



## REVISIÓN

# Trombosis microvascular<sup>☆</sup>



M.D. Tàssies Penella

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB) Hospital Clinic, Barcelona, España

Recibido el 22 de mayo de 2014; aceptado el 24 de mayo de 2014  
Disponible en Internet el 20 de julio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Trombosis microvascular;  
Coagulación intravascular diseminada;  
Púrpura trombótica trombocitopénica;  
Anticuerpos antifosfolípido;  
Trombocitopenia inducida por heparina

### KEYWORDS

Microvascular thrombosis;  
Disseminated intravascular coagulation;  
Thrombotic thrombocytopenic purpura;  
Anti-phospholipid antibodies,  
Heparin-induced thrombocytopenia

**Resumen** El árbol microvascular está formado por una extensa red de arteriolas, capilares y vénulas que presentan un alto grado de heterogeneidad tanto en la morfología como en la función. El endotelio tiene un importante papel en la hemostasia, manteniendo el balance entre los factores protrombóticos y antitrombóticos. Las manifestaciones clínicas de las trombosis microvasculares suelen ser en forma de disfunción de órganos, en contraste con la sintomatología aguda característica de las trombosis arteriales y venosas. Sin embargo, algunas alteraciones microvasculares trombóticas se manifiestan de forma aguda, comprometiendo en ocasiones la vida del paciente. Los mecanismos responsables de las diferencias en la respuesta trombótica entre vénulas y arteriolas no se conocen plenamente. El objetivo de la presente revisión es recoger las principales entidades en las que la trombosis microvascular es la causa patogénica principal, remarcando las características diferenciales que pueden estar en la base de la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas.

© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Microvascular thrombosis

**Abstract** The microvasculature is composed of a vast network of arterioles, venules, and capillaries with a high degree of heterogeneity both in structure and function. The endothelium has an important role in haemostasis, maintaining the balance between prothrombotic and antithrombotic factors. Microvascular thrombosis usually presents with insidious organ dysfunction, in contrast with the acute clinical presentation of venous or arterial macrovascular thrombosis. However, some microvascular thromboses cause acute symptoms and severe clinical manifestations. The mechanisms underlying the different thrombotic response between venules and arterioles are not completely understood. The present review focuses on microvascular thrombosis as the main cause of several diseases, and the differential characteristics that may explain, in part, the heterogeneity of the clinical manifestations.

© 2014 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

<sup>☆</sup> Parte de la información del manuscrito fue presentada en el VIII Curso de Formación Continuada en Trombosis y Hemostasia de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) celebrado en Valencia en Noviembre de 2013.

Correo electrónico: dtassies@clinic.ub.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2014.05.012>

0003-3170/© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La red microvascular (arteriolas, capilares y vénulas) presenta un alto grado de heterogeneidad morfológica y funcional<sup>1</sup>. Desde el punto de vista morfológico, el endotelio microvascular puede ser continuo, con estrechas uniones intercelulares, como sucede en el sistema nervioso central donde forma la barrera hematoencefálica; fenestrado con funciones de absorción, secreción y filtrado, como sucede en las glándulas endocrinas, tracto gastrointestinal y glomerulo renal; o discontinuo, con poros de 0,1 a 1,0 micras como en los sinusoides hepáticos, médula ósea y bazo. Las paredes capilares son finas con una capa de células endoteliales y pericitos y matriz extracelular. El diámetro medio de los capilares es de unas 8 micras. Debido a su pequeño diámetro, la reología de los capilares es también diferente a la de las venas o las arterias. El flujo sanguíneo y la presión hidrostática de los capilares está controlada por el tono vascular de las arteriolas y las vénulas y es por lo tanto bajo, aunque el *shear stress* es alto por su pequeño diámetro. En la microvasculatura las características reológicas están implicadas en la viscosidad sanguínea.

Desde el punto de vista funcional, y concretamente en lo referente a la hemostasia, el endotelio tiene también un importante papel, manteniendo el balance entre los factores protrombóticos y antitrombóticos<sup>2</sup>. En el hígado se sintetiza y libera a la circulación una cantidad relativamente constante de componentes de la cascada de la coagulación, fibrinógeno y anticoagulantes naturales como la antitrombina, proteína C y proteína S. Las células endoteliales, sin embargo, son capaces de regular la producción de muchos procoagulantes. El resultado es que cada uno de estos mediadores se puede expresar de manera diferencial a lo largo del árbol vascular<sup>3</sup>. Por ejemplo, el receptor endotelial de la proteína C se expresa de manera preferente en los vasos de mayor calibre<sup>4</sup>, el inhibidor de la vía del factor tisular, TFPI, en la microvasculatura<sup>5</sup>, y el activador tisular del plasminógeno, t-PA, en las arterias pulmonares y cerebrales<sup>6</sup> (tabla 1).

Cuando el organismo está sometido a un estímulo inflamatorio sistémico, el sistema vascular puede responder

expresando moléculas procoagulantes y anticoagulantes de manera diferencial entre los distintos lechos vasculares. Esta heterogeneidad funcional podría explicar por qué la disminución o aumento de síntesis de proteínas hemostáticas a nivel sistémico (tanto congénitas como adquiridas) pueden dar lugar a un fenotipo trombótico diferencial que se manifiesta a nivel local arterial, venoso o microvascular<sup>1,3</sup>.

## Patogénesis de la trombosis microvascular

Las trombosis en la microvasculatura presentan algunas características diferenciales respecto a las que ocurren en vasos de mayor calibre. El grado de oclusión microvascular a menudo refleja la gravedad de la enfermedad subyacente y es un mediador de la disfunción de los tejidos afectados, con un gran impacto en la restauración funcional de los mismos. En contraste con la sintomatología aguda característica de las trombosis de vasos de mayor calibre, las manifestaciones clínicas de las trombosis microvasculares suelen ser en forma de disfunción de órganos, a menudo insidiosa. Sin embargo, algunas alteraciones microvasculares trombóticas se manifiestan de forma aguda, en ocasiones comprometiendo la vida del paciente. Aunque la trombosis de la microvasculatura puede ser el lugar de inicio de una trombosis que se extenderá a vasos de mayor calibre, más a menudo es el resultado de una cadena de eventos desencadenada por una enfermedad subyacente. Los mecanismos responsables de las diferencias en la respuesta trombótica entre vénulas y arteriolas no se conocen bien. Se ha sugerido que diferencias en el *shear stress*, más alto en las arteriolas o las interacciones leucocito-endotelio, que se dan principalmente en las vénulas, podrían jugar un papel<sup>7,8</sup>, aunque no se ha demostrado de manera consistente. Existen diferencias específicas de vaso en la producción de óxido nítrico, prostaciclina o factor von Willebrand que podrían ser mecanismos adicionales contribuyentes a la respuesta diferencial<sup>9</sup>. Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, las diferencias en la expresión de moléculas anticoagulantes o procoagulantes en el endotelio de los distintos territorios vasculares pueden también jugar un papel.

En la presente revisión se describirán las características específicas de las microtrombosis que acompañan a la sepsis-coagulación intravascular diseminada (CID); las microtrombosis que podemos denominar de causa autoinmune como la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome antifosfolipídico catastrófico (CAPS), las microangiopatías asociadas a anticuerpos antifosfolipídicos (MAPS), la trombocitopenia inducida por heparina (TIH); y las que se expresan fundamentalmente a nivel cutáneo, como la necrosis cutánea mediada por cumarínicos y la eritromelalgia.

## Sepsis. Coagulación intravascular diseminada

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de una inflamación sistémica secundaria a la infección<sup>10</sup>. Entre los mecanismos fisiológicos de defensa contra las infecciones sistémicas la formación de trombos en la microcirculación tiene un papel importante y forma parte de la denominada inmunotrombosis<sup>11</sup>. Los neutrófilos, ante determinados estímulos, pueden expulsar hacia el exterior la

**Tabla 1** Heterogeneidad fenotípica del endotelio

|                | Distribución                                   |
|----------------|--|
| vWF            | Venas > arterias                               |
| t-PA           | Arteriolas cerebrales y pulmonares             |
| PAI-1          | Aorta  |
| TFPI           | Microvasculatura                               |
| EPCR           | Macrovasculatura                               |
| Trombomodulina | Venas, arterias y capilares excepto cerebrales |
| Factor tisular | No se expresa en el endotelio en reposo        |
| eNOS           | Arterias > venas                               |
| Heparan        | Distribución variable entre distintos vasos    |

eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; EPCR: receptor endotelial de la proteína C; PAI-1: inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; t-PA: activador tisular del plasminógeno; vWF: factor von Willebrand.

cromatina y el contenido de sus gránulos formando redes de fibras extracelulares, los denominados *neutrophil extracellular traps* (NETs), que son capaces de atrapar microorganismos patógenos y contribuir a la formación de trombos<sup>12,13</sup>.

La sepsis se asocia a menudo a CID, con activación de la coagulación y trombosis microvascular que afecta a diversos órganos. Se ha sugerido que la inmunotrombosis puede representar un estado fisiológico inicial en el desarrollo de CID<sup>14</sup>. De forma similar a lo que sucede en la inmunotrombosis, la CID ocurre en la microvasculatura como respuesta a infecciones sistémicas y se inicia y se mantiene por la presencia de moléculas protrombóticas, tales como el factor tisular intravascular, y los nucleosomas asociados a los NETs<sup>15</sup>. Así, la CID puede desencadenarse cuando el mecanismo de inmunotrombosis queda sobrepasado y no es capaz de restringir la diseminación de patógenos o de células dañadas. Esto se traduce en una formación masiva de trombos en la microvasculatura y la activación excesiva de la inflamación que se agrava con la capacidad de ambos procesos de potenciarse mutuamente<sup>16</sup>.

En la fisiopatología de la sepsis el endotelio tiene un papel destacado<sup>17</sup>. En condiciones fisiológicas la célula endotelial tiene una acción predominantemente anticoagulante que previene la agregación plaquetaria, así como la adhesión y migración de las células sanguíneas, además de regular el tono y la permeabilidad vascular. En la sepsis se produce una activación endotelial debido a la acción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación que puede inducir un estado procoagulante que se asocia a daño microvascular generalizado y trombosis<sup>18,19</sup>.

En la sepsis grave, una serie de eventos llevan al desarrollo de un fallo multiorgánico en el que intervienen el daño endotelial y el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica. El incremento de la expresión de citoquinas y de procoagulantes contribuyen al desarrollo de la CID con un fenotipo trombótico<sup>20</sup> demostrándose en autopsias la existencia de microtrombosis diseminada<sup>21</sup>. Las endotoxinas bacterianas, como el lipopolisacárido, se unen a receptores endoteliales desencadenando una respuesta inflamatoria con incremento de la expresión de citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , y IL-6)<sup>22</sup>, expresión de moléculas de adhesión (selectinas E y P), activación del complemento, expresión de factor tisular en la superficie endotelial, en monocitos y macrófagos y generación de micropartículas portadoras de factor tisular, que lleva a la activación de la coagulación<sup>23</sup>. Aunque el endotelio normal expresa EPCR, este se expresa poco en el endotelio de los capilares, haciéndolos más susceptibles a la trombosis. La función de la proteína C también está alterada en la sepsis, favoreciendo el desarrollo de microtrombosis<sup>24</sup>. A la vez, los niveles de otros anticoagulantes naturales, como la antitrombina y el TFPI, se ven alterados por consumo, al estar aumentada la generación de trombina, por disminución de su síntesis o por degradación por la elastasa secretada por los neutrófilos<sup>25</sup>.

En algunos pacientes con sepsis grave se ha demostrado un déficit secundario de ADAMTS-13 (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif-13*) con multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand circulantes<sup>26</sup>. No se conoce plenamente el papel concreto que juega ADAMTS-13 en la fisiopatología de la sepsis y su asociación con la gravedad de la misma. Como en la sepsis

existe un incremento de la producción de factor von Willebrand es posible que, como ocurre en la PTT, los niveles disminuidos de ADAMTS-13 den lugar a la persistencia en la circulación de los multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand y en consecuencia, a la formación de trombos plaquetarios en las arteriolas de la microvasculatura dando lugar a isquemia microvascular y fallo multiorgánico.

## Microtrombosis autoinmunes

Se han englobado bajo este término aquellas entidades que cursan con trombosis microvascular y que se asocian a la presencia de autoanticuerpos.

## Púrpura trombótica trombocitopénica

La PTT es una forma específica de microangiopatía trombótica asociada con una deficiencia de ADAMTS-13 debida a mutaciones genéticas o a la presencia de autoanticuerpos inhibidores. La PTT se asocia con la presencia de trombos ricos en plaquetas en el lecho microvascular. Ya en la descripción de la enfermedad por Moschcowitz en 1924<sup>27</sup> se refería la existencia de trombos hialinos en las arteriolas terminales y los capilares. ADAMTS-13 tiene un dominio proteasa que se encarga de romper los multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand una vez que son secretados por la célula endotelial. La acumulación de multímeros de alto peso molecular que resulta de la deficiencia de ADAMTS-13 lleva a la formación de agregados plaquetarios y, en consecuencia, microtrombos en las arteriolas y los capilares<sup>28</sup>. El modelo actual de ADAMTS-13 como regulador de la agregación plaqueta-factor von Willebrand explica por qué los trombos de la PTT contienen de manera característica abundante factor von Willebrand y plaquetas, pero poca fibrina y se limitan a los entornos con alto *shear stress* de las arteriolas y los capilares. La localización específica de la lesión vascular en la PTT es un buen ejemplo de la heterogeneidad endotelial<sup>29</sup>.

En los estadios avanzados de la PTT pueden verse afectados la mayor parte de los órganos pero la microvasculatura que se afecta en mayor medida es la cerebral, renal, cutánea y miocárdica, mientras que la hepática y pulmonar se afecta con mucha menor frecuencia. Entre los factores que intervienen en la patogenia de la PTT se encuentra la lesión de la célula endotelial. Estudios *in vitro* muestran que el plasma de pacientes con PTT autoinmune es capaz de causar apoptosis en cultivos de células endoteliales de la microvasculatura<sup>30</sup>. Además, los cultivos de células endoteliales de la microvasculatura procedentes de tejidos como el cerebral, renal y cutáneo son más sensibles a la apoptosis inducida por el plasma de pacientes con PTT, mientras que los procedentes de tejido pulmonar o hepático no lo son<sup>30</sup>. El plasma de pacientes con PTT tiene distinto efecto en las células endoteliales de estos órganos: la producción de prostaciclina está disminuida y la apoptosis aumentada en endotelio renal y cerebral, pero no en endotelio de hígado ni de pulmón. Estas observaciones se correlacionan con la localización de los microtrombos en los pacientes con PTT y sugieren que el fenotipo está determinado por la variabilidad de la respuesta de las células endoteliales a un estímulo

**Tabla 2** Mecanismos propuestos de acción de los anticuerpos antifosfolipídicos sobre el sistema hemostático

|  |
|--|
| <i>Acción sobre componentes celulares (plaquetas, monocitos, células endoteliales)</i> |
| -Activación plaquetaria  |
| -Expresión de factor tisular   |
| -Expresión de moléculas de adhesión  |
| <i>Alteración de los sistemas plasmáticos de regulación de la coagulación</i>          |
| -Inhibición de la activación de la proteína C  |
| -Disminución de la proteína S  |
| -Resistencia a la proteína C activada  |
| -Inhibición antitrombina, trombomodulina, TFPI   |
| <i>Inhibición de la fibrinolisis</i>   |
| -Disminución de t-PA   |
| -Incremento de PAI-1   |

PAI-1: inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

global. Estudios experimentales en animales sugieren que la fisiopatología de la PTT requeriría dos *hits*: una actividad alterada del factor von Willebrand (como la que ocurre en la deficiencia de ADAMTS-13) y una activación o apoptosis local de la célula endotelial microvascular<sup>31</sup>.

### Síndrome antifosfolipídico catastrófico y síndromes microvasculares y microtrombóticos asociados a anticuerpos antifosfolipídicos

La hipercoagulabilidad del síndrome antifosfolipídico (SAF) se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos que interfieren en distintas vías de la hemostasia (tabla 2). Estos autoanticuerpos, especialmente los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1, se unen a las células endoteliales e inducen activación endotelial y plaquetaria a la vez que la expresión de factor tisular y de moléculas de adhesión.

Las trombosis microvasculares forman parte de los criterios diagnósticos de SAF<sup>32</sup>, aunque son menos frecuentes que las trombosis en vasos de mayor calibre. En el SAF clásico puede observarse oclusión de vasos de pequeño calibre como parte de las manifestaciones vasculares, siendo los vasos glomerulares, retinianos, cutáneos, pulmonares o hepáticos los más afectados. Sin embargo, el CAPS identificado en 1992 por Asherson<sup>33</sup> es una variante grave del SAF clásico, en la que predominan las oclusiones microvasculares que afectan a varios órganos y se instauran en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos característicamente en un corto periodo de tiempo ocasionando fallo multiorgánico. El CAPS es infrecuente, hallándose en menos del 1% de los pacientes con SAF, aunque en casi la mitad de los pacientes con CAPS, esta es la primera manifestación clínica de SAF<sup>34</sup>. Los criterios diagnósticos del CAPS incluyen evidencia de tres o más órganos afectados, demostración histológica de oclusión vascular en al menos un órgano y presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, generalmente a título alto<sup>35</sup>. Los órganos que se afectan en el CAPS por orden de frecuencia son: riñón, pulmón, sistema nervioso central, piel, corazón, sistema gastrointestinal y adrenal. La patogenia del

CAPS no se conoce plenamente y se han propuesto distintos mecanismos. Entre los factores desencadenantes destacan por frecuencia las infecciones, la cirugía o las complicaciones obstétricas, aunque en casi la mitad de los casos de CAPS no puede identificarse ningún factor desencadenante. En el diagnóstico diferencial se han de considerar entidades como la sepsis, la CID, la PTT, y el síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*). La mortalidad se aproxima al 50% y el tratamiento incluye corticoides, anticoagulación, inmunoglobulinas endovenosas y recambios plasmáticos.

Bajo el término MAPS se han descrito una serie de entidades que presentan microangiopatía trombótica que afecta a pacientes con positividad para anticuerpos antifosfolipídicos. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, sin embargo, no parece predisponer a las trombosis macrovasculares en los MAPS. Los órganos afectados son predominantemente el hígado en el síndrome HELLP; el riñón, sistema nervioso central y la piel en la PTT; y múltiples órganos en la CID. Se ha sugerido que los MAPS pueden desencadenarse por procesos infecciosos, traumatismos, cirugía, neoplasias o con menor frecuencia aparecer durante el embarazo o el puerperio. En ellos, la activación endotelial parece tener un importante papel<sup>36</sup>.

### Trombocitopenia inducida por heparina

La TIH es una complicación rara del tratamiento con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular. Se origina en una alteración inmune que se caracteriza por la formación de anticuerpos dirigidos contra el complejo factor plaquetario 4 (PF4)/heparina. Los pacientes con TIH pueden presentar trombosis venosa, arterial o microvascular, aunque la trombosis venosa es la más habitual<sup>37</sup>. La trombosis macrovascular puede iniciarse con lesiones microvasculares causadas por los agregados plaquetarios que posteriormente se extienden hasta formar lesiones mayores. Sin embargo, las lesiones cutáneas, que aparecen en un 10–20% de pacientes con TIH, son debidas a trombosis microvascular intradérmica<sup>38</sup>. Dichas lesiones se inician como placas eritematosas que pueden evolucionar hacia la necrosis y son dolorosas. Pueden desarrollarse en regiones cutáneas alejadas de los sitios de punción de la heparina, incluso en ausencia de trombocitopenia<sup>39</sup>.

En la TIH los anticuerpos anti-PF4/heparina se unen a los receptores Fc $\gamma$ R1a en la superficie de las plaquetas dando lugar a la activación de las mismas<sup>40</sup>. Hay evidencias que sugieren que dichos complejos IgG no solo están presentes en los trombos plaquetarios sino que también se depositan en el endotelio en el lugar de la trombosis<sup>41</sup>. Las plaquetas activadas en la TIH y las micropartículas que generan pueden activar a su vez a las células endoteliales. Los glucosaminoglicanos endógenos anclados en el endotelio pueden ser una diana adicional para los anticuerpos anti-PF4. Así, se ha postulado también que los anticuerpos en la TIH pueden reconocer el PF4 unido al heparán anclado en la superficie endotelial resultando en la activación directa del endotelio. En consonancia con esta hipótesis, los lechos vasculares que expresen niveles altos de PF4 unido a heparán sulfato o expresen más Fc $\gamma$ R1a podrían ser más vulnerables a la activación endotelial en la TIH. En estudios previos se

ha demostrado una expresión diferencial de Fc $\gamma$ RIIIa en la microcirculación de la dermis, así como una activación preferente de las células endoteliales microvasculares por parte de los anticuerpos de la TIH *in vitro*<sup>41</sup>. Estos datos podrían explicar por qué se afecta preferentemente la microvasculatura cutánea en esta entidad.

## Necrosis cutánea por cumarínicos

Se trata de una complicación poco frecuente del tratamiento con cumarínicos que ocurre en los primeros días después de ser iniciado el tratamiento. Se cree que es debido a la inhibición de la síntesis hepática de proteína C, proteína S, y factores II, VII, IX, y X por los cumarínicos. La proteína C y el factor VII tienen una vida media más corta que el resto de los factores vitamina K dependientes, especialmente el factor X. Como resultado, el rápido descenso de proteína C da lugar a un desequilibrio transitorio entre procoagulantes y anticoagulantes, creando un estado de hipercoagulabilidad que es especialmente notorio en pacientes que ya presentan un déficit de proteína C preexistente<sup>42</sup>. En la necrosis cutánea por cumarínicos la trombosis sucede en la piel preferentemente de localizaciones con abundante tejido adiposo como abdomen, mamas, nalgas o muslos. Se cree que factores locales como la menor irrigación del tejido adiposo facilitarían esta complicación. En el estudio anatomopatológico se observa deposición de fibrina en las vénulas y los capilares de dermis y tejido subcutáneo. La trombosis puede extenderse a las venas de mayor calibre y producir áreas mayores de necrosis<sup>43</sup>.

La distribución específica de las lesiones en la necrosis cutánea por cumarínicos sugiere que el endotelio de la microvasculatura de la dermis es más sensible a cambios puntuales y bruscos en los niveles circulantes de proteína C que el endotelio de otras localizaciones. El tratamiento consiste en la anticoagulación con un anticoagulante de acción rápida y potente, como la heparina.

## Eritromelalgia

Los síndromes mieloproliferativos crónicos tales como la policitemia vera o la trombocitemia esencial se asocian a eritromelalgia, un síndrome que se caracteriza por la coloración roja o azulada, dolorosa, en extremidades, particularmente en los dedos y plantas de los pies, o los dedos de las manos<sup>44</sup>. Las alteraciones microvasculares están causadas por la activación y agregación espontánea de las plaquetas patológicas en zonas de alto *shear stress* como la microcirculación arterial. En la anatomía patológica se demuestra hiperplasia fibromuscular con estrechamiento de la luz vascular, lesión endotelial y trombos ricos en plaquetas en las arteriolas. Aunque la eritromelalgia sin tratamiento puede progresar a gangrena, el síndrome es extremadamente sensible al tratamiento con ácido acetilsalicílico.

## Conclusiones

Las trombosis microvasculares presentan características diferentes a las trombosis en vasos de mayor calibre. La variedad y gravedad de las manifestaciones clínicas puede venir determinada en parte por la heterogeneidad del

endotelio microvascular y la diana de la noxa desencadenante del proceso (infecciones, autoanticuerpos...).

Las trombosis microvasculares que cursan con manifestaciones sistémicas son graves y requieren de un diagnóstico preciso y de la instauración de un tratamiento precoz y efectivo. Aun así, la mortalidad en algunas de ellas es alta.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a006429.
2. Kwaan HC, Samama MM. The significance of endothelial heterogeneity in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:286–300.
3. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular bed specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med.* 1999;340:1555–64.
4. Laszik Z, Mitro A, Taylor FB, Ferrell G, Esmon CT. Human protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels: implications for the control of the protein C pathway. *Circulation.* 1997;96:3633–40.
5. Osterud B, Bajaj MS, Bajaj SP, On behalf of the Subcommittee on Tissue factor Pathway Inhibitor (TFPI) of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Sites of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and tissue factor expression under physiologic and pathologic conditions. *Thromb Haemost.* 1995;73:873–5.
6. Levin E, Banka CL, Parry GCN. Progressive and transient expression of tissue plasminogen activator during fetal development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1668–74.
7. Rumbaut RE, Slaaf DW, Burns AR. Microvascular thrombosis models in venules and arterioles in vivo. *Microcirculation.* 2005;12:259–74.
8. Sato M, Ohshima N. Effect of wall shear rate on thrombogenesis in microvessels of the rat mesentery. *Circ Res.* 1990;66:941–9.
9. Broeders MA, Tangelder GJ, Slaaf DW, Reneman RS, Egbrink MG. Endogenous nitric oxide and prostaglandins synergistically counteract thromboembolism in arterioles but not in venules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:163–9.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250–6.
11. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Rev.* 2013;13:34–45.
12. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303:1532–5.

13. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014;123:2768–76.
14. Pfeiler S, Massberg S, Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res*. 2014;133:535–7.
15. Ma AC, Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2008;6:415–20.
16. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417–30.
17. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36:1286–98.
18. Kremer Hovinga JA, Zeerleder S, Kessler P, Romani de WT, van Mourik JA, Hack CE, et al. ADAMTS-13, von Willebrand factor and related parameters in severe sepsis and septic shock. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2284–90.
19. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med*. 2001;29:S21–7.
20. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:367–77.
21. Shimamura K, Oka K, Nakazawa M, Kojima M. Distribution patterns of microthrombi in disseminated intravascular coagulation. *Arch Pathol Lab Med*. 1983;107:543–7.
22. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie*. 2010;30:10–2, 14–6.
23. Soriano AO, Jy W, Chirinos JA, Valdivia MA, Velasquez HS, Jimenez JJ, et al. Levels of endothelial and platelet microparticles and their interactions with leukocytes negatively correlate with organ dysfunction and predict mortality in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33:2540–6.
24. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica*. 1999;84:254–9.
25. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83:536–45.
26. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006;107:528–34.
27. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombi of terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Proc NY Path Soc*. 1924;24:21–4.
28. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112:11–8.
29. Tsai HM. Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30:549–57.
30. Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, Hajjar KA, Soderland C, Laurence J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood*. 1997;89:1224–34.
31. Aird WC. Vascular-bed specific thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:283–91.
32. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.
33. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:508–12.
34. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2009;18:905–12.
35. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the CAPS registry. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:333–8.
36. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation*. 1999;99:1997–2002.
37. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005;94:132–5.
38. Thornsberry LA, LoSicco KI, English JC. The skin and hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:450–62.
39. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest*. 2005;127:1857–61.
40. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood*. 2008;112:2607–16.
41. Blank M, Shoenfeld Y, Tavor S, Praprotnik S, Boffa MC, Weksler B, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia provoke direct activation of microvascular endothelial cells. *Int Immunol*. 2002;14:121–9.
42. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg*. 2000;87:266–72.
43. Kwaan HC. Microvascular thrombosis: a serious and deadly pathologic process in multiple diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:961–77.
44. Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:841–7.