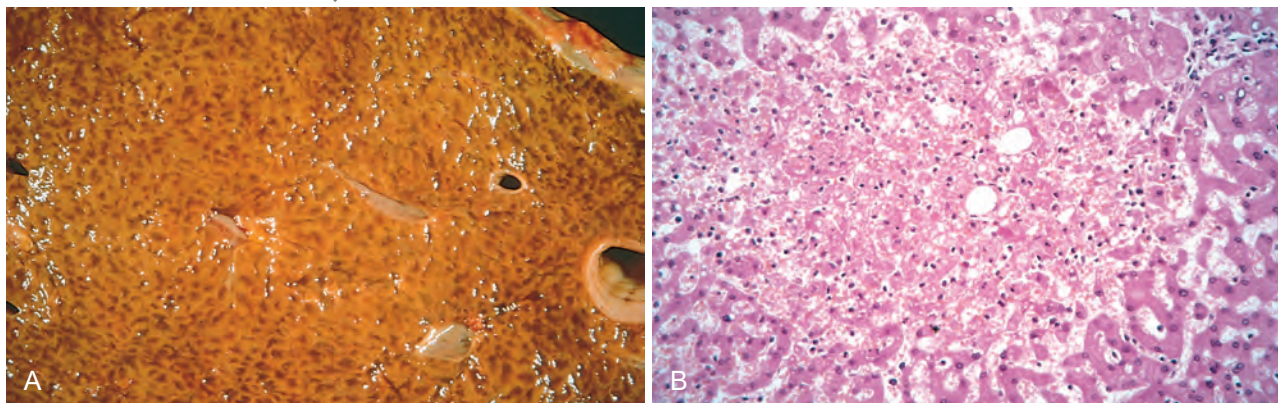


Figura 4.3 Hígado con congestión pasiva crónica y necrosis hemorrágica. A. Las áreas centrales están enrojecidas y ligeramente hundidas, comparadas con el parénquima marrón viable circundante, formando un patrón de «hígado en nuez moscada» (llamado así porque recuerda a la superficie cortada de una nuez moscada). B. Necrosis centrolobulillar con hepatocitos en degeneración y hemorragia. (Por cortesía del Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, Fla.)

Figura 4.4 Hemostasia normal. **A.** Tras una lesión vascular, los factores neurohumorales inducen vasoconstricción transitoria. **B.** Las plaquetas se unen a través de receptores de la glucoproteína Ib (*GpIb*) al factor de von Willebrand (*vWF*) sobre la matriz extracelular (*MEC*) expuesta y se activan, cambiando su forma y liberando gránulos. El difosfato de adenosina (*ADP*) y el tromboxano A_2 (*TxA_2*) liberados inducen más agregación plaquetaria a través de la unión del receptor plaquetario de *GpIIb-IIIa* al fibrinógeno, y forman el tapón hemostático primario. **C.** La activación local de la cascada de la coagulación (en la que participan el factor tisular y los fosfolípidos plaquetarios) condiciona la polimerización de la fibrina, «cementando» las plaquetas a un tapón hemostático secundario definitivo. **D.** Los mecanismos contrarreguladores, mediados por el activador del plasminógeno tisular (*t-PA*, producto de la fibrinólisis) y la trombomodulina, limitan el proceso hemostático a la zona de lesión.

normalmente las células subendoteliales de la pared vascular, como células de músculo liso y fibroblastos. El factor tisular se une al factor VII y lo activa (v. más adelante), desencadenando una cascada de reacciones que culminan en la generación de *trombina*. La trombina escinde el fibrinógeno circulante para generar *fibrina* insoluble, creando una malla de fibrina, y es asimismo un potente activador de las plaquetas, aumentando así la agregación plaquetaria en la zona de lesión. Esta secuencia, conocida como *hemostasia secundaria*, consolida el tapón plaquetario inicial (v. fig. 4.4C).

- **Estabilización y reabsorción del coágulo.** La fibrina polimerizada y los agregados plaquetarios se contraen para formar un tapón permanente sólido que impide la hemorragia. En esta fase se ponen en marcha mecanismos contrarreguladores (p. ej., activador del plasminógeno tisular [*t-PA*] producido por las células endoteliales) que limitan la coagulación a la zona de lesión (v. fig. 4.4D), y en último término provocan la reabsorción del coágulo y la reparación del tejido.

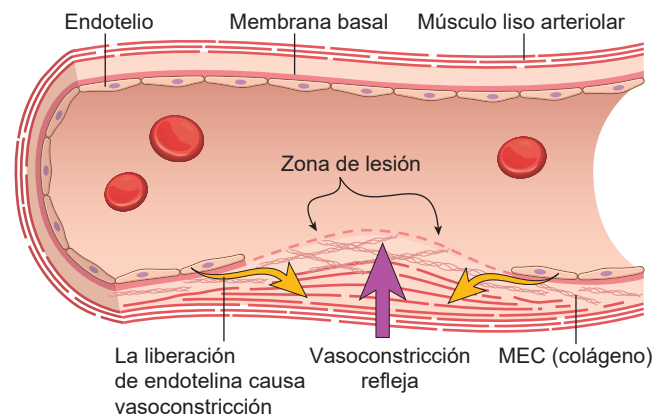
Conviene destacar que las células endoteliales son reguladores centrales de la hemostasia. El equilibrio entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas del endotelio determina si se produce formación, propagación o disolución de un trombo. Las células endoteliales normales expresan diversos factores *anticoagulantes*, que inhiben la agregación plaquetaria y la coagulación, y promueven la fibrinólisis. Sin embargo, tras su lesión o activación, este equilibrio cambia y las células endoteliales adquieren numerosas propiedades *procoagulantes* (activación de plaquetas y factores de coagulación, v. anteriormente; v. también fig. 4.10). Además de por los traumatismos, el endotelio puede ser activado por patógenos microbianos, fuerzas hemodinámicas y mediadores proinflamatorios.

A continuación, se analizan con más detalle las funciones de las plaquetas, los factores de coagulación y el endotelio en la hemostasia, siguiendo el esquema de la figura 4.4.

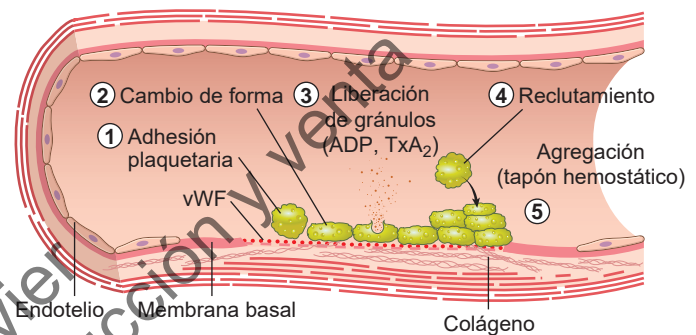
Plaquetas

Las plaquetas son esenciales en la hemostasia porque forman el tapón primario que sella inicialmente el defecto vascular y proporcionan una superficie que une y concentra los factores de la coagulación activados. Las plaquetas son fragmentos de células sin núcleo en forma de disco que se desprenden de los megacariocitos de la médula ósea y alcanzan el torrente sanguíneo. Su función depende de varios receptores de glucoproteínas, un citoesqueleto contráctil y dos tipos de gránulos citoplásmicos. Los gránulos α tienen en su membrana la molécula de adhesión selectina P (v. capítulo 3) y contienen proteínas implicadas en la coagulación, como fibrinógeno, factor V y

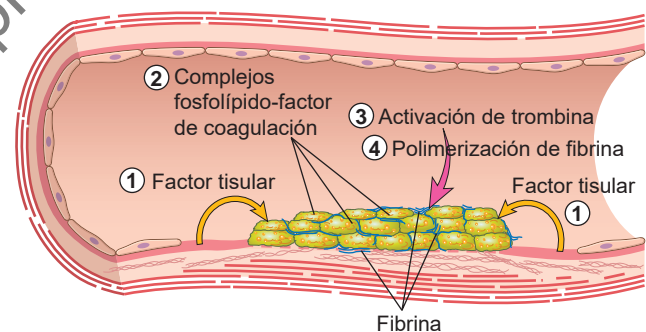
A. VASOCONSTRICCIÓN



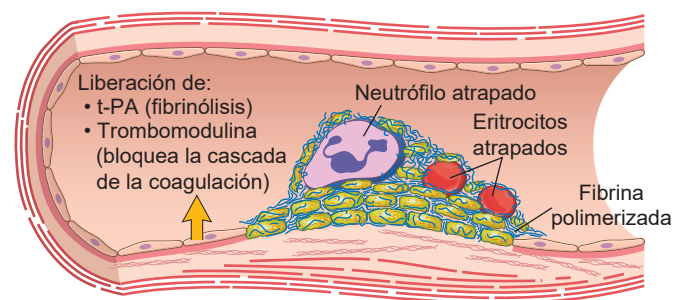
B. HEMOSTASIA PRIMARIA



C. HEMOSTASIA SECUNDARIA



D. TROMBO Y PROCESOS ANTITROMBÓTICOS



vWF, así como factores proteínicos que tal vez participen en la cicatrización de heridas, por ejemplo fibronectina, factor plaquetario 4 (PF4, quimiocina que se une a heparina), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante β . Los *gránulos densos* (o δ) contienen difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina, calcio ionizado, serotonina y adrenalina.

Tras una lesión vascular traumática, las plaquetas entran en contacto con componentes del tejido conjuntivo subendotelial, como vWF y colágeno. Al contactar con estas proteínas, las plaquetas pasan por una secuencia de reacciones que culminan en la formación del tapón plaquetario (v. fig. 4.4B).

- La *adhesión plaquetaria* es mediada en buena medida por la glucoproteína del receptor de superficie de las plaquetas Ib (GpIb) y el vWF en la matriz subendotelial (fig. 4.5). Las plaquetas también se adhieren al colágeno expuesto por medio del receptor plaquetario para el colágeno Gp1a/IIa. Hay que destacar que las carencias genéticas de vWF (enfermedad de von Willebrand; v. capítulo 14) o GpIb (síndrome de Bernard-Soulier) ocasionan trastornos hemorrágicos, muestra de la importancia de estos factores.
- *Cambio rápido de la forma plaquetaria*: tras la adhesión, pasan de discos lisos a «erizos de mar» espiculares con un incremento notable de la superficie. Este cambio se acompaña de alteraciones conformacionales en la superficie celular en la glucoproteína IIb/IIIa que aumentan su afinidad por el fibrinógeno y de la translocación de *fosfolípidos con carga negativa* (especialmente fosfatidilserina) a la superficie plaquetaria. Estos fosfolípidos se unen al calcio y funcionan como zonas de inicio para el ensamblaje de complejos de factores de la coagulación.
- *Secreción (reacción de liberación) del contenido de los gránulos*: producida a la vez que los cambios en la forma; estos dos procesos suelen englobarse bajo el nombre de *activación plaquetaria*. La activación plaquetaria está desencadenada por distintos factores, como trombina (factor de la coagulación) y ADP. La trombina activa las plaquetas a través de

un receptor especial acoplado a proteínas G denominado *receptor activado por proteasa 1* (PAR-1), que se activa mediante una escisión proteolítica realizada por la trombina. El ADP es un componente de los gránulos densos; así pues, la activación plaquetaria y la liberación de ADP generan nuevos ciclos de activación plaquetaria, fenómeno denominado *reclutamiento*. El ADP actúa uniéndose a dos receptores acoplados a la proteína G, P2Y₁ y P2Y₁₂. Las plaquetas activadas también producen la prostaglandina *tromboxano A₂* (TxA₂), potente inductor de la agregación plaquetaria. El conocimiento de las vías bioquímicas implicadas en la activación de las plaquetas ha permitido el desarrollo de fármacos con propiedades antiagregantes. El ácido acetilsalicílico, el más antiguo de ellos, inhibe la agregación de plaquetas y produce un leve efecto hemorrágico, inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima plaquetaria necesaria para la síntesis de TxA₂. Más recientemente se han desarrollado fármacos que inhiben la función plaquetaria por antagonismo de PAR-1 o P2Y₁₂. Todos estos fármacos antiagregantes se utilizan en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria.

- *Agregación plaquetaria*: sigue a la activación. El cambio de forma de la glucoproteína IIb/IIIa observado durante la activación plaquetaria permite la unión del fibrinógeno, un gran polipéptido plasmático bivalente que forma puentes entre plaquetas adyacentes, causando su agregación. Como cabría esperar, el déficit hereditario de GpIIb-IIIa provoca un trastorno hemorrágico llamado *tromboastenia de Glanzmann*. La oleada inicial de la agregación es reversible, pero la activación concomitante de la trombina estabiliza el tapón plaquetario al aumentar la activación y la agregación, y promover la contracción plaquetaria irreversible. La contracción de las plaquetas depende de su citoesqueleto y consolida las plaquetas agregadas. Al mismo tiempo, la trombina convierte, además, el fibrinógeno en *fibrina* insoluble, cementando las plaquetas en su lugar y creando el *tapón hemostático secundario* definitivo. En los tapones hemostáticos también se encuentran eritrocitos y leucocitos atrapados, en parte debido a la adherencia de los leucocitos a la selectina P expresada en las plaquetas activadas.

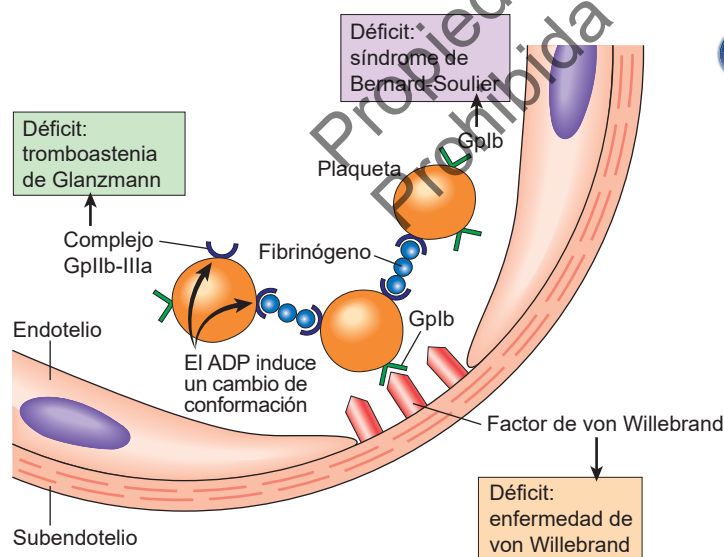


Figura 4.5 Adhesión y agregación plaquetaria. El factor de von Willebrand sirve de puente entre el colágeno subendotelial y el receptor de glucoproteína Ib (GpIb) plaquetario. La agregación se consigue mediante la unión del fibrinógeno a receptores de GpIIb-IIIa en distintas plaquetas. Las carencias congénitas de los distintos receptores o moléculas puente provocan las enfermedades indicadas en los recuadros coloreados. ADP, difosfato de adenosina.

CONCEPTOS CLAVE

ADHESIÓN, ACTIVACIÓN Y AGREGACIÓN DE PLAQUETAS

- La lesión endotelial expone la MEC de la membrana basal subyacente. Las plaquetas se adhieren a la MEC, principalmente mediante unión de los receptores GpIb al vWF.
- La adhesión produce activación de las plaquetas, episodio asociado a la secreción del contenido de los gránulos plaquetarios, incluyendo calcio (cofactor de varias proteínas de la coagulación) y ADP (mediador de la sucesiva activación plaquetaria), drásticos cambios de la forma y la composición de la membrana y activación de los receptores GpIIb/IIIa.
- Los receptores GpIIb/IIIa en las plaquetas activadas forman enlaces cruzados con el fibrinógeno e inducen la agregación plaquetaria.
- La activación concomitante de la trombina promueve el depósito de fibrina, lo que fija el tapón plaquetario en su lugar.

Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación consiste en una serie de reacciones enzimáticas amplificadoras que conduce a la formación de un coágulo de fibrina insoluble. Como describimos más adelante, la dependencia de varios factores para formar el coágulo es distinta en los tubos de ensayo del laboratorio y los

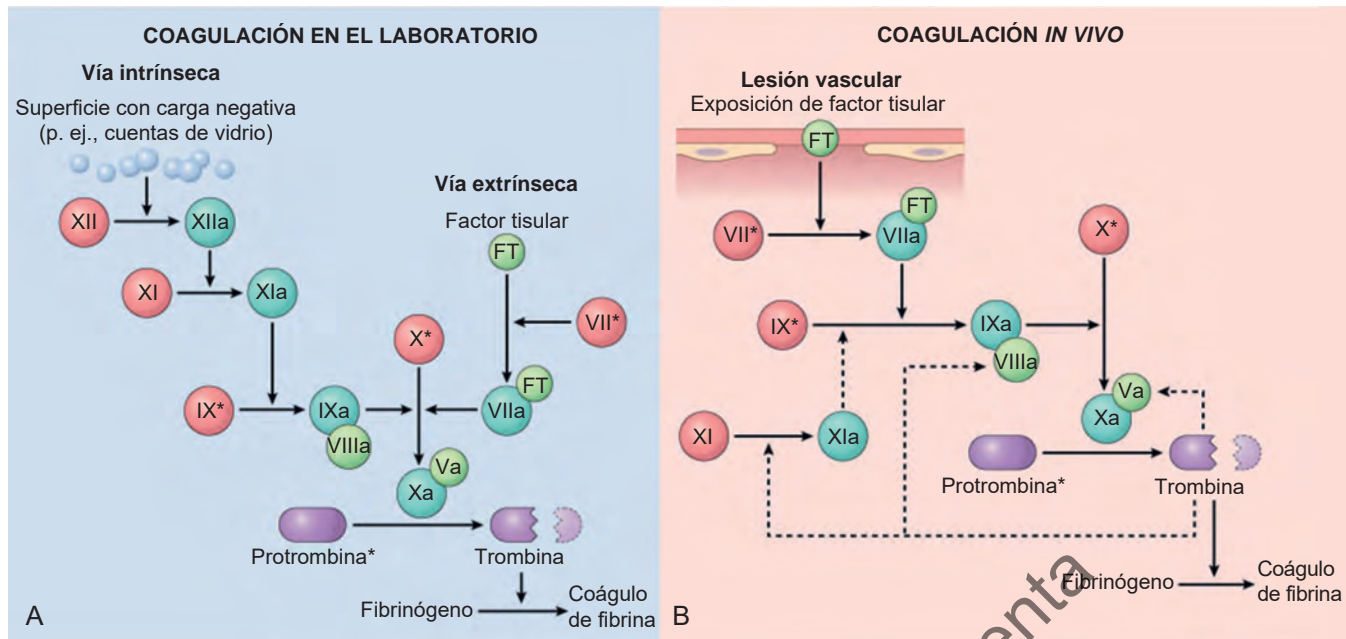


Figura 4.6 Cascada de la coagulación en el laboratorio y en el organismo vivo. **A.** En el laboratorio, la coagulación se inicia añadiendo fosfolípidos, calcio y una sustancia con carga negativa, como cuentas de vidrio (vía intrínseca), o bien una fuente de factor tisular (vía extrínseca). **B.** En el organismo vivo, el factor tisular es el desencadenante principal de la coagulación, que se amplifica mediante bucles de retroalimentación en los que participa la trombina (líneas discontinuas). Los polipéptidos rojos son factores inactivos, los de color verde azulado son factores activos y los de color verde claro corresponden a cofactores (aceleradores de las reacciones). Los factores señalados con un asterisco (*) son dependientes de la vitamina K, al igual que las proteínas C y S (que no aparecen en la ilustración). La warfarina actúa como anticoagulante, inhibiendo la carboxilación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Esta vitamina es un cofactor esencial para la síntesis de todos estos factores de coagulación dependientes de la vitamina K.

vasos sanguíneos *in vivo* (fig. 4.6). No obstante, la coagulación se rige por los mismos principios generales, *in vivo* e *in vitro*, como sigue.

La cascada de reacciones de la vía puede asemejarse a un «baile» en el que los factores de la coagulación pasan de una pareja a la siguiente (fig. 4.7). En cada reacción participan una

enzima (factor de la coagulación activado), un sustrato (proenzima inactiva de un factor de la coagulación) y un cofactor (acelerador de la reacción). Estos componentes se juntan en la superficie de fosfolípidos con carga negativa, aportados por las plaquetas activadas. El montaje de los complejos de reacción también depende del calcio, que se une a residuos de ácido

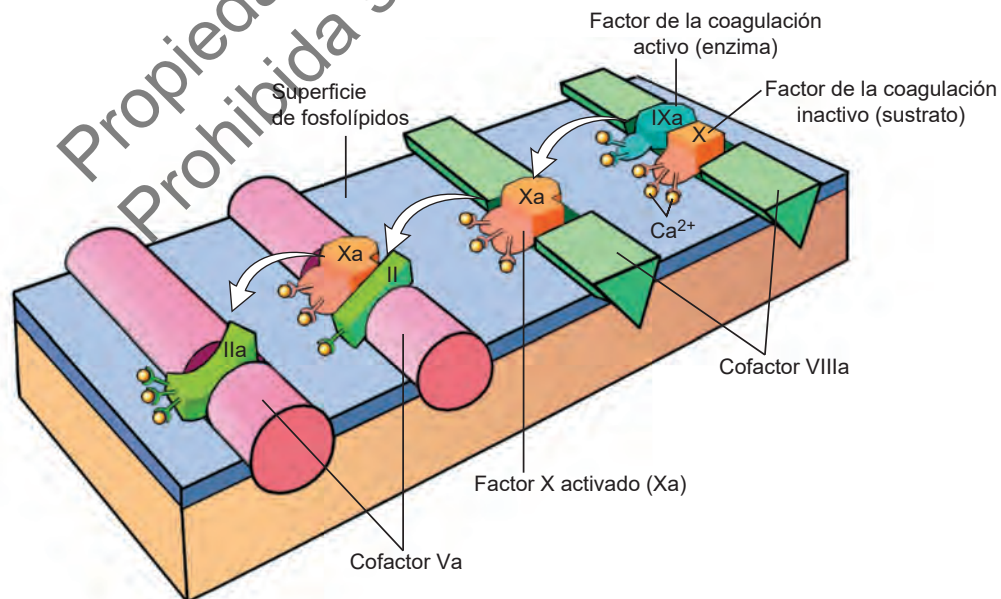


Figura 4.7 Representación esquemática de la conversión del factor X en Xa, que, a su vez, convierte el factor II (protrombina) en factor IIa (trombina; v. fig. 4.6B). El complejo de reacción inicial consiste en enzima proteolítica (factor IXa), sustrato (factor X) y acelerador de la reacción (factor VIIIa), todos ellos ensamblados sobre la superficie de fosfolípidos de una plaqueta. Los iones de calcio mantienen unidos los componentes y son esenciales para la reacción. El factor Xa activado se convierte en la proteasa del segundo complejo adyacente en la cascada de la coagulación, convirtiendo el sustrato protrombina (II) en trombina (IIa), con el factor Va como acelerador de la reacción.

glutámico γ -carboxilado presentes en los factores II, VII, IX y X. Las reacciones enzimáticas que producen ácido glutámico γ -carboxilado utilizan vitamina K como cofactor, y están antagonizadas por fármacos como la warfarina, utilizada como un anticoagulante.

De acuerdo con los análisis realizados en los laboratorios clínicos, la cascada de la coagulación se puede dividir en vía *intrínseca* y *extrínseca* (v. fig. 4.6A).

- **Tiempo de protrombina (TP):** evalúa la función de las proteínas de la vía extrínseca (factores VII, X, V, II [protrombina] y fibrinógeno). Se añaden factor tisular, fosfolípidos y calcio al plasma, y se registra el tiempo necesario para que se forme un coágulo de fibrina.
- **Tiempo de tromboplastina parcial (TTP):** valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno). En esta prueba, la coagulación del plasma se inicia añadiendo partículas con carga negativa (p. ej., vidrio esmerilado) que activan el factor XII (factor de Hageman) junto con fosfolípidos y calcio, y se mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo de fibrina.

Aunque las mediciones de TP y TTP resultan muy útiles para evaluar la función de los factores de la coagulación en los pacientes, no logran recapitular los procesos que conducen a la coagulación *in vivo*. Este punto se pone especialmente de relieve al considerar los efectos clínicos de las carencias de varios factores de la coagulación. Los déficits de factores V, VII, VIII, IX y X se asocian a trastornos hemorrágicos moderados o graves, y la carencia de protrombina es probablemente incompatible con la vida. Por el contrario, el déficit de factor XI solo se asocia a hemorragias leves, y las personas con carencia del factor XII no presentan hemorragias, sino que, en realidad, son susceptibles a las trombosis. En cambio, existen evidencias obtenidas de modelos experimentales que indican que, en determinadas circunstancias, el factor XII contribuye a la trombosis. Estos hallazgos paradójicos pueden deberse a la implicación del factor XII en varias vías, como la vía de la bradicinina proinflamatoria y la fibrinólisis (v. más adelante).

De acuerdo con los efectos de distintas carencias de factores en las personas, se cree que, *in vivo*, el complejo factor VIIa/factor tisular es el activador más importante del factor IX, y que el complejo factor IXa/factor VIIIa es el activador más importante del factor X (v. fig. 4.6B). La ligera tendencia hemorrágica observada en pacientes con déficit de factor XI probablemente se explique por la capacidad de la trombina de activar el factor XI (así como los factores V y VIII), mecanismo de retroalimentación que amplifica la cascada de la coagulación.

De los factores de la coagulación, la trombina es el más importante, porque sus distintas actividades enzimáticas controlan diversos aspectos de la hemostasia y constituyen el nexo entre coagulación e inflamación y reparación. Las actividades más importantes de la fibrina son las siguientes:

- **Conversión del fibrinógeno en fibrina entrecruzada.** La trombina convierte directamente el fibrinógeno soluble en monómeros de fibrina que se polimerizan hasta formar fibrillas insolubles, y también amplifica el proceso de la coagulación, no solo activando el factor XI, sino también dos cofactores esenciales, los factores V y VIII. Además, estabiliza el tapón hemostático secundario mediante la activación del factor XIII, que forma puentes cruzados covalentes en la fibrina.
- **Activación plaquetaria.** La trombina es un potente inductor de la activación y agregación plaquetarias gracias a su capacidad de activar los PAR-1, ligando así la función de las plaquetas a la coagulación.
- **Efectos proinflamatorios.** Los PAR también se expresan en células inflamatorias, endotelio y otros tipos de células (fig. 4.8),

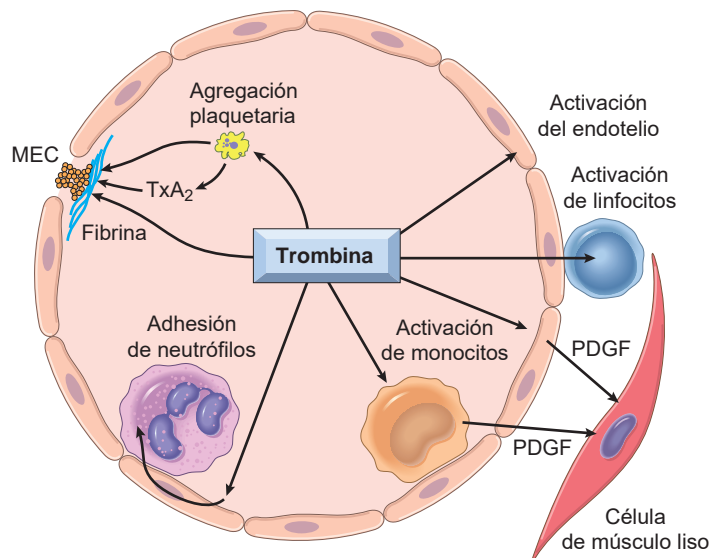


Figura 4.8 Trombina en la hemostasia y activación celular. La trombina es esencial para la generación de fibrina entrecruzada (al escindir el fibrinógeno en fibrina y activar el factor XIII), así como la activación de otros factores de la coagulación (v. fig. 4.6B). A través de los receptores activados por proteasa (PAR; v. texto), la trombina también modula varias actividades celulares. Induce directamente la agregación plaquetaria y la producción de TxA_2 , y activa las células endoteliales, que responden expresando moléculas de adhesión y citocinas (p. ej., PDGF). La trombina también activa directamente los leucocitos. MEC, matriz extracelular; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas. La figura 4.10 ilustra más actividades anticoagulantes mediadas por la trombina. (Por cortesía de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco; modificado con autorización.)

y se cree que la activación de estos receptores por parte de la trombina media efectos proinflamatorios que contribuyen a la reparación tisular y la angiogenia.

- **Efectos anticoagulantes.** Hay que destacar que, gracias a los mecanismos descritos a continuación, la trombina pasa de ser procoagulante a anticoagulante al contactar con un endotelio normal. Esta inversión de su función impide que los coágulos se extiendan más allá de la zona de lesión vascular.

Factores que limitan la coagulación

Una vez puesta en marcha, la coagulación debe restringirse a la zona de lesión vascular para impedir consecuencias perjudiciales. Un factor limitante es la simple dilución; la sangre que fluye por la zona de lesión aleja los factores de la coagulación activados, que son rápidamente eliminados por el hígado. El segundo es la necesidad de fosfolípidos con carga negativa, que, como mencionamos, son aportados fundamentalmente por plaquetas activadas mediante el contacto con la matriz subendotelial en las zonas de lesión vascular. No obstante, los mecanismos contrarreguladores más importantes son factores expresados por el endotelio indemne adyacente a la zona de lesión (descritos más adelante).

La activación de la cascada de la coagulación también desencadena una cascada fibrinolítica que limita el tamaño del coágulo y contribuye a su posterior disolución (fig. 4.9). La fibrinólisis se realiza fundamentalmente mediante la actividad enzimática de la *plasmina*, que degrada la fibrina e interfiere en su polimerización. Una concentración elevada de productos de degradación del fibrinógeno (a menudo denominados productos de degradación de la fibrina), especialmente dímeros D derivados de la fibrina, es un marcador clínico útil de varios

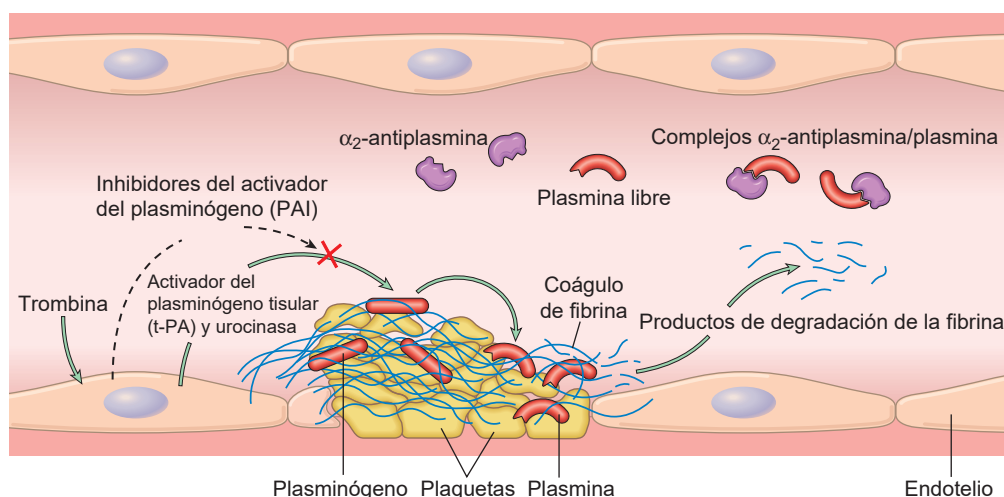


Figura 4.9 Sistema fibrinolítico, con varios activadores e inhibidores del plasminógeno (v. texto).

estados trombóticos (descritos más adelante). La plasmina se genera por el catabolismo enzimático de su precursor inactivo circulante, el *plasminógeno*, en una vía dependiente del factor XII (lo que posiblemente explica la asociación entre déficit de factor XII y trombosis), o bien por activadores del plasminógeno. El activador del plasminógeno más importante es el t-PA; se sintetiza fundamentalmente en el endotelio y alcanza su máxima actividad cuando se une a la fibrina. Esta característica convierte el t-PA en un compuesto terapéutico muy útil, porque su actividad fibrinolítica se limita en gran medida a las zonas de trombosis recientes. Una vez activada, la plasmina es, a su vez, controlada estrechamente por factores contrarreguladores, como el inhibidor de la α_2 -plasmina, proteína plasmática que se une a la plasmina libre y la inhibe rápidamente.

CONCEPTOS CLAVE

FACTORES DE COAGULACIÓN

- La coagulación se produce por la conversión enzimática secuencial de una cascada de proteínas circulantes y sintetizadas localmente.
- El factor tisular elaborado en sitios de lesión es el principal iniciador de la cascada de coagulación *in vivo*.
- En la etapa final de la coagulación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina insoluble, que contribuye al tapón hemostático definitivo.
- Normalmente, la coagulación se limita a las zonas de lesión vascular por:
 - Limitación de la activación enzimática a las superficies de los fosfolípidos proporcionados por las plaquetas y el endotelio activados.
 - Inhibidores circulantes de los factores de coagulación, como la antitrombina III, cuya actividad es aumentada por moléculas similares a la heparina expresadas en las células endoteliales.
 - Expresión en células endoteliales normales de trombomodulina, que se une a la trombina y la convierte en anticoagulante.
 - Activación de vías fibrinolíticas (p. ej., por asociación del t-PA con la fibrina).

Endotelio

El balance entre las actividades anticoagulantes y procoagulantes del endotelio determina con frecuencia si se produce formación, propagación o disolución del coágulo (fig. 4.10).

Las células endoteliales normales expresan múltiples factores que inhiben las actividades procoagulantes de plaquetas y factores de la coagulación, y potencian la fibrinólisis. Estos factores actúan conjuntamente para prevenir la trombosis y limitar la coagulación a las zonas de lesión vascular. No obstante, si resulta dañado o expuesto a factores proinflamatorios, las células endoteliales pierden muchas de sus propiedades antitrombóticas. En esta sección completaremos la descripción de la hemostasia centrándonos en las actividades antitrombóticas del endotelio normal; volveremos después al «lado oscuro» de las células endoteliales al ocuparnos de la trombosis.

Las propiedades antitrombóticas del epitelio pueden dividirse en actividades dirigidas a las plaquetas, los factores de la coagulación y la fibrinólisis.

- **Efectos inhibidores de las plaquetas.** Un efecto obvio del endotelio indemne es servir de barrera que impide el contacto de las plaquetas con el colágeno y vWF subendoteliales. Sin embargo, el endotelio normal también libera varios factores que inhiben la activación y agregación plaquetarias. Los más importantes son *prostaciclina* (PGI_2), *óxido nítrico* (NO) y *adenosina difosfato*; esta última degrada el ADP, ya descrito como potente activador de la agregación plaquetaria. El principal regulador de la producción de NO y PGI_2 parece ser el flujo, aunque no se conoce con precisión cómo lo ajusta, pero los cambios en la forma celular y el citoesqueleto se correlacionan bien. La PGI_2 es producida por la COX-1, que es expresada constitutivamente por endotelio «sano» en condiciones de flujo normales. El NO es el producto de la *óxido nítrico sintasa endotelial* (eNOS).
- **Efectos anticoagulantes.** El endotelio normal actúa como barrera entre los factores de la coagulación y el factor tisular de la pared de los vasos, y expresa múltiples factores que se oponen activamente a la coagulación; los más destacados son trombomodulina, receptor de proteína C endotelial, moléculas similares a heparina y el inhibidor de la vía del factor tisular. La trombomodulina y el receptor de proteína C endotelial se unen a la trombina y proteína C, respectivamente, en un complejo sobre la superficie celular del endotelio. Cuando está unida en este complejo, la trombina pierde toda su capacidad de activar factores de coagulación y plaquetas, y, en su lugar, escinde y activa la proteína C, una proteasa dependiente de vitamina K que requiere un cofactor, la proteína S. El complejo proteína C activada/proteína S es un potente inhibidor de los cofactores de la coagulación Va y VIIIa. Las moléculas similares a heparina en

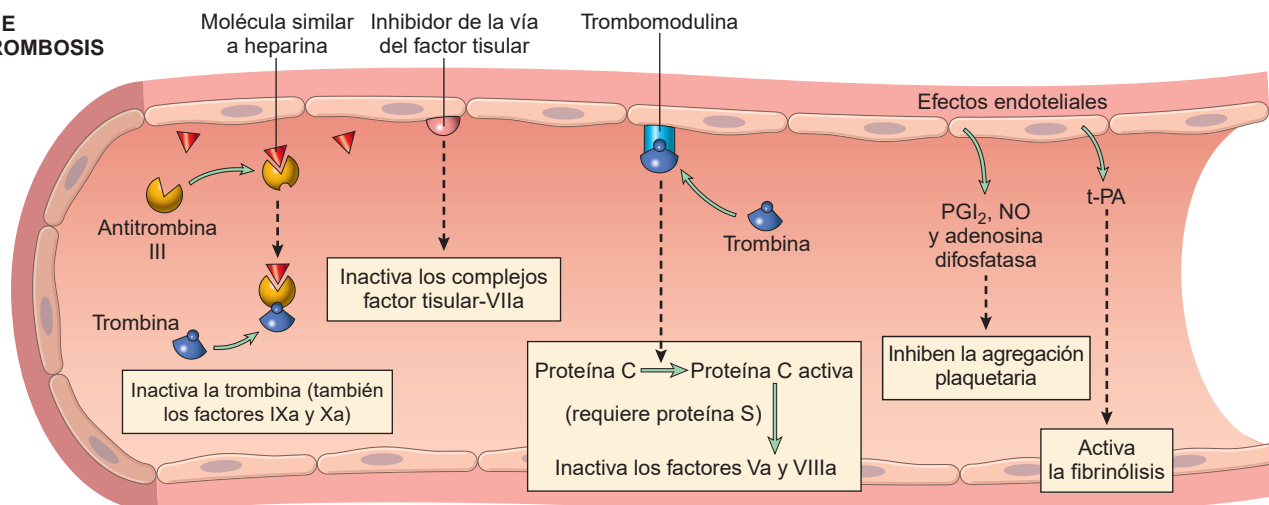
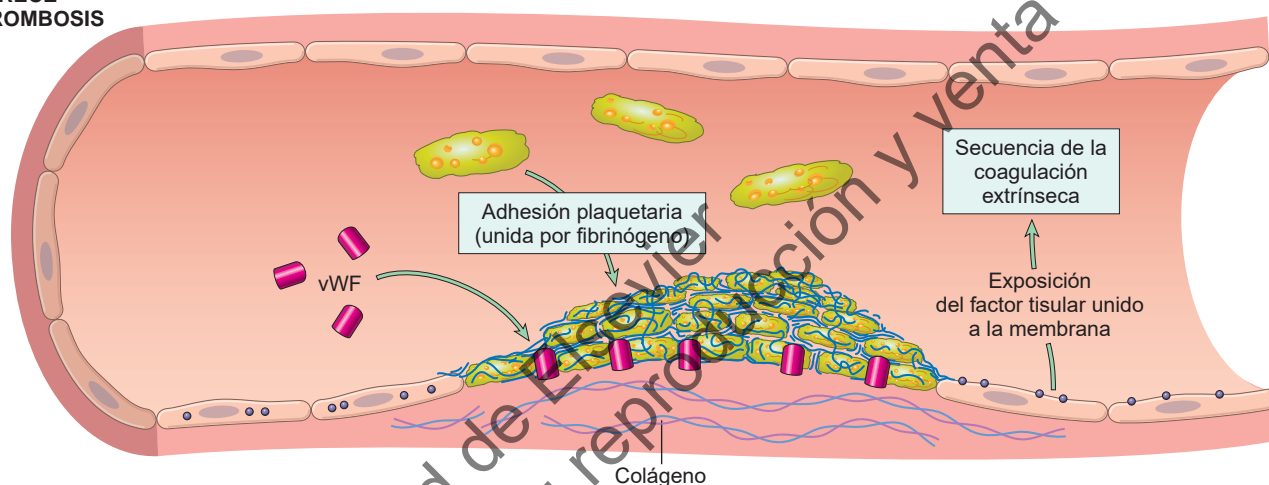
**INHIBE
LA TROMBOSIS****FAVORECE
LA TROMBOSIS**

Figura 4.10 Actividades anticoagulantes del endotelio normal (*arriba*) y propiedades procoagulantes del endotelio lesionado o activado (*abajo*). NO, óxido nítrico; PGI₂, prostaciclina; t-PA, activador del plasminógeno tisular; vWF, factor de von Willebrand. El receptor de trombina es uno de los receptores activados por proteasa (PAR).

la superficie del endotelio se unen y activan la antitrombina III, que, a su vez, inhibe la trombina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La utilidad clínica de la heparina y los fármacos relacionados se basa en su capacidad de estimular la actividad de la antitrombina III. El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), al igual que la proteína C, requiere proteína S de cofactor y, como indica su nombre, se une e inhibe los complejos factor tisular/factor VIIa.

- **Efectos fibrinolíticos.** Las células endoteliales normales sintetizan t-PA, ya descrito, un componente esencial de la vía fibrinolítica.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos asociados a hemorragias anómalas se deben necesariamente a defectos primarios o secundarios en las paredes de los vasos, las plaquetas o los factores de la coagulación; todos ellos deben funcionar correctamente para asegurar la hemostasia. La presentación de las hemorragias anómalas varía enormemente. En un extremo de la línea continua están las hemorragias masivas asociadas a roturas de grandes vasos, como aorta o corazón; estas catás-

trofes simplemente superan los mecanismos hemostáticos y suelen ser mortales. Las enfermedades asociadas con hemorragias masivas y bruscas comprenden disección aórtica, aneurisma de la aorta abdominal (v. capítulo 11) e infarto de miocardio (v. capítulo 12) complicado con rotura de la aorta o el corazón. En el otro extremo están defectos leves de la coagulación que solo se ponen de manifiesto en condiciones de sobrecarga hemostática, como cirugía, parto, intervenciones dentales, menstruación o traumatismos. Algunas de las causas más frecuentes de tendencia hemorrágica leve son defectos hereditarios del vWF (v. capítulo 14), consumo de ácido acetilsalicílico y uremia (insuficiencia renal); esta última altera la función plaquetaria por mecanismos desconocidos. Entre estos extremos se encuentran los déficits de factores de la coagulación (hemofilias; v. capítulo 14), que habitualmente son hereditarios y, sin tratamiento, provocan trastornos hemorrágicos graves.

A lo largo del texto aparecen ejemplos específicos de trastornos asociados con hemorragias. Lo que sigue son principios generales relacionados con las hemorragias y sus consecuencias.

- **Alteraciones de la hemostasia primaria (defectos de las plaquetas o enfermedad de von Willebrand):** a menudo se manifiestan por

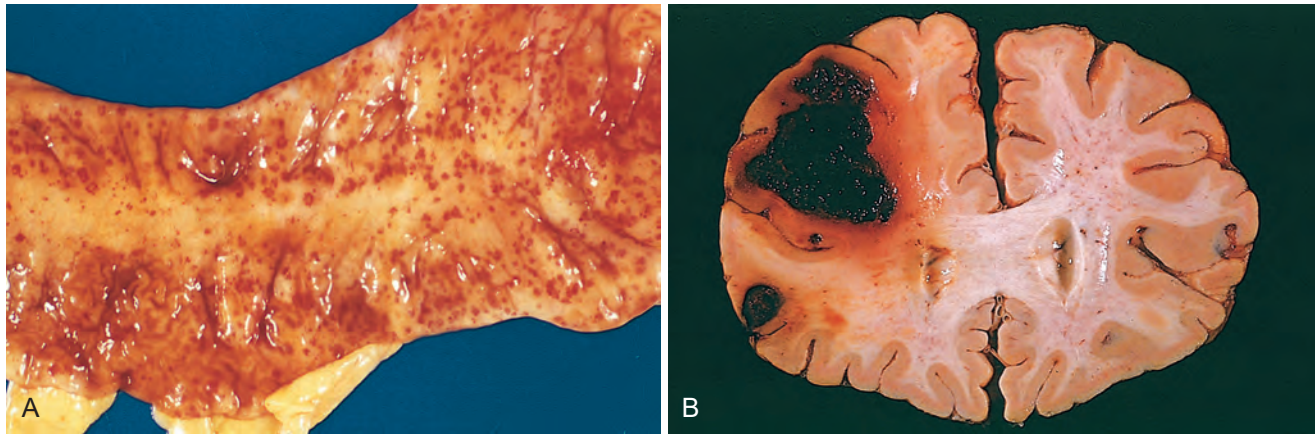


Figura 4.11 A. Hemorragia petequeial puntiforme en la mucosa del colon, consecuencia de trombocitopenia. B. Hemorragia intracerebral mortal.

pequeñas hemorragias en la piel o mucosas. Habitualmente adoptan la forma de petequias, minúsculas hemorragias de 1 a 2 mm (fig. 4.11A), o *púrpura*, de tamaño ligeramente mayor (≥ 3 mm) que las petequias. Se piensa que los capilares de mucosas y piel son especialmente susceptibles a la rotura con traumatismos pequeños y que en circunstancias normales las plaquetas sellan esos defectos casi inmediatamente. Las hemorragias mucosas asociadas a alteraciones de la hemostasia primaria también pueden manifestarse por epistaxis (hemorragia nasal), hemorragia digestiva o menstruación excesiva (menorragia). Una complicación temible de los recuentos de plaquetas muy bajos (*trombocitopenia*) es la hemorragia intracerebral, que puede resultar mortal.

- **Alteraciones de la hemostasia secundaria (defectos de los factores de la coagulación):** a menudo se manifiestan por hemorragias de tejidos blandos (p. ej., músculo) o articulares. Las hemorragias articulares (*hemartros*) tras los traumatismos leves son especialmente características de la hemofilia (v. capítulo 14). Se desconoce por qué las alteraciones graves de la hemostasia secundaria se manifiestan con este patrón hemorrágico particular; al igual que en los déficits graves de plaquetas, también pueden aparecer hemorragias intracraneales, en ocasiones mortales.
- **Alteraciones generalizadas con afectación de vasos pequeños:** a menudo se manifiestan por «púrpura palpable» y equimosis. Las *equimosis* (a veces se les llama simplemente *cardenales*) son hemorragias de 1 a 2 cm de tamaño. En la púrpura y equimosis, el volumen de sangre extravasada puede ser lo suficientemente grande para crear una masa de sangre palpable conocida como *hematoma*. Ambos cuadros son especialmente característicos de trastornos sistémicos que dañan los pequeños vasos sanguíneos (p. ej., vasculitis; v. capítulo 11) o que provocan fragilidad de los vasos (p. ej., amiloidosis; v. capítulo 6, y escorbuto; v. capítulo 9).

La relevancia clínica de la hemorragia depende del volumen, la velocidad a la que se produce y su localización. Es posible que la pérdida rápida de hasta el 20% del volumen sanguíneo apenas afecte a adultos sanos; pérdidas mayores, sin embargo, pueden causar *shock hemorrágico (hipovolémico)* (descrito más adelante). Hemorragias que resultarían relativamente banales en el tejido subcutáneo causan la muerte si afectan al encéfalo (fig. 4.11B); puesto que el cráneo es rígido, la hemorragia intracraneal puede aumentar la presión intracraneal hasta un nivel tal que comprometa la irrigación sanguínea o provoque la herniación del tronco del encéfalo (v. capítulo 28). Por último,

las pérdidas sanguíneas externas crónicas o recidivantes (p. ej., úlcera péptica o sangrado menstrual) causan pérdida de hierro y pueden provocar anemia ferropénica. Por el contrario, cuando los eritrocitos quedan retenidos (p. ej., hemorragia en cavidades o tejidos corporales), el hierro se recupera y se recicla para usarse en la síntesis de hemoglobina.

Trombosis

Las anomalías principales que provocan trombosis son: 1) **lesión endotelial**; 2) **estasis o flujo sanguíneo turbulento**, y 3) **hipercoagulabilidad de la sangre (la denominada triada de Virchow)** (fig. 4.12). La trombosis es una de las plagas del mundo moderno, porque subyace a las formas más graves y frecuentes de enfermedad cardiovascular. En esta sección nos centraremos en sus causas y consecuencias; los capítulos 11

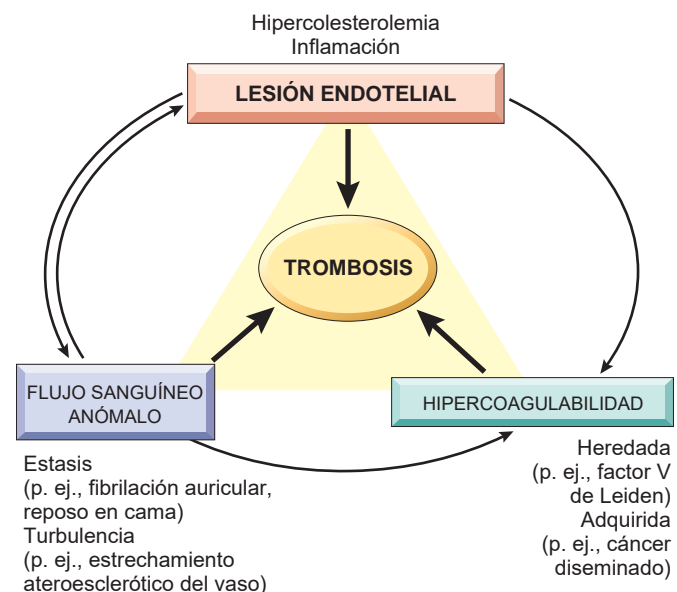


Figura 4.12 La triada de Virchow en la trombosis. La integridad endotelial es el factor más importante. La lesión de las células endoteliales puede alterar el flujo sanguíneo local y afectar a la coagulabilidad. Un flujo sanguíneo anómalo (estasis o turbulencia), a su vez, puede causar lesión endotelial. Estos factores promueven la trombosis de forma independiente o en combinación.

y 12 se ocupan en detalle de la trombosis en las enfermedades cardiovasculares.

Lesión endotelial

La lesión endotelial causante de activación plaquetaria subyace casi inevitablemente a la formación de trombos en el corazón y la circulación arterial, en los que la elevada velocidad del flujo sanguíneo impide la formación de coágulos. Los trombos cardíacos y arteriales, especialmente, son muy ricos en plaquetas, y se piensa que la adhesión y activación plaquetarias son un requisito previo necesario para la formación de trombos en situaciones de alta fuerza de cizallamiento, como la presente en las arterias. Este concepto es parte de la base que sustenta el uso del ácido acetilsalicílico y otros inhibidores plaquetarios en la enfermedad arterial coronaria y el infarto agudo de miocardio.

Es obvio que las lesiones endoteliales graves pueden desencadenar trombosis al exponer vWF y factor tisular. Sin embargo, la inflamación y otros estímulos nocivos también promueven trombosis al cambiar el patrón de expresión génica del endotelio por otro que resulta «protrombótico». Este cambio se denomina en ocasiones *activación o disfunción endotelial*, y puede producirse por distintas causas, como lesiones físicas, organismos infecciosos, flujo sanguíneo anómalo, mediadores de la inflamación, alteraciones metabólicas, como hipercolesterolemia y homocisteinemia, y toxinas absorbidas del humo del tabaco. Se cree que la activación endotelial es importante a la hora de desencadenar trombosis arteriales.

Los capítulos 11 y 12 abordan detalladamente la activación y disfunción de las células endoteliales en las trombosis arteriales. En este punto bastará con mencionar varias de las alteraciones protrombóticas principales:

- **Cambios procoagulantes.** Las células endoteliales activadas por citocinas inflamatorias regulan a la baja la expresión de *trombomodulina*, modulador clave de la actividad de la trombina, como ya mencionamos, lo que mejora las acciones procoagulantes y proinflamatorias de la trombina. Además, el endotelio inflamado también regula a la baja la expresión de otros anticoagulantes, como la proteína C y el inhibidor de la proteína de factor tisular, cambios que promueven aún más un estado procoagulante.
- **Efectos antifibrinolíticos.** Las células endoteliales activadas secretan *inhibidores del activador del plasminógeno* (PAI) que limitan la fibrinólisis, y regulan a la baja la expresión de t-PA, alteraciones que favorecen, asimismo, el desarrollo de trombos.

Alteraciones del flujo sanguíneo normal

La turbulencia contribuye a las trombosis arteriales y cardíacas causando disfunción o lesión endotelial, así como formando contracorrientes que contribuyen a zonas de estasis local, mientras que la estasis es un contribuyente principal en el desarrollo de trombos venosos. El flujo sanguíneo normal es laminar, de modo que las plaquetas (y otros elementos celulares de la sangre) fluyen por el centro de la luz del vaso, separadas del endotelio por una capa de plasma que se mueve más despacio. Por tanto, la turbulencia y la estasis:

- **Promueven la activación endotelial**, favoreciendo la actividad procoagulante y la adhesión leucocítica, en parte a través de cambios inducidos por el flujo en la expresión de moléculas de adhesión y factores proinflamatorios.
- **Alteran el flujo laminar** y ponen a las plaquetas en contacto con el endotelio.
- **Impiden la retirada y dilución de los factores coagulantes activados** por parte del nuevo flujo de sangre y la llegada de inhibidores de los factores de la coagulación.

El flujo sanguíneo alterado contribuye a la trombosis en distintas situaciones clínicas. Las placas ateroscleróticas ulceradas no solo exponen vWF y factor tisular subendoteliales, sino que también causan turbulencia. Las dilataciones arteriales y de la aorta llamadas *aneurismas* provocan estasis local y, por tanto, son zonas abonadas para la trombosis (v. capítulo 11). El infarto agudo de miocardio determina la aparición de áreas de miocardio no contráctil y, en ocasiones, también aneurisma cardíaco; ambos se asocian con estasis y alteraciones del flujo que promueven la formación de trombos murales en el corazón (v. capítulo 12). La estenosis reumática de la válvula mitral resulta en dilatación de la aurícula izquierda; junto con la fibrilación auricular, una aurícula dilatada es una zona de estasis importante y lugar fundamental de trombos (v. capítulo 12). La hiperviscosidad (como la observada en la policitemia verdadera; v. capítulo 13) aumenta la resistencia al flujo y causa estasis en los vasos pequeños, y los eritrocitos deformados de la *drepanocitosis* (v. capítulo 14) impiden el flujo sanguíneo en los vasos pequeños, con la estasis resultante, que también predispone a la trombosis.

Hipercoagulabilidad

La hipercoagulabilidad es la tendencia anormalmente elevada de la sangre a coagularse y está causada de manera característica por alteraciones en los factores de coagulación. La hipercoagulabilidad resulta especialmente importante en las trombosis venosas y se clasifica en trastornos primarios (genéticos) y secundarios (adquiridos) (tabla 4.2). De las causas hereditarias

Tabla 4.2 Estados de hipercoagulabilidad

Primarios (genéticos)
Frecuentes
Mutación del factor V: factor V de Leiden (sustitución de Arg por Gln en el residuo de aminoácido 506 que provoca resistencia a la proteína C activada)
Mutación de protrombina (variante de secuencia no codificante G20210A que causa un aumento de la concentración de protrombina)
Aumento de la concentración de los factores VIII, IX, XI o fibrinógeno (herencia desconocida)
Infrecuentes
Déficit de antitrombina III
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Excepcionales
Defectos de la fibrinólisis
Homocistinuria homocigótica (déficit de cistationina β -sintetasa)
Secundarios (adquiridos)
Factores de riesgo de trombosis importantes
Reposo en cama o inmovilización prolongados
Infarto de miocardio
Fibrilación auricular
Lesión de tejidos (cirugía, fracturas, quemaduras)
Cáncer
Prótesis de válvulas cardíacas
Coagulación intravascular diseminada
Trombocitopenia inducida por heparina
Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos
Otros factores de riesgo de trombosis
Miocardiopatía
Síndrome nefrótico
Estados hiperestrogénicos (gestación y posparto)
Uso de anticonceptivos orales
Drepanocitosis
Tabaquismo

de hipercoagulabilidad, las mutaciones puntuales en el gen del factor V y de la protrombina son las más frecuentes. Se enumeran a continuación:

- *Factor V de Leiden.* Cerca del 2-15% de las personas de raza blanca tienen una mutación de un solo nucleótido en el factor V que se denomina factor V de Leiden, en honor a la ciudad de los Países Bajos donde se descubrió. En las personas con TVP de repetición, la frecuencia de esta mutación es considerablemente mayor, aproximándose al 60%. Esta mutación vuelve al factor V resistente a la escisión e inactivación por parte de la proteína C. Como resultado, se pierde una importante vía contrarreguladora antitrombótica (v. fig. 4.10). El patrón de herencia del factor V de Leiden es autosómico dominante. Los heterocigotos tienen un riesgo relativo 5 veces mayor de sufrir trombosis venosas, y en los homocigotos el riesgo se multiplica por 50.
- *Mutación del gen de la protrombina.* Un cambio de un solo nucleótido (G20210A) en la región 3' no traducida del gen de protrombina es otra mutación frecuente (el 1-2% de la población) asociada a hipercoagulabilidad. Provoca un aumento de las concentraciones de protrombina y multiplica casi por 3 el riesgo de trombosis venosa.
- *Otras causas hereditarias.* Las causas hereditarias infrecuentes de hipercoagulabilidad primaria son carencias de anticoagulantes, como la antitrombina III, la proteína C o la proteína S; las personas afectadas presentan normalmente trombosis venosas y tromboembolias de repetición que comienzan en la adolescencia o inicio de la edad adulta.
- *Homocistinemia.* Las concentraciones elevadas de homocisteína son hereditarias o adquiridas. Las elevaciones pronunciadas pueden ser causadas por una deficiencia hereditaria de cistationina β -sintetasa. Las causas adquiridas incluyen las deficiencias de vitaminas B₆ y B₁₂ y de ácido fólico. Los efectos protrombóticos de la homocisteína podrían deberse a enlaces tioéster formados entre metabolitos de la homocisteína y distintas proteínas, fibrinógeno incluido.

Los genotipos trombófilos encontrados con más frecuencia en distintas poblaciones (heterocigotos para factor V de Leiden y la variante G20210A de protrombina) solo conllevan un riesgo moderadamente elevado de trombosis; la mayoría de las personas con estos genotipos, en ausencia de otros problemas de salud, no presentan complicaciones trombóticas. Sin embargo, las mutaciones del factor V y la protrombina son tan frecuentes que no resulta extraño encontrar homocigotos y heterocigotos mixtos, y estos genotipos sí se asocian a un riesgo mayor. Además, las personas con estas mutaciones tienen una frecuencia significativamente aumentada de trombosis venosa en situaciones asociadas a otros factores de riesgo adquiridos (p. ej., gestación o reposo en cama prolongado). Así pues, el estado de heterocigoto para el factor V de Leiden puede desencadenar trombosis venosa profunda (TVP) cuando se combina con inactividad forzosa, como sucede en los viajes largos en avión. En consecuencia, **hay que tener en cuenta las causas hereditarias de hipercoagulabilidad en pacientes menores de 50 años que se manifiestan con trombosis, incluso aunque estén presentes otros factores de riesgo adquiridos.**

A diferencia de los trastornos hereditarios, la patogenia de la *trombofilia adquirida* suele ser multifactorial (v. tabla 4.2). En algunos casos (p. ej., insuficiencia cardíaca o traumatismos), la estasis o lesión vascular serían los más importantes. La hipercoagulabilidad secundaria al uso de anticonceptivos orales o al estado hiperestrogénico de la gestación probablemente esté causada por un aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y menor síntesis de anticoagulantes. En el

cáncer diseminado, la liberación de varios procoagulantes por parte del tumor predispone a la trombosis. La hipercoagulabilidad observada con la edad avanzada podría deberse a una reducción de la producción endotelial de PGI₂. Tabaquismo y obesidad promueven la hipercoagulabilidad por mecanismos desconocidos.

De los estados trombófilos adquiridos, el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina y el de anticuerpos antifosfolipídicos son problemas clínicos especialmente importantes dignos de mención.

Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

El síndrome de TIH es un trastorno grave, potencialmente mortal, que aparece tras la administración de heparina no fraccionada. Es consecuencia de la formación de anticuerpos que reconocen complejos de heparina y PF4 sobre la superficie de las plaquetas (v. capítulo 14), así como complejos de moléculas similares a la heparina y proteínas similares a la PF4 en la superficie de las células endoteliales. La proteína PF4 se encuentra normalmente en los gránulos α y es liberada al activarse las plaquetas. La PF4 liberada se une a la heparina y experimenta un cambio conformacional que produce formación de un neoantígeno contra el cual se forman anticuerpos IgG. El inmunocomplejo PF4-IgG (fig. 4.13) se fija a los receptores Fc, entrelazándose con ellos en la superficie plaquetaria, lo que determina la activación y la agregación de plaquetas. La activación plaquetaria induce liberación de más PF4, creando más antígeno diana para los anticuerpos de la TIH. El estado protrombótico puede también aumentarse por activación del endotelio mediante unión de los anticuerpos de la TIH a proteínas similares a la PF4 en su superficie. La unión de los anticuerpos de la TIH a las plaquetas induce su eliminación por los macrófagos (de ahí la trombocitopenia en el nombre del síndrome). Aunque la trombocitopenia es la manifestación más frecuente, la trombosis es la complicación más importante. Se produce en alrededor del 50% de los casos y afecta tanto a venas como a arterias. La necrosis de la piel, la gangrena de las extremidades, el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio son algunas de las secuelas. El diagnóstico requiere detección de anticuerpos anti-PF4/heparina. Los preparados de heparina de bajo peso molecular inducen TIH con menor frecuencia, y otras clases de anticoagulantes, como inhibidores directos del factor X y la trombina, quizás también anulen este riesgo.

Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos (SAA)

El SAA es un trastorno autoinmunitario caracterizado por:

- Presencia de uno o más autoanticuerpos antifosfolipídicos (aPL).
- Trombosis arteriales o venosas o complicaciones gestacionales, como abortos espontáneos de repetición, muerte fetal de origen desconocido y parto prematuro.

El SAA puede ser primario o secundario. Cuando los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria bien definida, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6), padecen un síndrome antifosfolipídico, este se denomina secundario (de ahí la denominación anterior del SAA, *síndrome por anticoagulante lúpico*). En el síndrome antifosfolipídico primario, los pacientes muestran como únicas manifestaciones el estado de hipercoagulabilidad y la ausencia de otros trastornos autoinmunitarios bien definidos. En torno al 50% de los pacientes con SAA presentan la forma primaria, mientras que los restantes casos se producen en asociación a enfermedad autoinmunitaria, la mayoría de las veces, LES. Aquí nos centraremos en la forma primaria.

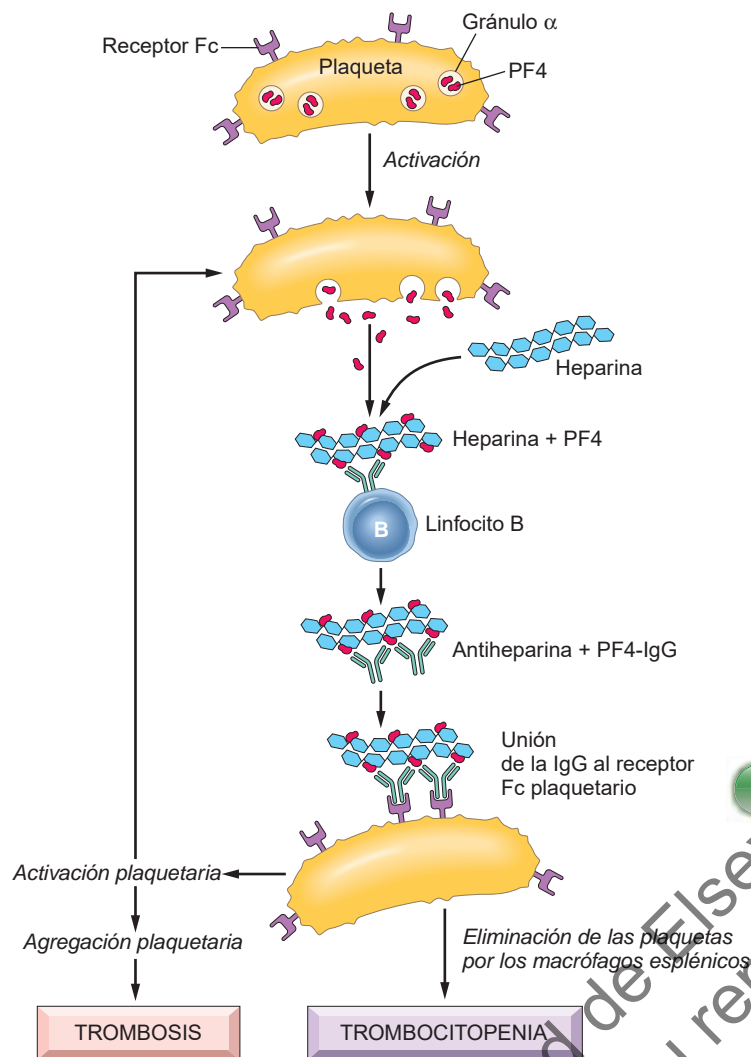


Figura 4.13 Mecanismo de la trombocitopenia inducida por heparina.

Las manifestaciones clínicas del SAA son variadas. Entre ellas se cuentan trombosis de repetición, abortos espontáneos repetidos, vegetaciones de las válvulas cardíacas y trombocitopenia. Dependiendo del lecho vascular afectado, las presentaciones clínicas pueden incluir embolia pulmonar (tras una trombosis venosa de las extremidades inferiores), hipertensión pulmonar (por émbolos pulmonares subclínicos recidivantes), cardiopatía valvular, accidente cerebrovascular, infarto intestinal o hipertensión vascularrenal.

La patogenia del síndrome antifosfolípido es compleja y no se conoce por completo. Los anticuerpos aPL se dirigen contra fosfolípidos o proteínas de membrana aniónicos. Entre las proteínas que son reconocidas por estos anticuerpos se cuentan la cardiolipina y la β_2 -glucoproteína I. Esta glucoproteína se encuentra en el plasma, aunque presenta una fuerte avidéz por los fosfolípidos expresados en las superficies de células endoteliales, monocitos y plaquetas, en la trombina y en el trofoblasto. Se sospecha que los anticuerpos anti- β_2 glucoproteína desempeñan un papel destacado en el SAA como activadores de células endoteliales, monocitos y plaquetas. Su patogenia está avalada por la observación de que la transferencia de estos anticuerpos a roedores puede inducir trombosis. Los pacientes con SAA también muestran evidencia de activación del complemento e inhibición de procesos fibrinolíticos, ambas favo-

recedoras del estado protrombótico. Como se ha mencionado anteriormente, la morbilidad gestacional es una manifestación definitiva del SAA. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con las demás características clínicas, la pérdida fetal no parece deberse a trombosis, sino que parece tener su origen en una interferencia en el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto mediada por anticuerpos, que condiciona una placentación anómala.

Aunque los anticuerpos antifosfolípidos están claramente asociados a diátesis trombóticas, también se han identificado en el 5-15% de las personas aparentemente normales, lo que implica que no son suficientes por sí mismos para causar el síndrome en toda su expresión. Se ha planteado la hipótesis de que puede ser necesario un segundo episodio en forma de infección, consumo de tabaco o embarazo, entre otros. Aunque estos anticuerpos inducen un estado de hipercoagulabilidad *in vivo*, interfieren en los fosfolípidos y, por tanto, inhiben la coagulación *in vitro*, prolongando el TTP. Con frecuencia, los anticuerpos también inducen un resultado falso positivo en la prueba serológica de la sífilis, porque el antígeno en la prueba estándar está incluido en la cardiolipina, que reacciona de forma cruzada con los fosfolípidos de *Treponema pallidum*. El diagnóstico del SAA se basa en las características clínicas y la detección de anticuerpos aPL en suero. Su tratamiento incluye distintos tipos de anticoagulación.

MORFOLOGÍA

Los trombos pueden desarrollarse en cualquier punto del aparato cardiovascular, y varían en cuanto a forma y tamaño según la zona implicada y la causa subyacente. Los trombos arteriales y cardíacos suelen comenzar en áreas de turbulencia o lesión endotelial, mientras que los venosos se producen normalmente en lugares de estasis. Los trombos están unidos focalmente a la superficie vascular subyacente, especialmente en el punto de iniciación. A partir de este, los trombos arteriales tienden a crecer en dirección retrógrada y los venosos se extienden en la dirección del flujo sanguíneo; por este motivo, ambos se propagan hacia el corazón. La porción de propagación de un trombo suele estar escasamente unida, y, por tanto, es susceptible de fragmentarse y causar embolias.

Los trombos tienen con frecuencia laminaciones apreciables a simple vista y con el microscopio llamadas **líneas de Zahn**, que son depósitos claros de plaquetas y fibrina alternando con capas más oscuras con numerosos eritrocitos. Esas laminaciones significan que el trombo se ha formado en sangre que fluía; su presencia distingue, por tanto, los coágulos previos al fallecimiento de aquellos que se producen después de este (v. más adelante).

Los trombos que se producen en las cavidades cardíacas o la luz de la aorta se denominan **trombos murales**. Las alteraciones de la contracción del miocardio (arritmias, miocardiopatías dilatadas o infarto de miocardio) o lesiones endomiocárdicas (miocarditis o traumatismo por catéteres) promueven los trombos murales cardíacos (fig. 4.14A) y las placas ateroscleróticas ulceradas y dilataciones aneurismáticas subyacen a los trombos aórticos (fig. 4.14B).

Los **trombos arteriales** son, a menudo, **oclusivos**; las zonas más frecuentes en orden decreciente son arterias coronarias, cerebrales y femorales. Consisten normalmente en una red friable de plaquetas, fibrina, eritrocitos y leucocitos degenerados. Aunque habitualmente están superpuestos a una placa aterosclerótica rota, otras lesiones vasculares (vasculitis, traumatismos) también pueden ser la causa subyacente.

La **trombosis venosa (flebotrombosis)** es casi siempre oclusiva y el trombo forma un largo molde de la luz. Como estos

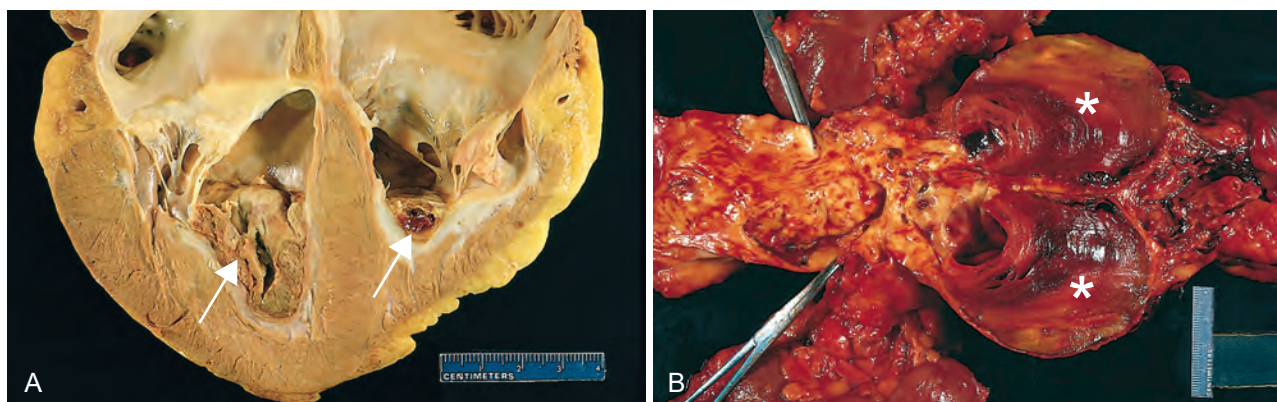


Figura 4.14 Trombos murales. A. Trombo en la punta de los ventrículos izquierdo y derecho (flechas) sobre cicatrices fibrosas blancas. B. Trombo laminado en un aneurisma de la aorta abdominal dilatado (asteriscos). Además, hay múltiples trombos murales friables superpuestos a lesiones ateroscleróticas avanzadas en la porción más proximal de la aorta (lado izquierdo de la fotografía).

trombos se forman en la circulación venosa, muy lenta, suelen contener más eritrocitos incorporados (y relativamente pocas plaquetas), y, por tanto, se denominan **trombos rojos** o de **estasis**. Los trombos venosos son firmes, están unidos focalmente a la pared del vaso y contienen líneas de Zahn, características que ayudan a distinguirlos de los coágulos *post mortem* (v. a continuación). Las venas de las extremidades inferiores son las más afectadas (el 90% de los casos); no obstante, en las extremidades superiores, en el plexo periprostático y las venas ováricas y periuterinas también pueden desarrollarse trombos venosos. En circunstancias especiales aparecen, además, en los senos duros, la vena porta o la vena hepática.

Los **coágulos post mortem** se confunden en ocasiones con trombos venosos previos al fallecimiento. Sin embargo, los coágulos formados después de la muerte son gelatinosos y tienen una porción inferior roja oscura, allí donde se han depositado eritrocitos por la gravedad, y una porción superior de color amarillo «grasa de pollo», y habitualmente no están unidos a la pared del vaso subyacente.

Los trombos sobre las válvulas cardíacas se denominan **vegetaciones**, que pueden estar infectadas o ser estériles. Las bacterias y los hongos transportados por la sangre son capaces de adherirse a válvulas previamente dañadas (p. ej., por cardiopatía reumática) o pueden causar directamente lesión vascular; en ambos casos, la lesión endotelial y alteración del flujo sanguíneo inducen la formación de grandes masas trombóticas (**endocarditis infecciosa**; v. capítulo 12). También aparecen en ocasiones vegetaciones estériles sobre válvulas no infectadas en personas con estados de hipercoagulabilidad, las denominadas **endocarditis trombóticas no bacterianas** (v. capítulo 12). Con menos frecuencia se produce una endocarditis verrugosa estéril (**endocarditis de Libman-Sacks**) en el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6).

Evolución del trombo

Si el paciente sobrevive a la trombosis inicial, en los días-semanas siguientes los trombos pasan por alguna combinación de los cuatro procesos siguientes:

- **Propagación.** Los trombos acumulan más plaquetas y fibrina (descrito previamente).
- **Embolia.** Los trombos se desprenden y migran a otros lugares de la vasculatura (descrita más adelante).
- **Disolución.** Esta es el resultado de la fibrinólisis, que puede producir la contracción rápida y desaparición total de trom-

bos recientes. Por el contrario, el extenso depósito de fibrina y su entrecruzamiento en los trombos más antiguos los hace más resistentes a la lisis. Esta diferencia explica por qué la administración terapéutica de fármacos fibrinolíticos, como t-PA (p. ej., en la trombosis coronaria aguda), suele ser eficaz solo cuando se administra en las primeras horas posteriores a la trombosis.

Organización y recanalización. Los trombos más antiguos se organizan por el crecimiento de células endoteliales, células de músculo liso y fibroblastos (fig. 4.15). Con el tiempo se forman canales capilares que restablecen la continuidad de la luz original, aunque en un grado variable. La recanalización continua puede convertir un trombo en una masa más pequeña de tejido conjuntivo que queda incorporada a la pared del vaso. En último término, con la remodelación y contracción de los elementos mesenquimatosos, es posible que solo quede una protuberancia fibrosa marcando el trombo original (v. capítulo 11).

En ocasiones, el centro del trombo sufre digestión enzimática, presumiblemente como resultado de la liberación de enzimas lisosómicas por parte de leucocitos atrapados y plaquetas. En caso de bacteriemia, esos trombos pueden infectarse,

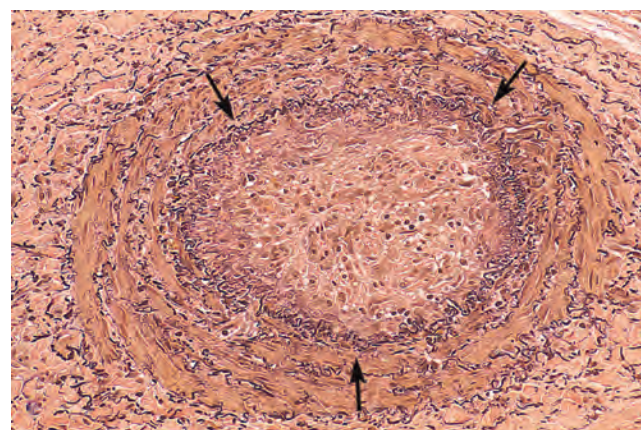


Figura 4.15 Imagen de pequeño aumento de una arteria trombosada con tinción para tejido elástico. La luz original está delineada por la lámina elástica interna (flechas) y ocupada totalmente por un trombo organizado, que en este momento tiene imágenes puntiformes correspondientes a varias zonas de recanalización revestidas de endotelio (espacios blancos).

produciéndose una masa inflamatoria que erosiona y debilita la pared vascular. Si no se vigila, esto se puede transformar en un aneurisma micótico (v. capítulo 11).

Características clínicas

Los trombos son motivo de atención clínica cuando obstruyen arterias o venas, o generan émbolos. La presentación clínica depende de la zona afectada. Los trombos venosos pueden causar congestión dolorosa y edema distal a la obstrucción, pero resultan preocupantes fundamentalmente por su tendencia a provocar embolia de pulmón (v. más adelante). Por el contrario, aunque los trombos arteriales también son capaces de embolizar y causar infartos en el territorio anterógrado, el problema clínico principal está relacionado con más frecuencia con la oclusión de un vaso importante (p. ej., arteria coronaria o cerebral), que puede tener consecuencias graves o mortales.

Trombosis venosa (flebotrombosis). La mayoría de los trombos venosos se producen en las venas superficiales o profundas de la pierna. Los trombos venosos superficiales aparecen característicamente en las venas safenas que presentan varices. Esos trombos causan congestión local, tumefacción, dolor y sensibilidad al contacto, pero casi nunca producen embolias. No obstante, el edema asociado y la alteración del drenaje venoso predisponen a la piel suprayacente al desarrollo de infecciones y úlceras (*úlceras varicosas*). La TVP de una de las grandes venas de la pierna, en la rodilla o por encima de esta (p. ej., vena poplítea, femoral e ilíaca), se considera más grave, porque esos trombos se desplazan con más frecuencia a los pulmones y provocan infartos pulmonares (v. más adelante y el capítulo 15). Aunque las TVP pueden causar dolor y edema locales por obstrucción venosa, estos síntomas suelen faltar debido a la apertura de canales colaterales venosos. En consecuencia, las TVP son asintomáticas en cerca del 50% de las personas afectadas y solo se identifican retrospectivamente, tras la embolia.

Las TVP de extremidades inferiores a menudo se asocian a estados de hipercoagulabilidad, como se ha descrito antes (v. tabla 4.2). Factores predisponentes frecuentes son la inmovilización, el reposo en cama (porque reducen la acción de ordeño de los músculos de las piernas y producen estasis) y la insuficiencia cardíaca congestiva (también altera el retorno venoso). Traumatismos, cirugía y quemaduras no solo causan la inmovilización del paciente, sino que también se asocian a lesiones vasculares, liberación de procoagulantes por tejidos dañados, aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y menor producción de t-PA. Muchos elementos contribuyen a la diátesis trombótica de la gestación, como disminución del retorno venoso de las venas de las piernas e hipercoagulabilidad sistémica asociada a los cambios hormonales de la última parte de la gestación y el período posparto. La inflamación y los factores de la coagulación asociados a los tumores (factor tisular, factor VIII), así como los procoagulantes (p. ej., mucina) liberados por las células tumorales contribuyen al mayor riesgo de tromboembolia en los cánceres diseminados, la denominada *tromboflebitis migratoria* o *síndrome de Trousseau*. Independientemente de la situación clínica específica, la edad avanzada aumenta también el riesgo de TVP.

Trombosis arteriales y cardíacas. La *ateroesclerosis* es una causa fundamental de trombosis arteriales, porque se asocia a pérdida de la integridad endotelial y flujo sanguíneo anómalo (v. fig. 4.14B). El infarto de miocardio predispone a los trombos murales cardíacos, al causar discinesias en la contracción miocárdica y lesión endocárdica (v. fig. 4.14A), y

la cardiopatía reumática es capaz de generar trombos murales auriculares, porque provoca dilatación y fibrilación auricular. Los trombos murales cardíacos y aórticos tienden a causar embolias. Aunque cualquier tejido puede verse afectado, encéfalo, riñones y bazo son especialmente probables por su gran irrigación sanguínea.

CONCEPTOS CLAVE

TROMBOSIS

- El desarrollo de trombos suele estar relacionado con uno o más elementos de la tríada de Virchow:
- Lesión endotelial (p. ej., por toxinas, hipertensión, inflamación o productos metabólicos), asociada con activación endotelial y cambios en la expresión génica endotelial que favorecen la coagulación.
- Alteraciones del flujo sanguíneo, estasis o turbulencia (p. ej., debido a aneurismas, placas ateroscleróticas).
- Hipercoagulabilidad, ya sea primaria (p. ej., factor V de Leiden, aumento de la síntesis de protrombina, déficit de antitrombina III) o secundaria (p. ej., reposo en cama, lesión tisular, cáncer, o desarrollo de anticuerpos aPL [síndrome de anticuerpos antifosfolípidos] o anticuerpos contra los complejos PF4/heparina [trombocitopenia inducida por heparina]).
- Los trombos pueden propagarse, resolverse, organizarse o embolizarse.
- Las trombosis causan lesión tisular mediante oclusión vascular local o embolia distal.

Coagulación intravascular diseminada (CID)

La CID es una trombosis generalizada en la microcirculación que puede producirse de forma súbita o gradual. No es una enfermedad específica, sino la complicación de un gran número de trastornos asociados con activación sistémica de la trombina. Múltiples trastornos, desde complicaciones obstétricas a cánceres avanzados, pueden complicarse con CID, que provoca la formación diseminada de trombos en la microcirculación. Estos trombos microvasculares pueden causar una insuficiencia circulatoria difusa y disfunción de órganos, especialmente encéfalo, pulmones, corazón y riñón. Para mayor complicación, las trombosis descontroladas «gastan» plaquetas y factores de la coagulación (de aquí proviene el sinónimo de *coagulopatía de consumo*) y a menudo activan mecanismos fibrinolíticos. Así pues, los síntomas inicialmente asociados a trombosis pueden transformarse en catástrofes hemorrágicas, como accidente cerebrovascular hemorrágico o shock hipovolémico. El capítulo 14 describe con más detalle la CID y otras diátesis hemorrágicas.

EMBOLIA

Un émbolo es una masa intravascular desprendida, sólida, líquida o gaseosa, transportada por la sangre desde su punto de origen a un lugar distinto, donde, a menudo, causa disfunción o infarto tisular. La inmensa mayoría de los émbolos son trombos desprendidos, de ahí el término de *tromboembolia*. Otros émbolos infrecuentes están compuestos por gotitas de grasa, burbujas de nitrógeno, desechos ateroscleróticos (*émbolos de colesterol*), fragmentos de tumor, médula ósea o incluso cuerpos extraños. Los émbolos se desplazan por la sangre hasta que se

encuentran con vasos demasiado pequeños para permitir su avance, causando una oclusión vascular parcial o completa. Dependiendo de su origen, los émbolos se pueden alojar en cualquier punto del árbol vascular; como describiremos más adelante, las consecuencias clínicas varían enormemente según el tamaño y la posición del émbolo impactado, así como el lecho vascular afectado.

Embolia de pulmón (EP)

Los émbolos pulmonares se originan en trombosis venosas profundas y son la forma más frecuente de enfermedad tromboembólica. La EP es un trastorno frecuente e importante, con una incidencia de 100 a 200 casos por cada 100.000 personas en EE. UU. Es algo más frecuente en hombres que en mujeres. En EE. UU. causa unas 100.000 muertes anuales. Se estima que el 20% de las personas con EP mueren antes o poco después de que se establezca el diagnóstico. En más del 95% de los casos, la EP tiene su origen en una TVP de las piernas, de ahí que los factores de riesgo de EP sean los mismos que los de TVP (v. tabla 4.2).

Los trombos fragmentados de TVP son transportados a través de venas progresivamente mayores y el lado derecho de corazón antes de atascarse en la vasculatura arterial pulmonar. Según el tamaño del émbolo, puede ocluir la arteria pulmonar principal, disponerse en forma de silla de montar en la bifurcación de la arteria pulmonar (*émbolo en silla de montar*) o pasar a ramificaciones arteriales de menor tamaño (fig. 4.16). Con frecuencia hay múltiples émbolos, que se producen secuencial o simultáneamente en forma de rociada de émbolos más pequeños procedentes de una masa grande única; por lo general, **el paciente que ha sufrido una EP tiene alto riesgo de padecer más.** Rara vez, un émbolo venoso atraviesa un defecto interauricular o interventricular y accede a la circulación arterial sistémica (*embolia paradójica*). El capítulo 15 presenta una descripción más completa de la EP; lo que sigue es un resumen de las principales consecuencias funcionales de los émbolos pulmonares.

- La mayoría de los émbolos pulmonares (60-80%) son clínicamente *silentes* por su pequeño tamaño. Con el tiempo se organizan y quedan incorporados a la pared del vaso; en ocasiones, la organización del trombo-émbolo deja una telaraña extendida, fibrosa y frágil.



Figura 4.16 Émbolo procedente de una trombosis venosa profunda de la extremidad inferior encajado en una bifurcación de la arteria pulmonar.

- Si los émbolos obstruyen el 60% o más de la circulación pulmonar, puede producirse *muerte súbita, insuficiencia cardíaca derecha grave (cardiopatía pulmonar) o colapso cardiovascular.*
- La *obstrucción embólica de arterias de tamaño mediano con la rotura vascular consiguiente puede provocar una hemorragia pulmonar*, pero no suele causar infartos pulmonares. Esto es así porque el pulmón está irrigado por las arterias pulmonares y las bronquiales, y la circulación bronquial indemne basta, por lo general, para perfundir el área afectada. Lógicamente, si el flujo de las arterias bronquiales está comprometido (p. ej., por una insuficiencia cardíaca izquierda), puede producirse un infarto.
- La *obstrucción embólica de las arteriolas pulmonares pequeñas y terminales produce, a menudo, hemorragia o infarto.*
- *Múltiples émbolos a lo largo del tiempo pueden causar hipertensión pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho.*

Tromboembolia sistémica

La mayoría de los émbolos sistémicos (80%) provienen de trombos murales intracardíacos, dos terceras partes de los cuales se asocian a infartos de la pared del ventrículo izquierdo y otra cuarta parte, a dilatación de la aurícula izquierda y fibrilación auricular. El resto tiene su origen en aneurismas aórticos, placas ateroscleróticas, vegetaciones valvulares y trombos venosos (*embolia paradójica*); el 10-15% son de origen desconocido. A diferencia de los émbolos venosos, que en su inmensa mayoría se alojan en el pulmón, los émbolos arteriales se desplazan a muy distintas zonas; el punto de detención depende del origen y la cantidad relativa de flujo sanguíneo que reciben los tejidos situados en sentido anterógrado. La mayoría termina por alojarse en las extremidades inferiores (75%) o el encéfalo (10%), pero otros tejidos son los afectados, como el intestino, riñones, bazo y extremidades superiores. Las consecuencias de los émbolos sistémicos dependen de la vulnerabilidad de los tejidos afectados a la isquemia, el calibre del vaso ocluido y la presencia o ausencia de vascularización colateral; no obstante, por lo general, el resultado es infarto tisular.

Embolia grasa

La embolia grasa es la presencia en la vasculatura de glóbulos de grasa microscópicos, a veces asociados a médula ósea hematopoyética, tras fracturas de huesos largos o, en contadas ocasiones, a traumatismos de tejidos blandos y quemaduras. Es bastante frecuente y se describe aproximadamente en un 90% de las personas con lesiones óseas graves (fig. 4.17). Presumiblemente, estas lesiones rompen sinusoides vasculares en la médula o en pequeñas vénulas, lo que permite que la médula o el tejido adiposo se introduzcan en el espacio vascular y se desplacen al pulmón. Síndrome de embolia grasa es el término usado para definir el cuadro de la minoría de pacientes que son sintomáticos.

El síndrome de embolia grasa se caracteriza por insuficiencia pulmonar, síntomas neurológicos, anemia y trombocitopenia, y es mortal en el 5-15% de los casos. Normalmente, de 1 a 3 días después de la lesión aparece de forma brusca taquipnea, disnea y taquicardia; la irritabilidad e inquietud pueden progresar a síndrome confusional o coma. La trombocitopenia se atribuye a la adhesión de las plaquetas a los glóbulos de grasa y posterior agregación o a secuestro esplénico; la anemia podría resultar de una agregación similar de eritrocitos y/o hemólisis. El exantema petequeal difuso (observado en el 20-50% de los casos) se relaciona con trombocitopenia de inicio rápido y puede ser útil para el diagnóstico.

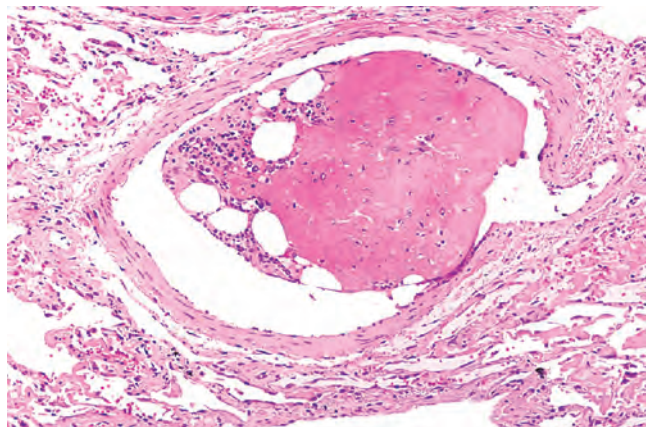


Figura 4.17 Embolia de médula ósea en la circulación pulmonar. Los elementos celulares de la parte izquierda del émbolo son células hematopoyéticas, y las vacuolas transparentes representan grasa medular. El área roja relativamente uniforme situada a la derecha del émbolo es un trombo en reorganización inicial.

En la patogenia del síndrome de embolia grasa participan la obstrucción mecánica y el daño bioquímico. Los microémbolos de grasa y los agregados de eritrocitos y plaquetas asociados pueden ocluir la microvasculatura pulmonar y cerebral. La liberación de ácidos grasos libres de los glóbulos de grasa empeora la situación al causar lesiones tóxicas locales al endotelio, y la activación de plaquetas y el reclutamiento de granulocitos (con liberación de radicales libres, proteasa y eicosanoides) completan el daño vascular. Puesto que los solventes usados habitualmente en la inclusión en parafina eliminan los lípidos de las preparaciones de tejidos, la demostración microscópica de microglóbulos de grasa requiere, por lo general, técnicas especiales, como cortes congelados y tinciones para grasa.

Embolia gaseosa

Las burbujas de gas dentro de la circulación pueden unirse y formar masas espumosas que obstruyen el flujo vascular y causan lesiones isquémicas distales. La embolia gaseosa se produce cuando hay comunicación entre la vasculatura y el aire exterior, con un gradiente de presión negativo que «aspira» el aire hacia dentro. Por ejemplo, el aire puede introducirse en la circulación cerebral por una intervención de neurocirugía en posición sedente, creándose un gradiente gravitacional. El aire también puede penetrar durante intervenciones endovasculares e intervencionistas, así como durante la ventilación mecánica. Para producir efectos clínicos en la circulación pulmonar es necesario un volumen mayor, habitualmente más de 100 ml; si no se tiene cuidado, es posible introducir inadvertidamente este volumen en intervenciones obstétricas o laparoscópicas, o bien como consecuencia de lesiones de la pared torácica. La introducción de 300 a 500 ml de aire a 100 ml/s puede ser mortal. La entrada de aire en la vasculatura pulmonar no solo bloquea la perfusión de la región anterógrada. Los microémbolos de aire atrapados en los capilares inducen una intensa respuesta inflamatoria, con liberación de citocinas que pueden lesionar los alvéolos. Las burbujas de aire en el sistema nervioso central son una potencial causa de deterioro mental e incluso de coma de presentación súbita.

Una forma especial de embolia gaseosa, llamada *síndrome de descompresión*, se produce cuando una persona experimenta un

descenso brusco de la presión atmosférica. Están en riesgo los buceadores con botella y submarinistas a grandes profundidades, y los trabajadores de la construcción subacuática. Cuando se respira aire a alta presión (p. ej., durante una inmersión submarina profunda), se disuelven cantidades crecientes de gas (especialmente nitrógeno) en la sangre y los tejidos. Si después el buceador asciende (se despresuriza) demasiado rápido, el nitrógeno se desprende de la solución en los tejidos y la sangre.

La formación rápida de burbujas de gas en los músculos esqueléticos y tejidos de soporte de las articulaciones y en las proximidades de estas es responsable del doloroso trastorno denominado *aeroembolia* o enfermedad por descompresión (*the bends*, literalmente, estar doblado; recibió este nombre en la década de 1880 porque se observó que los afectados arqueaban la espalda de una forma similar a una postura de moda femenina, entonces en boga, llamada *arqueado griego*). En los pulmones, las burbujas de gas de la vasculatura causan edema, hemorragia, y atelectasias o enfisema focal, produciendo una forma de dificultad respiratoria llamada *asfixia*. Una forma más crónica del síndrome de descompresión es la *enfermedad de los cajones* (así nombrada por los contenedores presurizados usados en la construcción de puentes; los trabajadores de estos cajones hidráulicos sufrían las formas agudas y crónicas del síndrome de descompresión). En esta enfermedad, la persistencia de los émbolos de gas en el sistema esquelético causa múltiples focos de necrosis isquémica; las zonas más frecuentes son cabeza del fémur, tibia y húmero.

Las personas afectadas por el síndrome de descompresión aguda se tratan introduciéndolas en una cámara con la presión lo suficientemente alta para forzar la disolución de las burbujas de gas. Una descompresión lenta posterior permite la reabsorción gradual y espiración de los gases, lo que impide que vuelvan a formarse las burbujas obstructivas.

Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico es la quinta causa de mortalidad materna en todo el mundo; supone cerca del 10% de las muertes maternas en EE. UU. y provoca trastornos neurológicos permanentes hasta en el 85% de las mujeres que sobreviven. La embolia de líquido amniótico es una complicación temible del parto y posparto inmediato. Aunque la incidencia es tan solo de 2 a 6/100.000 partos, la tasa de mortalidad supera el 80%. El inicio se caracteriza por disnea grave brusca, cianosis y shock, seguidos de alteraciones neurológicas que abarcan desde cefalea a convulsiones, coma y CID. Hay que destacar que estas manifestaciones son distintas de las observadas en la embolia de pulmón secundaria a TVP; en realidad, buena parte de la morbilidad de la embolia de líquido amniótico se debe a la activación bioquímica de factores de la coagulación, componentes del sistema inmunitario innato y la liberación de sustancias vasoactivas, y no tanto a la obstrucción mecánica de los vasos pulmonares por restos amnióticos. Las sustancias vasoactivas causan hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha, que provocan hipoxia, insuficiencia cardíaca izquierda, edema pulmonar y daño alveolar difuso.

La causa subyacente es la llegada de líquido amniótico o tejido fetal a la circulación materna a través de un desgarro de las membranas placentarias o rotura de venas uterinas. Los hallazgos clásicos en la autopsia son la presencia en la microvasculatura pulmonar materna de células escamosas desprendidas de la piel fetal, lanugo, grasa de la *vernix caseosa* y mucina procedente de las vías respiratorias o el tubo digestivo del feto (fig. 4.18).

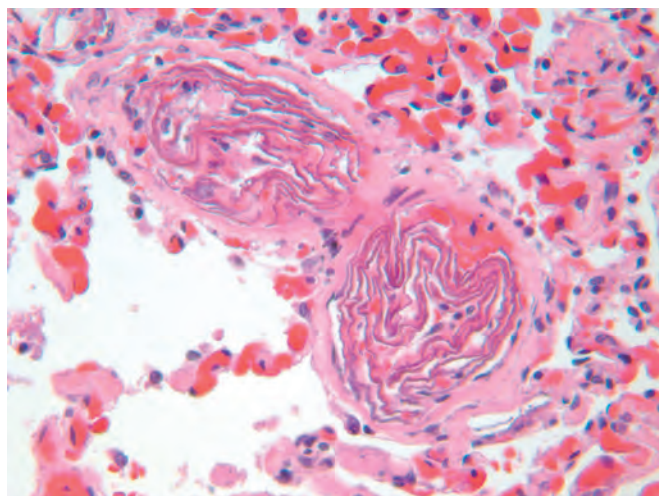


Figura 4.18 Embolia de líquido amniótico. Se aprecian dos pequeñas arteriolas pulmonares llenas de espirales en láminas de células escamosas fetales. Hay edema importante y congestión. Otras zonas del pulmón contenían pequeños trombos en proceso de organización compatibles con coagulación intravascular diseminada. (Por cortesía de la Dra. Beth Schwartz, Baltimore, Md.)

CONCEPTOS CLAVE

EMBOLIA

- Un émbolo es una masa sólida, líquida o gaseosa transportada por la sangre a un lugar distinto de su origen; la mayoría son trombos desprendidos.
- Los émbolos pulmonares provienen fundamentalmente de TVP de las extremidades inferiores; sus efectos dependen del tamaño del émbolo y el lugar donde se aloja. Las consecuencias pueden consistir en insuficiencia cardíaca derecha, hemorragia pulmonar, infarto pulmonar o muerte súbita.
- Los émbolos sistémicos provienen de trombos murales cardíacos o valvulares, aneurismas aórticos o placas ateroescleróticas; un émbolo causará infarto del tejido según el lugar de la embolia y la presencia o ausencia de circulación colateral.

INFARTO

Un infarto es un área de necrosis isquémica causada por la oclusión de la vascularización arterial o el drenaje venoso. El infarto tisular es una causa frecuente y extremadamente importante de enfermedad clínica. Cerca del 40% de todas las muertes en EE. UU. están causadas por enfermedades cardiovasculares, y la mayoría se puede atribuir a infarto de miocardio o cerebral. El infarto pulmonar también es una complicación frecuente en muchas situaciones clínicas, el infarto intestinal suele ser mortal, y la necrosis isquémica de las extremidades (*gangrena*) es un problema grave en la población diabética.

En la inmensa mayoría de los infartos existe trombosis o embolia arterial. Causas menos frecuentes de obstrucción arterial causante de infarto son vasoespasmo local, hemorragia en una placa ateromatosa o compresión extrínseca de vasos (p. ej., por un tumor). Otras causas infrecuentes de infarto tisular comprenden torsión de un vaso (p. ej., en la torsión testicular o vólvulo intestinal), rotura vascular traumática o compromiso vascular secundario a edema (p. ej., *síndrome del*

compartimento anterior de la pierna), o bien por compresión en un saco herniario. Aunque la trombosis venosa es capaz de causar infarto, el resultado más frecuente es solo congestión; en esta situación, se abren rápidamente canales de derivación que permiten flujo de salida vascular, que, a su vez, mejora el flujo arterial. Los infartos secundarios a trombosis venosas son, por tanto, más probables en órganos con una sola vena eferente (p. ej., testículos y ovarios).

MORFOLOGÍA

Los infartos se clasifican según su color y la presencia o ausencia de infección; son rojos (hemorrágicos) o blancos (anémicos), y sépticos o estériles.

- Los **infartos rojos** (fig. 4.19A) se producen: 1) con oclusiones venosas (p. ej., torsión testicular, v. capítulo 19); 2) en tejidos laxos y esponjosos (p. ej., pulmón) en los que puede acumularse sangre en la zona infartada; 3) en tejidos con circulación doble (p. ej., intestino delgado y pulmón) que permiten que la sangre fluya desde una irrigación paralela no obstruida a la zona necrótica; 4) en tejidos previamente congestionados por un drenaje venoso muy lento, y 5) cuando se restablece el flujo en una zona de oclusión arterial previa y necrosis (p. ej., tras la angioplastia de una obstrucción arterial).

- Los **infartos blancos** (fig. 4.19B) aparecen con oclusiones arteriales en órganos sólidos con circulación arterial terminal (p. ej., corazón, bazo y riñón), en los que la densidad del tejido limita la salida de sangre de capilares adyacentes al área necrótica.

Los infartos tienden a adoptar forma de cuña, con el vaso ocluido en el vértice y la base formada por la periferia del órgano (v. fig. 4.19); si la base es una superficie serosa, puede haber un exudado fibrinoso por encima resultante de una reacción inflamatoria aguda a los mediadores liberados por las células dañadas y necróticas. Los infartos recientes están mal definidos y son ligeramente hemorrágicos, pero, en unos días, los bordes tienden a definirse mejor por un cerco estrecho de congestión atribuible a inflamación. Tiempo después, los infartos secundarios a oclusiones arteriales en órganos con vascularización doble se vuelven normalmente más claros y mejor definidos (v. fig. 4.19B). En contraste, en el pulmón, los infartos hemorrágicos son la norma (v. fig. 4.19A). Los eritrocitos extravasados en los infartos hemorrágicos son

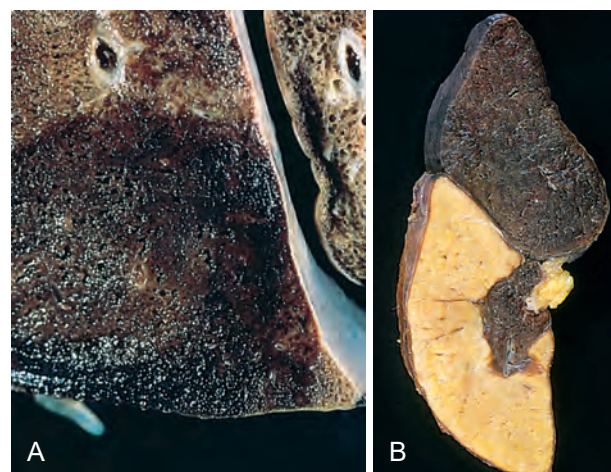


Figura 4.19 Infartos rojo y blanco. A. Infarto rojo pulmonar hemorrágico en forma de cuña. B. Infarto blanco muy bien delimitado en el bazo.



Figura 4.20 Infarto de riñón antiguo reemplazado por una gran cicatriz fibrosa.

fagocitados por macrófagos, que convierten el hierro del hemo en hemosiderina; en cantidades pequeñas no cambian apreciablemente el color del tejido, pero una hemorragia extensa deja un residuo firme y marrón, rico en hemosiderina.

La característica histológica dominante del infarto es la **necrosis coagulativa isquémica** (v. capítulo 2). Resulta importante destacar que, si la oclusión vascular se produjo poco tiempo (de minutos a horas) antes del fallecimiento de la persona, pueden faltar los cambios histológicos; se necesitan 4-12 h para que el tejido muerto muestre evidencias microscópicas de necrosis. La inflamación aguda aparece en los bordes del infarto en unas horas, y suele ser bien definida en 1-2 días. Finalmente comienza una reacción reparadora en los bordes preservados (v. capítulo 3). Si el tejido alberga células madre tisulares, puede producirse la regeneración del parénquima en la periferia, donde está preservada la arquitectura del estroma subyacente. Sin embargo, la mayoría de los infartos son reemplazados en último término por una cicatriz (fig. 4.20). El cerebro es la excepción a esta norma, ya que los infartos del sistema nervioso central resultan en **necrosis licuefactiva** (v. capítulo 2).

Los **infartos sépticos** se producen en caso de embolia de vegetaciones infectadas de válvulas cardíacas o cuando los microbios colonizan el tejido necrótico. En estos casos, el infarto se convierte en un absceso, con una reacción inflamatoria correspondientemente mayor (v. capítulo 3). No obstante, la secuencia final de organización sigue el patrón descrito.

Factores que influyen en el desarrollo del infarto. Una oclusión vascular puede causar efectos que oscilan entre prácticamente ninguno hasta disfunción tisular y necrosis de la entidad suficiente para causar la muerte. Las variables que influyen en el resultado de las oclusiones vasculares son las siguientes:

- **Anatomía de la vascularización.** La existencia de una irrigación sanguínea alternativa es el determinante más importante de la aparición o no de lesiones tisulares en caso de oclusión de un vaso. Como mencionamos anteriormente, los pulmones tienen una vascularización doble, de la arteria pulmonar y bronquial, que les protege frente a los infartos inducidos por tromboembolias. Del mismo modo, el hígado, con su circulación doble de la arteria hepática y vena porta, y la mano y el antebrazo, cuya vascularización depende de la arteria cubital y la radial, son relativamente resistentes al infarto. A diferencia de estos, las circulaciones renal y esplénica son arteriales terminales, y la obstrucción vascular suele causar la muerte del tejido.

- **Velocidad de la oclusión.** Las oclusiones de desarrollo lento tienen menos probabilidades de causar infarto, porque dejan tiempo para la creación de vías de perfusión colaterales. Por ejemplo, las tres arterias coronarias principales del corazón están conectadas por pequeñas anastomosis interarteriolas, que normalmente tienen un flujo funcional mínimo. Si una de las coronarias se ocluye lentamente (por una placa aterosclerótica estenosante), el flujo de esta circulación colateral puede aumentar en la cuantía necesaria para impedir el infarto, incluso aunque la arteria coronaria más grande termine por ocluirse.
- **Vulnerabilidad del tejido a la hipoxia.** Las neuronas sufren daños irreversibles cuando quedan privadas de su irrigación sanguínea durante tan solo 3-4 min. Las células miocárdicas, aunque más resistentes que las neuronas, también son bastante sensibles y mueren tras 20-30 min de isquemia (aunque, como mencionamos anteriormente, los cambios en el aspecto de las células muertas tardan 4-12 h en aparecer). Por el contrario, los fibroblastos del miocardio siguen siendo viables incluso tras muchas horas de isquemia (v. capítulo 12).
- **Hipoxemia.** Lógicamente, una concentración sanguínea de O_2 anormalmente baja (independientemente de su causa) aumenta la probabilidad y la extensión del infarto.

CONCEPTOS CLAVE

INFARTO

- Los infartos son áreas de necrosis isquémica causadas con más frecuencia por oclusión arterial (debida normalmente a trombosis o embolia); la obstrucción del drenaje venoso es una causa menos frecuente.
- Los infartos causados por oclusión venosa o en tejidos esponjosos con vascularización doble y en los que puede acumularse sangre suelen ser hemorrágicos (rojos); los causados por oclusión arterial en tejidos compactos son característicamente claros (blancos).
- La oclusión vascular causa o no infarto del tejido dependiendo de la vascularización colateral, velocidad a la que se produce la obstrucción, susceptibilidad intrínseca del tejido a la lesión isquémica y oxigenación de la sangre.

SHOCK

El shock es un estado de insuficiencia respiratoria que altera la perfusión tisular y provoca hipoxia celular. En el inicio, la lesión celular es reversible, pero el shock prolongado causa, en último término, lesión tisular irreversible y puede ser mortal. El shock puede complicar hemorragias graves, quemaduras o traumatismos extensos, infarto de miocardio, embolia de pulmón y sepsis microbianas. Sus causas pertenecen a tres categorías globales (tabla 4.3):

- **Shock cardíaco:** resulta de un gasto cardíaco bajo secundario a la insuficiencia de la bomba miocárdica. Esta puede deberse a lesiones miocárdicas intrínsecas (infarto), arritmias ventriculares, compresión extrínseca (taponamiento cardíaco; v. capítulo 11) y obstrucción de la vía de salida (p. ej., embolia pulmonar).
- **Shock hipovolémico:** secundario a gasto cardíaco bajo debido a un volumen sanguíneo reducido, como sucede en las hemorragias masivas o pérdida de líquido por quemaduras graves.
- **La sepsis, el shock séptico y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica** son estados interrelacionados y, en cierta medida,

Tabla 4.3 Tres tipos principales de shock

Tipo de shock	Ejemplos clínicos	Mecanismos principales
Cardiogeno	Infarto de miocardio Rotura ventricular Arritmia Taponamiento cardíaco Embolia pulmonar	Insuficiencia de la bomba miocárdica debida a lesiones intrínsecas del miocardio, compresión extrínseca u obstrucción al flujo de salida
Hipovolémico	Pérdida de líquidos (p. ej., hemorragia, vómitos, diarrea, quemaduras, traumatismos)	Volumen sanguíneo o plasmático inadecuado
Shock asociado a la inflamación sistémica	Infecciones microbianas devastadoras (bacterianas y fúngicas) Superantígenos (p. ej., síndrome del shock tóxico) Traumatismos, quemaduras, pancreatitis	Activación de cascadas de citocinas; vasodilatación periférica y estasis de sangre; activación/lesión endotelial; daño inducido por leucocitos; coagulación intravascular diseminada

solapados. Las definiciones siguientes están basadas en las Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (2016):

- La *sepsis* se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada a la infección.
- El *shock séptico* se define como un subgrupo dentro de la sepsis, en el que unas anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente pronunciadas se asocian a mayor riesgo de mortalidad que el de la sepsis sola.
- El *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)* es un trastorno de tipo séptico asociado a inflamación sistémica, desencadenado por diversas agresiones no microbianas, como quemaduras, traumatismos y/o pancreatitis. Una característica patógena común al SRIS y al shock séptico es la producción masiva de mediadores inflamatorios a cargo de células del sistema inmunitario innato y adaptativo, que provoca vasodilatación arterial, extravasación vascular y acumulación de sangre venosa. Tras la introducción del tratamiento con linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T), en pacientes oncológicos se ha observado un síndrome yatrógeno similar, llamado *síndrome de liberación de citocinas*. Las anomalías cardiovasculares asociadas al SRIS provocan hipoperfusión tisular, hipoxia celular y alteraciones metabólicas causantes de disfunción orgánica y, cuando son graves y persistentes, de insuficiencia orgánica y muerte.
- Con menos frecuencia puede aparecer shock en lesiones de la médula espinal (*shock neurogénico*) o en reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE (*shock anafiláctico*; v. capítulo 6). En estos dos tipos de shock, la vasodilatación aguda provoca hipotensión e hipoperfusión tisular.

Patogenia del shock séptico

El shock séptico provoca el 2% del total de las hospitalizaciones en EE. UU. El 50% de ellas requieren tratamiento en unidades de cuidados intensivos. El número de casos registrados en el país supera los 750.000 al año, y su incidencia va en aumento, irónicamente en relación con las mejoras en el soporte vital de pacientes con enfermedades críticas y también con el creciente número de pacientes inmunodeprimidos (por quimioterapia, inmunodepresión, edad avanzada o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana) y la cada vez mayor prevalencia de organismos resistentes a múltiples fármacos en el entorno hospitalario. A pesar de las mejoras asistenciales, la mortalidad se mantiene en torno al 50%. El shock séptico está producido con más frecuencia por infecciones bacterianas por grampositivos, seguido de bacterias gramnegativas y hongos.

La capacidad de diversos microorganismos de causar shock séptico es congruente con la idea de que distintos elementos

microbianos pueden desencadenar el proceso. Como se mencionó en el capítulo 3, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliales y componentes solubles del sistema inmunitario innato (p. ej., complemento) reconocen varias sustancias derivadas de los microorganismos y son activadas por ellas. Después de la activación, estas células y factores ponen en marcha distintas respuestas inflamatorias y antiinflamatorias que interaccionan de una forma compleja y aún no totalmente conocida para producir shock séptico e insuficiencia orgánica (fig. 4.21).

Se cree que los factores principales de la fisiopatología del shock séptico son los siguientes:

- *Respuestas inflamatorias y antiinflamatorias.* En la sepsis, distintos elementos de la pared celular microbiana se unen a receptores de las células del sistema inmunitario innato, desencadenando respuestas proinflamatorias. Los probables iniciadores de la inflamación en la sepsis son las vías de señales situadas a continuación de los receptores de tipo Toll (TLR; v. capítulo 5), que reconocen múltiples sustancias microbianas que contengan *patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)*, y *patrones moleculares a asociados al daño (DAMP)*, así como receptores acoplados a la proteína G que detectan péptidos bacterianos, y receptores de leptina de tipo C, como las Dectinas. La unión a estos receptores aumenta la expresión de los genes que codifican mediadores inflamatorios por activación y translocación nuclear del factor de transcripción nuclear κB (NF- κB). Los mediadores regulados al alza incluyen numerosas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1), la IL-12, la IL-18 y el interferón γ (IFN- γ), así como otros mediadores inflamatorios, como la proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1). También están elevados marcadores de inflamación aguda, como la proteína C reactiva y la *procalcitonina*. También se generan especies reactivas del oxígeno y lípidos mediadores, como prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PAF). Estas moléculas efectoras inducen a las células endoteliales (y otros tipos de células) a regular al alza la expresión de moléculas de adhesión, y estimulan aún más la producción de citocinas y quimiocinas. La cascada del complemento también es activada por componentes microbianos, de forma directa y a través de la actividad proteolítica de la plasmina (v. capítulo 3), resultando en la producción de anafilotoxinas (C3a, C5a), fragmentos quimiotácticos (C5a) y opsoninas (C3b); todos ellos contribuyen al estado proinflamatorio. Además, los componentes microbianos pueden activar directamente la coagulación a través del factor XII e indirectamente mediante la alteración de la función endotelial (descrita más adelante). La activación generalizada de trombina que acompaña a estos procesos puede incrementar aún

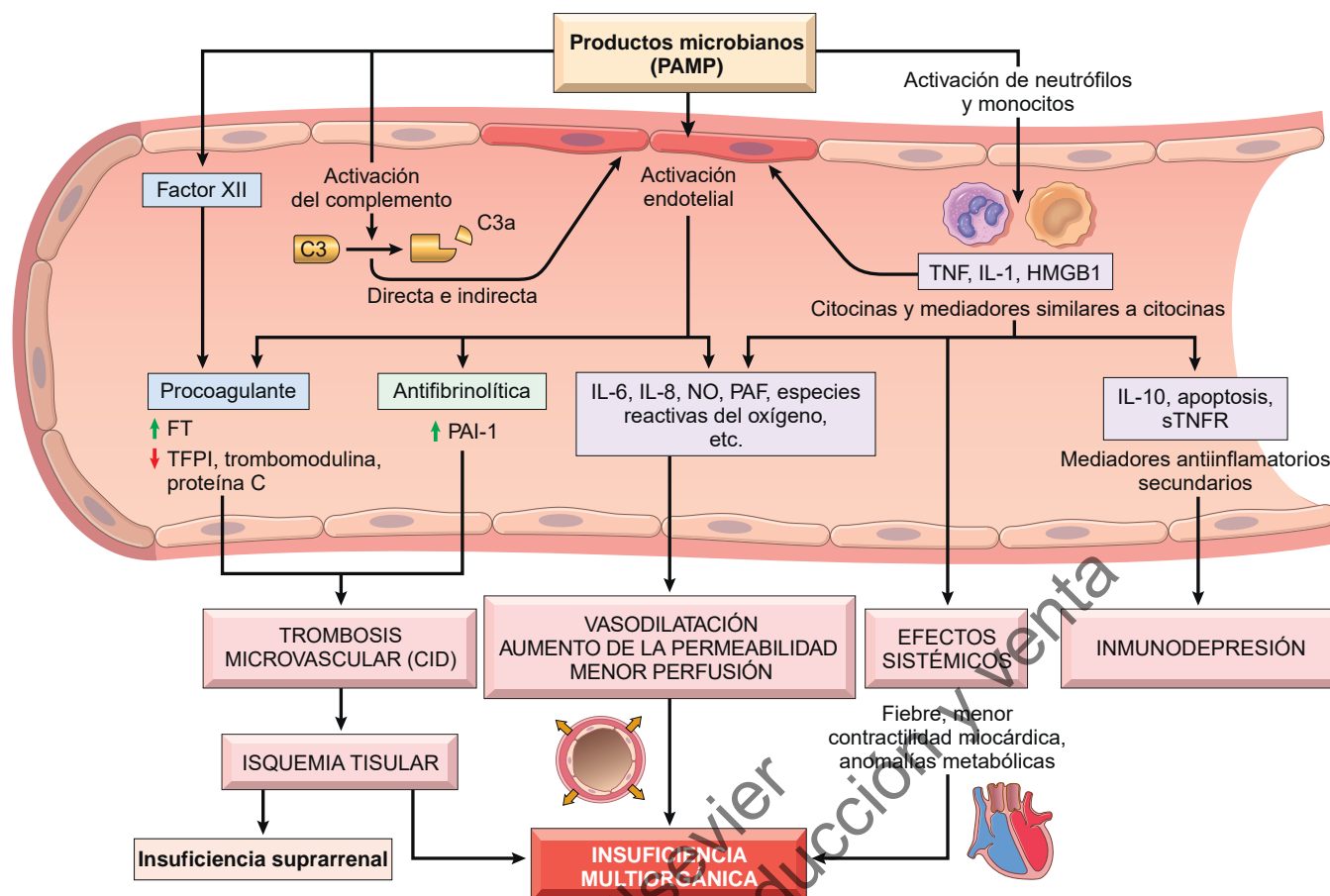


Figura 4.21 Vías principales en la patogénesis del shock séptico. Los productos microbianos (PAMP, o patrones moleculares asociados a patógenos) activan las células endoteliales y los elementos celulares y humorales del sistema inmunitario innato, iniciando una cascada de procesos que conducen a la insuficiencia multiorgánica terminal. El texto contiene más detalles. C3, componente del complemento 3; C3a, componente del complemento 3a; CID, coagulación intravascular diseminada; FT, factor tisular; HMGB1, proteína de alta movilidad del grupo 1; IL, interleucina; NO, óxido nítrico; PAF, factor activador de plaquetas; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1; sTNFR, receptor del factor de necrosis tumoral soluble; TFPI, inhibidor de la vía del factor tisular.

más la inflamación al activar receptores activados por proteasas en las células inflamatorias.

El estado hiperinflamatorio iniciado por la sepsis desencadena mecanismos inmunodepresores contrarreguladores, en los que participan células inmunitarias innatas y adaptativas. Como resultado, los pacientes sépticos oscilan entre estados de hiperinflamación e inmunodepresión durante la evolución clínica. Se han propuesto varios mecanismos de la supresión inmunitaria, como el desplazamiento de citocinas proinflamatorias (Th1) a antiinflamatorias (Th2) (v. capítulo 5), producción de mediadores antiinflamatorios (p. ej., receptor soluble de TNF, antagonista de receptores de IL-1 e IL-10), apoptosis de linfocitos, efectos inmunodepresores de las células apoptóticas e inducción de anergia celular.

La actual evidencia indica que se desencadenan simultáneamente. La intensidad de cada una de estas reacciones depende de múltiples factores, tanto intrínsecos del paciente (p. ej., genética y enfermedades subyacentes) como patógenos (p. ej., virulencia y carga).

- **Activación y lesión del endotelio.** El estado proinflamatorio y la activación de células endoteliales asociada a la sepsis provoca extravasación vascular generalizada y edema tisular, con sus efectos perniciosos sobre el aporte de nutrientes y

retirada de productos de desecho. Un efecto de las citocinas inflamatorias es distender las uniones herméticas entre células endoteliales, haciendo que pueda salir el contenido de los vasos, con el resultado de acumulación de líquido edematoso rico en proteínas por todo el organismo. Esta alteración impide la perfusión tisular y puede verse exacerbada por los intentos de mejorar al paciente con líquidos intravenosos. El endotelio activado también regula al alza su producción de NO y otros mediadores inflamatorios vasoactivos (p. ej., C3a, C5a y PAF), que contribuyen a la relajación del músculo liso vascular y la hipotensión sistémica. Otra característica de la sepsis es la disfunción microvascular. Hay un incremento de capilares con flujo intermitente y heterogeneidad del flujo en distintos lechos capilares, y se pierde la autorregulación normal del flujo basada en el entorno metabólico tisular. Estos cambios causan una descompensación entre las necesidades y el aporte de oxígeno.

- **Inducción de un estado procoagulante.** La alteración de la coagulación es suficiente para producir una complicación terrible, la CID, en la mitad de los pacientes sépticos. La sepsis altera la expresión de muchos factores con el fin de favorecer la coagulación. Las citocinas proinflamatorias aumentan la producción de factor tisular por parte de los monocitos y posiblemente también de las células endoteliales, y reducen

la generación de factores endoteliales anticoagulantes, como el inhibidor de la vía del factor tisular, trombomodulina y proteína C (v. fig. 4.10). También amortiguan la fibrinólisis al aumentar la expresión del PAI-1 (v. fig. 4.10). Algunos estudios apuntan a una implicación de las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN, v. capítulo 3) en la promoción del estado procoagulante, estimulando las vías de coagulación tanto intrínsecas como extrínsecas. La extravasación vascular y el edema tisular reducen el flujo sanguíneo a nivel de los pequeños vasos, produciéndose estasis y reduciendo la retirada de factores de la coagulación activados. Al actuar en conjunto, estos efectos provocan la activación sistémica de trombina y el depósito de trombos ricos en fibrina en los pequeños vasos, a menudo por todo el organismo, comprometiendo aún más la perfusión tisular. En la CID plenamente desplegada, el consumo de factores de la coagulación y plaquetas es tan grande que aparecen déficits de estos factores, conduciendo a sangrados y hemorragias concomitantes (v. capítulo 14).

- **Anomalías metabólicas.** Los pacientes sépticos presentan resistencia a la insulina e hiperglucemia. Algunas citocinas, como TNF e IL-1, hormonas inducidas por el estrés (glucagón, hormona del crecimiento y glucocorticoides) y las catecolaminas inducen gluconeogénesis. Al mismo tiempo, las citocinas proinflamatorias suprimen la liberación de insulina, a la vez que promueven resistencia a esta hormona en el hígado y otros tejidos, probablemente alterando la expresión de superficie del transportador de la glucosa 4 (GLUT-4). La hiperglucemia reduce la función de los neutrófilos (suprimiendo así su actividad bactericida) y causa un aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Aunque la sepsis se asocia inicialmente con un gran aumento agudo en la producción de glucocorticoides, esta fase puede seguirse de insuficiencia suprarrenal y déficit funcional de glucocorticoides. Esto se debería a la reducción de la capacidad de síntesis de glándulas suprarrenales indemnes, o bien a necrosis suprarrenal patente secundaria a CID (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*, v. capítulo 20). Por último, la hipoxia celular y la menor fosforilación oxidativa conducen al aumento de la producción de lactato y acidosis láctica.
- **Disfunción de órganos.** La hipotensión sistémica, el edema intersticial, la disfunción microvascular y las trombosis de pequeños vasos reducen el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos que, debido a la hipoxia celular, no logran utilizar adecuadamente los nutrientes que les llegan. El daño mitocondrial debido a estrés oxidativo deteriora el uso del oxígeno. Las concentraciones elevadas de citocinas y mediadores secundarios reducen la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco, mayor permeabilidad vascular y lesión endotelial pueden provocar el *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (v. capítulo 13). En último término, estos factores se unen para causar la insuficiencia de múltiples órganos, especialmente riñones, hígado, pulmones y corazón, culminando en la muerte.

La gravedad y el pronóstico del shock séptico probablemente dependan de la extensión y virulencia de la infección; estado inmunitario del huésped; presencia de otras enfermedades concomitantes, y el patrón y grado de producción de mediadores. La multiplicidad de factores y la complejidad de las interacciones subyacentes a la sepsis explican por qué la mayoría de los intentos de intervenir terapéuticamente con antagonistas de mediadores específicos han fracasado, o incluso han provocado efectos perjudiciales en algunos casos. Como se ha indicado anteriormente, otro

factor implicado en la falta de neutralización de las citocinas proinflamatorias es la activación concurrente de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. El tratamiento de referencia sigue consistiendo en antibióticos para tratar la infección y líquidos intravenosos, vasopresores y oxígeno complementario con el fin de mantener la presión arterial y limitar la hipoxia tisular. Basta con reseñar que, incluso en los mejores centros clínicos, el shock séptico aún es un problema clínico que se nos resiste.

Un grupo adicional de proteínas bacterianas secretadas, llamadas *superantígenos*, también causan un síndrome similar al shock séptico (p. ej., *síndrome del shock tóxico*). Los superantígenos son activadores de linfocitos T policlonales que inducen la liberación de grandes cantidades de citocinas con distintas manifestaciones clínicas, desde exantema difuso hasta vasodilatación, hipotensión, shock y muerte.

Fases del shock

El shock es un trastorno progresivo que produce la muerte si los problemas subyacentes no se corrigen. Aún no están claros los mecanismos exactos de la muerte relacionada con la sepsis. Aparte del aumento de la apoptosis en linfocitos y enterocitos, la necrosis celular es mínima. La muerte habitualmente se debe a la insuficiencia de múltiples órganos, que no suelen presentar hallazgos morfológicos que expliquen su disfunción. En el shock hipovolémico y el cardíaco, sin embargo, la evolución que conduce al fallecimiento de un paciente se conoce razonablemente bien. A menos que la lesión sea masiva y rápidamente mortal (p. ej., hemorragia masiva por rotura de aneurisma aórtico), estos tipos de shock tienden a evolucionar en tres fases generales (aunque la distinción es en cierta medida artificial). Estas etapas se han documentado más claramente en el shock hipovolémico, si bien son comunes a otras formas de shock:

- **Fase no progresiva inicial**, durante la que se activan mecanismos compensadores reflejos y se mantiene la perfusión de los órganos vitales.
- **Fase progresiva**, caracterizada por hipoperfusión tisular y aparición de deterioro circulatorio y desequilibrios metabólicos, incluida acidosis.
- **Fase irreversible**, en la que las lesiones celulares y tisulares son tan graves que la supervivencia es imposible, aunque se corrijan las alteraciones hemodinámicas.

Al inicio de la fase no progresiva del shock, varios mecanismos neurohumorales ayudan a mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. Estos mecanismos son reflejos de barorreceptores, liberación de catecolaminas y hormona antidiurética, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y estimulación simpática generalizada. El efecto neto es taquicardia, vasoconstricción periférica y conservación renal de fluidos. La vasoconstricción cutánea es la responsable de la frialdad y la palidez características de la piel en el shock (aunque el shock séptico puede causar inicialmente vasodilatación cutánea, por lo que el paciente puede presentar una piel enrojecida y caliente). Los vasos coronarios y cerebrales son menos sensibles a las señales simpáticas y mantienen, por tanto, una relativa normalidad en cuanto a calibre, flujo sanguíneo y aporte de oxígeno. Así pues, la sangre es derivada de la piel a órganos vitales, como el corazón y el cerebro.

Si no se corrigen las causas subyacentes, el shock pasa imperceptiblemente a la fase progresiva, que, como se ha mencionado, se caracteriza por hipoxia tisular generalizada. Ante el déficit persistente de oxígeno, la respiración aerobia intracelular se sustituye por glucólisis anaeróbica, con producción excesiva de

ácido láctico. La acidosis metabólica láctica resultante reduce el pH tisular que amortigua la respuesta vasomotora; las arteriolas se dilatan, y la sangre comienza a estancarse en la microcirculación. El estancamiento periférico no solo empeora el gasto cardíaco, sino que, además, pone a las células endoteliales en riesgo de desarrollar lesiones anóxicas, con la CID consiguiente. Ante la hipoxia tisular generalizada, los órganos vitales se ven afectados y comienzan a fallar.

En ausencia de una intervención adecuada, o en casos graves, el proceso avanza en última instancia a una fase irreversible. La lesión celular generalizada se refleja en la fuga de enzimas lisosómicas, agravando aún más el estado de shock. La función contráctil del miocardio empeora, en parte por el aumento de la síntesis de NO. El intestino isquémico puede permitir que la flora intestinal llegue a la circulación, por lo que es posible que se superponga un shock séptico bacteriémico. Habitualmente, el cuadro progresa a insuficiencia renal por lesión isquémica del riñón (v. capítulo 14) y, a pesar de la aplicación de las mejores intervenciones terapéuticas, la espiral clínica descendente culmina en muerte.

MORFOLOGÍA

Los efectos celulares y tisulares inducidos por el shock son, en esencia, los correspondientes a la lesión hipóxica (v. capítulo 2), y son causados por una combinación de **hipoperfusión y trombosis microvascular**. Aunque cualquier órgano puede verse afectado, los más afectados suelen ser el encéfalo, el corazón, los riñones, las glándulas suprarrenales y el tubo digestivo. Los **trombos de fibrina** pueden formarse en cualquier tejido, si bien son más fáciles de visualizar en los glomérulos renales. Es probable observar **pérdida de lípidos en las células corticosuprarrenales**, y ello refleja un aumento del uso de los lípidos almacenados para sintetizar esteroides. Aunque los pulmones son resistentes a la lesión hipóxica que se produce tras una hemorragia en el shock hipovolémico, la sepsis o los traumatismos pueden inducir un daño alveolar difuso (v. capítulo 13), dando lugar al llamado «**pulmón de shock**». Salvo las neuronas y los miocardiocitos perdidos, los tejidos afectados pueden volver por completo a la normalidad si la persona sobrevive.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del shock dependen de la agresión causal. En el shock hipovolémico y el cardiogénico, los pacientes presentan hipotensión, pulso rápido y débil, taquipnea, y piel cianótica, fría y húmeda. En el shock séptico, la piel puede estar inicialmente caliente y enrojecida por vasodilatación periférica. La principal amenaza para la supervivencia se asocia al episodio inicial subyacente (p. ej., infarto de miocardio, hemorragia grave o infección bacteriana). Sin embargo, los cambios cardíacos, cerebrales y pulmonares agravan rápidamente la situación. Si el paciente sobrevive a la agresión inicial, el deterioro de la función renal puede dar paso a una fase dominada por oliguria, acidosis y desequilibrios electrolíticos progresivos.

El pronóstico varía según el origen del shock y su duración. Así pues, más del 90% de los pacientes jóvenes sin otras enfermedades sobreviven al shock hipovolémico con el tratamiento apropiado; por el contrario, el shock séptico y el cardiogénico tienen un pronóstico significativamente peor, incluso con asistencia médica de vanguardia.

CONCEPTOS CLAVE

SHOCK

- El shock se define como estado de hipoperfusión tisular sistémica debido a reducción del gasto cardíaco y/o disminución del volumen sanguíneo circulante eficaz.
- Los tipos principales de shock son cardiogénico (p. ej., infarto de miocardio), hipovolémico (p. ej., hemorragia) y séptico (p. ej., infecciones).
- Si no se corrigen, todos los tipos de shock pueden provocar lesión tisular hipóxica.
- El shock séptico está causado por una desregulación de la respuesta del paciente a las infecciones bacterianas o fúngicas. Se caracteriza por activación de las células endoteliales, vasodilatación, edema, CID y alteraciones metabólicas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Dinámica de fluidos

Chen H, Schrier R: Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes, *Am J Med* 119:S11, 2006. [Revisión de la insuficiencia cardíaca y sobrecarga de fluidos, de hace unos años, que sigue siendo útil.]

Hemostasia y hemorragia

Chapman JC, Hajjar KA: Fibrinolysis and the control of blood coagulation, *Blood Rev* 29:17, 2015. [Análisis actualizado de la fibrinólisis y su función en la regulación de la coagulación.]

Ellery PE, Adams MJ: Tissue factor pathway inhibitor: then and now, *Semin Thromb Hemost* 40:881, 2014. [Avances en el conocimiento de la función del factor tisular en la coagulación.]

Rao LVM, Pendurthi UR, Rao LVM: Endothelial cell protein C receptor dependent signaling, *Curr Opin Hematol* 25:219, 2018. [Excelente revisión de las múltiples funciones de la proteína C.]

Rudinga GR, et al: Protease-activated receptor 4 (PAR4): a promising target for antiplatelet therapy, *Int J Mol Sci* 19:572, 2018. [Análisis de la función de los receptores activados por la proteasa en la hemostasia y en el desarrollo de fármacos dirigidos a los PAR.]

Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al: New fundamentals in hemostasis, *Physiol Rev* 93:327, 2013. [Actualización de varios aspectos de la hemostasia.]

Vojacek JF: Should we replace the terms intrinsic and extrinsic coagulation pathways with tissue factor pathway? *Clin Appl Thromb Hemost* 23:922, 2017. [Breve revisión del papel central del factor tisular en la coagulación.]

Trombosis y tromboembolia

Coleman DM, Obi A, Henke PK: Update in venous thromboembolism: pathophysiology, diagnosis, and treatment for surgical patients, *Curr Probl Surg* 52:233, 2015. [Revisión exhaustiva de esta frecuente alteración clínica.]

Hotoleanu C: Genetic risk factors in venous thromboembolism, *Adv Exp Med Biol – Adv In Internal Med* 906(253), 2017. [Excelente análisis clínico y molecular sobre los estados trombofílicos genéticos.]

Montagnana M, Lippi G, Danese: An overview of thrombophilia and associated laboratory testing. In Favalaro EJ, Lippi G, editors: *Hemostasis and thrombosis: methods and protocols, methods in molecular biology*, 1646, pp 113. [Revisión orientada al laboratorio de los factores genéticos y adquiridos que subyacen a la trombosis.]

Nisio MD, van Es N, Buller H: Deep Vein thrombosis and pulmonary embolism, *Lancet* 388, 2016. [Excelente revisión de estas importantes alteraciones clínicas.]

Prince M, Wenham T: Heparin-induced thrombocytopenia, *Postgrad Med J* 94:453, 2018. [Revisión concisa y actualizada sobre este importante trastorno clínico.]

Sciascia S, Amigo M-C, Roccatello M, et al: Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances, *Nat Rev Rheumatol* 13:549, 2017. [Excelente revisión de la patogenia y las características clínicas del SAA.]

Formas poco frecuentes de enfermedad embólica

Brull SJ, Prielipp RC: Vascular air embolism: a silent hazard to patient safety, *J Crit Care* 42:255, 2017. [Revisión exhaustiva sobre un infrecuente, pero importante, trastorno.]

Fukumoto LE, Fukumoto KD: Fat embolism syndrome, *Nurs Clin North Am* 335, 2018. [Excelente análisis de la fisiopatología y las características clínicas de este trastorno.]

Tamura N, Farhana M, Oda T, et al: Amniotic fluid embolism: pathophysiology from the perspective of pathology, *J Obstet Gynaecol Res* 43:627, 2017. [Análisis de este síndrome poco frecuente, pero de elevada mortalidad.]

Shock séptico

Cecconi M, Evans L, Levy M, et al: Sepsis and septic shock, *Lancet* 392:75, 2018. [Revisión brillante y global del shock séptico.]

Levi M, Poll TVD: Coagulation and sepsis, *Thromb Res* 149:38, 2017. [Análisis de la coagulopatía en la sepsis.]

Moskovitz JB, Levy ZD, Todd LS: Cardiogenic shock, *Emerg Med Clin North Am* 645, 2015. [Análisis de la fisiopatología del shock cardíaco.]

Pfeiler S, Stark K, Massberg F, et al: Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks, *Hematologica* 102:206, 2017. [Abordaje del papel emergente de las TEN en el shock séptico.]

Pool R, Gomez H, Kellum JA: Mechanism of organ dysfunction in sepsis, *Crit Care Clin* 34:63, 2018. [Análisis en profundidad de los múltiples mecanismos que contribuyen a la disfunción orgánica en la sepsis.]

Russell JA, Rush B, Boyd J: Pathophysiology of septic shock, *Crit Care Clin* 34:43, 2017. [Excelente análisis de la patogenia del shock séptico.]

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta