

Aspectos fisiopatológicos de los eventos tromboembólicos en el paciente críticamente enfermo

Mario Pereira Garzón⁽¹⁾; Oscar Sáenz Morales⁽²⁾; Camilo Andrés Manrique⁽³⁾; Ariana M. Sierra Osorio⁽⁴⁾; Álvaro Rodríguez⁽⁵⁾; Erika Paola Vergara Vela⁽⁶⁾; Francisco González Acosta⁽⁷⁾

Resumen

La enfermedad tromboembólica es una de las complicaciones que produce mayor morbi-mortalidad en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI), a pesar del uso de trombopprofilaxis. Los eventos tromboembólicos (ET) pueden pasar desapercibidos por las comorbilidades del paciente crítico en especial las respiratorias y cardíacas, a las que habitualmente se ofrece mayor atención. Existen múltiples factores en los pacientes críticos que condicionan aumento del riesgo de eventos tromboembólicos. Estos a su vez pueden ser de origen microvasculares o macrovasculares, y según el compromiso se desarrollaran complicaciones (disfunción multiorganica en los primeros principalmente y embolismo pulmonar en los segundos), con desenlaces adversos que aumentan la mortalidad. La presente revisión enfoca los aspectos más importantes sobre la epidemiología y fisiopatología de los eventos tromboembólicos en los pacientes críticos.

PALABRAS CLAVE: enfermedad crítica (estado crítico), fisiopatología, tromboembolismo.

Pathophysiological aspects of thromboembolic events in the critically ill patient

Abstract

Despite the use of thromboprophylaxis, thromboembolic disease continues to be one of the leading causes of morbidity and mortality in patients of intensive care units. Thromboembolic events can go unnoticed because of the comorbidities (especially respiratory and cardiac) found in critically ill patients, which usually receive more attention. Critically ill patients have multiple factors that can lead to increased risk of thromboembolic events. These events can be either of microvascular or macrovascular origin, and this determines the complications that can follow (multiple organ dysfunction is more frequent in the first case, and pulmonary embolism in the

⁽¹⁾ Especialista en Medicina Interna, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Especialista en Medicina Interna, Neumología, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾ Especialista en Medicina Interna, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽⁴⁾ Residente I Medicina Interna, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽⁵⁾ Residente III Medicina Interna, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽⁶⁾ Médico Internista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽⁷⁾ Farmacólogo. Servicio de urgencias, Hospital Santa Clara. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

second), whose adverse outcomes increase mortality. This review focuses on the most important epidemiologic and pathophysiological aspects of thromboembolic events in critically ill patients.

KEY WORDS: critical illness (critical condition), pathophysiology, thromboembolism.

Epidemiología y factores de riesgo

Se estima que el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos en paciente críticamente enfermos oscila entre un 5% a 33%. En un estudio se realizó búsqueda activa de tromboembolismo con doppler color encontrando 33% de incidencia de estos eventos en pacientes críticos, con compromiso en miembros superiores en el 15% de los casos, principalmente en relación con el uso de catéteres endovasculares (1).

En contraste, un estudio observacional encontró sólo 5,4% de incidencia en este tipo de pacientes (2).

Hasta 50% de trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores y un 20% de trombosis en miembros superiores desarrollan tromboembolismo pulmonar (TEP) asintomático (3).

A pesar que los eventos de tromboembolismo asintomáticos son muy superiores a los sintomáticos, los desenlaces adversos son similares en términos de morbilidad y mortalidad en ambos tipos de eventos.

Muchos de los casos de tromboembolismo son pasados por alto, dada las comorbilidades de los pacientes en unidades de cuidados intensivo (UCI), a las que habitualmente se ofrece mayor atención. Un estudio encontró una incidencia del 20% de TEP en autopsias realizadas a pacientes críticos sin diagnóstico previo de TEP que habían fallecido en UCI (4).

La importancia de la tromboprofilaxis en pacientes críticos fue evaluada inicialmente por Samama y colaboradores quienes observaron una disminución significativa de los casos de eventos tromboembólicos en pacientes críticos con RR de 0,37 ($p = < 0,001$), en pacientes que recibieron una dosis de enoxaparina de 40mg subcutánea al día, sin aumento de los eventos adversos (5).

Se ha demostrado que labores de educación a los profesionales de la salud aumenta la sospecha de tromboembolismo en pacientes crónicos y agudamente enfermos, de esta manera hay mayor probabilidad de

iniciar un tratamiento profiláctico, logrando así disminución de la morbimortalidad por eventos tromboembólicos en estos pacientes (6).

Un estudio observacional prospectivo, demostró que los principales factores de riesgo para enfermedad tromboembólica en UCI fueron ventilación mecánica (odds ratio [OR] = 1,56), inmovilidad (OR 2,14), uso de catéter venoso femoral (OR 2,24), uso de sedantes (OR 1,52), y las drogas paralizantes (OR 4,81). El uso de warfarina (OR 0,07, $p = ,01$) y heparina intravenosa (OR 0,04, $P < 0,01$) en este estudio se asoció con una disminución del riesgo significativamente (2) (Tabla 1).

Fisiopatología

La enfermedad tromboembólica es una enfermedad multifactorial, en 1856, Rudolf Virchow, patólogo alemán, describió los tres procesos fisiopatológicos de gran impacto, en el desarrollo del tromboembolismo venoso: daño endotelial, flujo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidad (7). Múltiples factores de riesgo se correlacionan con el desarrollo de eventos tromboembólicos, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, cáncer, enfermedades reumatológicas, entre otras y factores asociados a pacientes críticamente enfermos, como lo son estados post quirúrgicos, trauma, sepsis, shock y la monitoria invasiva con dispositivos intravasculares (8); sin embargo es común encontrar múltiples factores, que alteran la homeostasis trombótica, a través de la señalización celular.

La hemostasia depende de un adecuado equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes, que previenen la elevación exagerada de producción de trombina cuando se activan las vías de la coagulación (9). La comprensión del sistema de la coagulación inicia desde 1964, el modelo propuesto por McFarlane, donde la vía extrínseca e intrínseca establecía la explicación de la formación del trombo y planteaba un proceso independiente de la agregación mediado por las plaquetas, sin embargo, fue útil hasta 1994 cuando Shaefer y Monroe presentaron una nueva propuesta actualmente aceptada, que explica en tres

fases la conjugación de las vías planteadas previamente y las plaquetas para la formación de la trombina, de esta manera comprendiendo dicho sistema como mediador biológico, ligado a todo proceso inflamatorio (10).

La interacción entre factores de riesgo con el sistema de coagulación y el proceso de inflamación son determinantes para el desarrollo de eventos catastróficos celulares, que de manera irreversible perjudican el endotelio. Los procesos de activación frente a la lesión endotelial del huésped se caracteriza por la producción local de mediadores inflamatorios, activando el sistema retículo endotelial y el sistema de coagulación, favoreciendo la reparación celular, sin embargo, el impacto de la lesión, expresada mediante las elevadas concentraciones de factores de crecimiento conlleva a un proceso de activación sistémica inflamatoria, con disfunción celular, coagulopatía y migración leucocitaria. La trombina es, por tanto, el blanco donde converge el daño dado por los factores de riesgo, con múltiples reacciones que culminan en la actividad en los sistemas de coagulación e inflamación, como consecuencia generando mayor riesgo de eventos tromboembólicos tanto microvasculares con falla orgánica múltiple secundaria, como macrovasculares (11).

A su vez los agentes responsables de la falla de órganos (infecciones, toxinas y citoquinas inflamatorias) pueden, activar las vías de la coagulación (12).

A continuación se revisa la fisiopatología de las entidades de mayor impacto en el riesgo de tromboembolismo venoso en cuidado crítico.

Sepsis

La sepsis como entidad de mayor impacto en cuidado crítico consta de tres fases en la activación del sistema de coagulación iniciando con la respuesta a la infección, donde tienen lugar factores pro inflamatorios, activando las vías de la coagulación, generando la respuesta trombótica a la infección y finalizando con la respuesta fibrinolítica, comprometiendo el aporte energético en la microcirculación y expresando el daño múltiple de órganos (13).

Todos los pacientes con sepsis tienen anomalías de la coagulación, las cuales pueden ir desde activación sutil de la coagulación sólo detectable por pruebas de laboratorio, con leve aumento de los tiempos de coagulación, hasta un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID) fulminante (14).

El cuadro clínico de la CID varía entre eventos tromboembólicos hasta falla multiorgánica por depósitos de fibrina.

Además, pacientes sépticos pueden cursar con disminución del conteo de plaquetas, debido a disminución de la producción, aumento del consumo o destrucción, y sequestro a nivel esplénico y endotelial por el sistema monocito-macrófago (15).

Varios mecanismos en diferentes fases del balance hemostático actúan simultáneamente hacia un estado procoagulante (Figura 1).

El principal factor involucrado en la generación de trombina en pacientes con sepsis es el factor tisular. En sepsis, las células mononucleares circulantes, estimula-

Tabla 1. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso.

Heredados	Agudos Disminución de la movilidad	Crónicos Edad > 65 años
Trombofilias:	Evento cerebrovascular con parálisis	Embarazo o postparto
Deficiencia de antitrombina, proteína C, proteína S	EPOC exacerbado con ventilación mecánica	Anovulatorios orales o terapia de reemplazo hormonal
Factor V de Leiden	Infarto agudo al miocardio	Síndrome nefrótico
Resistencia de proteína C	Falla cardíaca NYHA III + IV	Neoplasias
activada sin factor V de Leiden	Sepsis	Policitemia vera
Disfibrinogenemia	Dispositivos intravasculares	Quimioterapia
Deficiencia de plasminógeno	Deshidratación	Enfermedad vascular venosa periférica
	Cirugía mayor	Antecedentes de eventos tromboembólicos (personales o familiares)
	Trauma	Obesidad
	Trauma raquímedular	Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
	Uso de heparinas	

das por citoquinas proinflamatorias, expresan el factor tisular, lo que lleva a activación sistémica de la coagulación. Otra fuente de factor tisular son las células polimorfonucleares, aunque en menor cantidad.

Las plaquetas juegan un rol crucial en la patogénesis de la coagulación en sepsis, pueden ser activadas directamente por factores activadores (factor activador de las plaquetas-FAP) o por la trombina.

La activación de las plaquetas puede acelerar la formación de fibrina. La expresión de P-selectinas en la membrana media la adherencia de las plaquetas a los leucocitos y células endoteliales e incrementa la expresión del factor tisular en los monocitos, estas P-selectinas se incrementan durante la inflamación sistémica.

Daño de las vías fisiológicas de anticoagulación en sepsis

En general son tres las vías que regulan la activación de la coagulación:

- Antitrombina
- Sistema de la proteína C
- Inhibidor de la vía del factor tisular.

En sepsis, cualquiera de estas tres vías puede verse afectada.

Antitrombina. es el principal inhibidor de la trombina y del factor Xa. Durante la respuesta inflamatoria severa, los niveles de antitrombina están notablemente disminuido debido al consumo (como resultado de la generación de trombina en curso), alteración de la síntesis, y la degradación por la elastasa de los neutrófilos activados. Reducción en la disponibilidad de glicosaminoglicanos en la superficie endotelial también contribuye a la disminución de la antitrombina.

La unión de los glicosaminoglicanos a la antitrombina induce un cambio conformacional en el centro reactivo de la molécula. Estudios clínicos prospectivos en pacientes de alto riesgo para desarrollar sepsis han demostrado que una disminución marcada de los niveles de antitrombina precede a la manifestación clínica de la infección.

Sistema de la proteína C. la disfunción endotelial es aún más importante en las alteraciones del sistema de la proteína C durante la inflamación. En condiciones fisiológicas, la proteína C es activada por la trombina unida a la membrana celular asociada a la tromboomodulina endotelial, con aumento de cerca de 100 veces en la

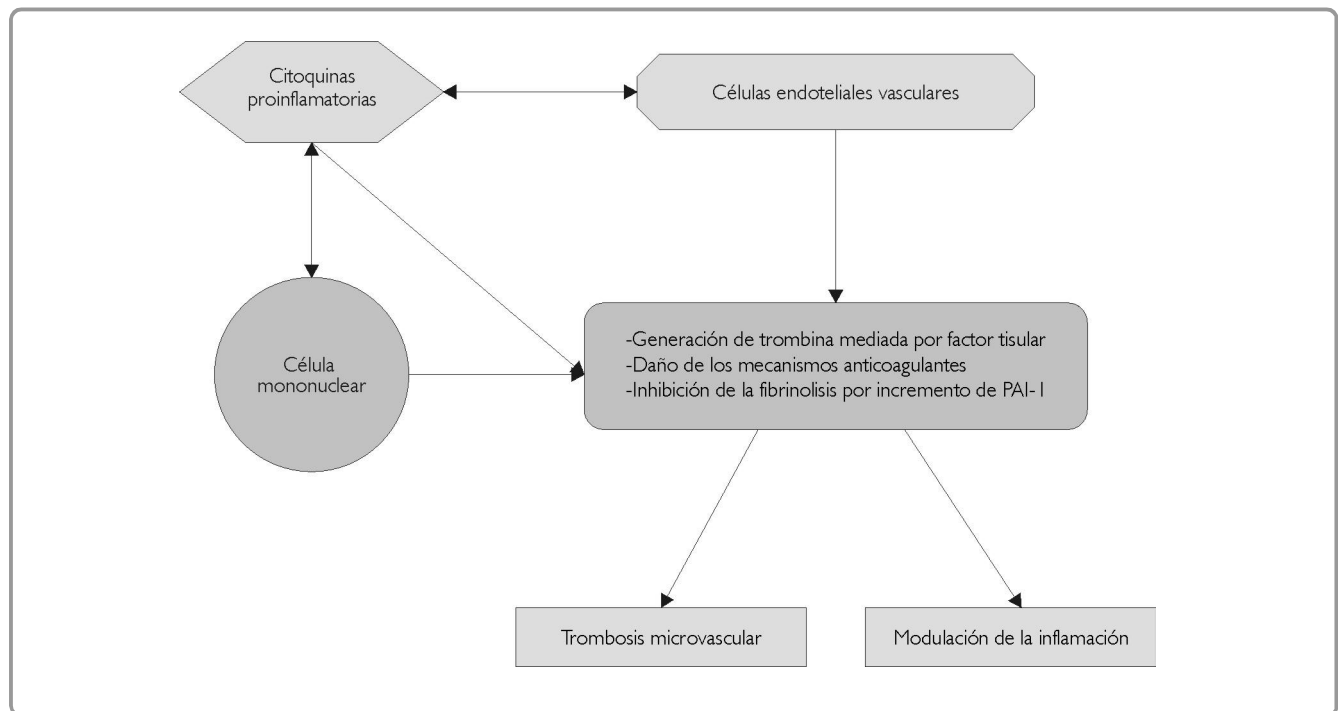


FIGURA 1: Iniciación de la activación de la coagulación: vía factor tisular.

actividad de la proteína C y esta a su vez, asociada a proteína S inhibe los factores Va y VIIIa bloqueando la producción de trombina, a su vez de fibrinógeno en fibrina e inhibe la unión de la trombina a otros receptores celulares en las plaquetas y células inflamatorias.

Durante la inflamación severa, tal como ocurre en sepsis, además de los bajos niveles de proteína C debido al deterioro de la síntesis y a la degradación por la elastasa de los neutrófilos, el sistema de la proteína C es defectuoso debido a la baja actividad de la trombomodulina en la superficie endotelial, mediada por las citocinas proinflamatorias factor necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) e IL-1 β . Los bajos niveles de proteína S libre (el cofactor de la proteína C activada) pueden comprometer aun más el adecuado funcionamiento del sistema de la proteína C. En el plasma, el 60% de proteína S es un complejo con una proteína reguladora del complemento, proteína de unión C4b (C4bBP). El aumento de los niveles plasmáticos de C4bBP como consecuencia de la reacción de fase aguda en las enfermedades inflamatorias pueden dar lugar a una relativa deficiencia de proteína S libre. Sin embargo, la cadena β de C4bBP (que rige sobre todo la unión a la proteína S) no se ve afectada significativamente en la respuesta de fase aguda.

Inhibidor de complejo factor tisular- factor VIIa. el TFPI es un multidominio complejo inhibidor de la proteasa tipo Kunitz, que se une al complejo factor tisular-factor VIIa y a el factor Xa. El complejo TFPI-factor Xa puede unirse a la membrana de las superficies de carga negativa, que puede aumentar la concentración local de TFPI en algunos sitios celulares y facilitar así la inhibición de enlaces a la membrana del complejo factor tisular-factor VIIa. El papel de TFPI en la regulación de la coagulación inducida por la activación de la inflamación no está del todo claro. Experimentos muestran que la administración de TFPI recombinante bloquea la inflamación inducida por la generación de trombina.

Inhibidor del activador del plasminógeno-1 mediando la inhibición de la fibrinólisis en sepsis. en sepsis existe un aumento en la activación del plasminógeno y la generación de plasmina, contrarrestado por un incremento mucho mayor sostenido, del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). El efecto resultante sobre la fibrinólisis es la inhibición completa y como consecuencia, la eliminación inadecuada de fibrina, lo que contribuye a la trombosis microvascular.

Inflamación y coagulación

La disfunción multiorgánica en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica expresada como, lesión endotelial y trombosis microvascular han sido estudiadas en la literatura científica, como la serie de Shimamura y colaboradores, donde estudiaron la distribución de microtrombos en 37 necropsias en pacientes con coagulación intravascular diseminada dando las siguientes estadísticas, compromiso pulmonar (100%), hepático (94,6%), renal (75,5%), cardíaco (56,8%), páncreas (48,7%), glándulas adrenales (32,4%), y tracto gastrointestinal (18,9%) (16, 5).

El endotelio puede ser dañado por las respuestas celulares de acogida dirigidas a la infección. La adhesión bacteriana a la pared del vaso parece actuar como un foco para la lesión endotelial mediada por neutrófilos y la respuesta al inicio procoagulante. El daño al endotelio también puede ser causado por los monocitos activados. La pérdida de glicosaminoglicanos y fibronectina se ha demostrado en un modelo *in vitro* de la sepsis meningocócica. Esto no sólo puede ser un marcador de daño endotelial, sino también potenciar la coagulación intravascular diseminada, como glicosaminoglicanos, los cuales son necesarios para la inhibición del sistema de antitrombina para la función y son un componente integral de la matriz extracelular. El colágeno es expuesto, permitiendo que las plaquetas se unan a través de la membrana. Las plaquetas forman el tapón mecánico inicial y generan actividad procoagulante directa y propiedades proinflamatorias. Las plaquetas son las principales contribuyentes de las membranas que expresan los puntos de unión de los complejos de la coagulación. Un bajo conteo de plaquetas es un signo de mal pronóstico en la sepsis por gram negativos. En la infección bacteriana, la activación plaquetaria se debe principalmente a la respuesta del huésped a un endotelio dañado. Mediada por moléculas de adhesión sobre regulación, los complejos de neutrófilos en plaquetas han demostrado participación en la sepsis. Estos complejos tienen una mayor capacidad de fagocitosis y la producción de especies tóxicas de oxígeno por metabolitos de los neutrófilos, por lo tanto, juegan un papel muy importante en la respuesta del huésped a la infección. Los productos generados por degranulación plaquetaria promueven la coagulación y la inflamación. Se ven implicadas además moléculas como factor 4 plaquetario, beta-tromboglobulina, difosfato de adenosina, serotonina, fibrinógeno, lisozimas, el trifosfato

de diacilglicerol, inositol, y la interleucina-1. Además, el ácido araquidónico en la membrana plaquetaria de tromboxano A₂, inicia la reacción inflamatoria, y es causa directa de la vasoconstricción grave. La función procoagulante directa de las plaquetas proviene principalmente de fosfolípidos de la membrana plaquetaria-3, que en presencia de iones de calcio conduce a la generación de factor Xa, tanto de los factores IXa, VIII y X y la trombina de los factores Xa, V y la protrombina (factor II) (17).

La activación de la coagulación por el factor tisular conduce a la generación de trombina.

Sobre la regulación del factor tisular, sabemos que tiene un receptor celular en las células endoteliales y los monocitos, lo que desencadena la cascada de la proteasa de serina de coagulación de la sangre. La infusión de factor tisular en conejos sanos causa CID, y el tratamiento previo con el anticuerpo monoclonal contra factor tisular atenúa la coagulopatía y previene la mortalidad en un modelo de mandril de *Escherichia coli* con septicemia. La importancia del factor tisular se ha deducido más experimental en los experimentos de estimulación *in vitro*, con la inhibición de la función hemostática *ex vivo*, y la inhibición en modelos animales. El factor tisular soluble se eleva en plasma de pacientes sépticos, y el aumento de la expresión factor tisular en monocitos de pacientes con infección meningocócica se ha relacionado con un mal pronóstico. La trombina se genera a través de una serie de complejos en las membranas celulares. Después de una lesión de las células endoteliales, los factores de coagulación forman complejos solubles en la superficie de las células endoteliales y plaquetas, que son activados por una serie de divisiones proteolíticas. Los factores V y VIII también deben estar activados para que se produzca la proteólisis (ambos son troceados por el factor Xa y trombina en varios sitios). La activación de protrombina a continuación, se produce, también a través de la escisión proteolítica. La trombina tiene muchas funciones: procoagulante (genera el tapón de fibrina), como un anticoagulante (activa proteína C y promueve la formación de prostaciclina), en la inflamación (promueve la expresión endotelial de P-selectina, y la adherencia de neutrófilos y monocitos, es un quimiotáctico para neutrófilos (18).

Como se mencionó previamente la activación de sistemas de inflamación y coagulación esta inherente al paciente crítico, mediante marcadores sensibles de activa-

ción evidentes clínicamente por disminución del conteo plaquetario, prolongación de tiempos de coagulación, sangrado y trombosis (16).

Juegan un papel importante, marcadores proinflamatorios, dentro de los más estudiados IL -6, mediador en la activación del sistema de coagulación, y el factor de necrosis tumoral alfa que es un potente procoagulante.

Como hemos comentado, una gran porcentaje de pacientes en estado crítico presentan una inadecuada respuesta inflamatoria sistémica asociado a anomalías de la coagulación. Estas anomalías van desde cambios que se pueden detectar sólo con marcadores bioquímicos hasta CID, que es un factor determinante en la falla multiorgánica (19).

Es clara la relación de la inflamación como desencadenante de la coagulación, promoviendo la generación de fibrina para contener la actividad inflamatoria en el sitio de la lesión o infección. Sin embargo, este mecanismo puede contribuir al desarrollo de eventos tromboembólicos microvasculares como en el caso de la coagulopatía asociada a sepsis (20) (Figura 2).

Los principales mecanismos de los trastornos de la coagulación durante actividad inflamatoria sistémica son la producción de trombina mediada por el factor tisular, y un desequilibrio o la disfunción de los mecanismos fisiológicos anticoagulantes, como el sistema de antitrombina y el sistema de proteína C (14, 21). Además de una mayor formación de fibrina, la eliminación de fibrina se ve afectada debido a la depresión del sistema fibrinolítico. La expresión *in vivo* de factor tisular depende de la IL-6 (10, 19). En sepsis severa, células mononucleares, estimuladas por citocinas proinflamatorias, expresan factor tisular, lo que lleva a la activación sistémica de la coagulación.

Propagación de la generación de trombina y el papel de las plaquetas

Las plaquetas se pueden activar directamente por endotoxinas o mediadores proinflamatorios, como factor activador de plaquetas. La trombina es uno de los activadores más fuertes de plaquetas *in vivo*.

La expresión del factor tisular en monocitos es estimulado además por la presencia de plaquetas y granulocitos en una reacción dependiente de P-selectina (22).

Esta interacción celular también aumenta la producción de IL-1b, IL-8, la proteína quimiotáctica de monocitos-1, y factor de necrosis tumoral (TNF) - (23,24).

¿Cómo modula la coagulación la activación de la inflamación?

Así como la respuesta inflamatoria activa las vías de coagulación, se ha observado que diversos factores de coagulación estimulan y amplifican la inflamación. El factor tisular juega un papel central en la iniciación de la inflamación inducida por la coagulación (25) ya que el bloqueo de la actividad del factor tisular inhibe completamente la respuesta inflamatoria inducida por la generación de trombina (20, 26). Proteasas de la coagulación y los inhibidores de las proteasas no sólo interactúan con los zimógenos de las proteína de coagulación sino también interactuar con receptores específicos celulares para inducir a las vías de señalización de inflamación. En particular, estas interacciones de las proteasas que afectan a los procesos inflamatorios pueden ser importantes en los pacientes críticos.

La producción de citoquinas cumple un rol importante ya que el coagulo produce IL-8 y el Factor Xa, trombina y fibrina también pueden activar las células endoteliales, provocando la síntesis de IL-6 y / o IL-8. Además la trombina, el factor Xa, y fibrina directamente pueden estimular las células mononucleares, que a su vez inducen la síntesis de IL-6 o IL-8.

El mecanismo fundamental por el cual las proteasas de la coagulación modulan la inflamación es mediante la unión a los receptores de proteasa activado (PAR). Se han identificado Cuatro tipos (PAR 1-4). Una característica típica del PAR es que sirven como su propio ligando. La división proteolíticas por un factor de coagulación activado conduce a la exposición de una terminación neo-amino, que activa el mismo receptor (y posiblemente receptores adyacentes), iniciando señalización transmembrana. PAR se localizan en las células endoteliales, mononucleares, plaquetas, fibroblastos, y las células del músculo liso.

PAR-1, PAR-3 y PAR-4 son los receptores de la trombina, y PAR-1 también puede servir como receptor para el complejo factor tisular-factor VIIa y el factor Xa. PAR-2 no se puede fijar a la trombina, pero puede ser activado por el complejo factor tisular- factor VIIa o el factor Xa. La fijación de la trombina a su receptor celular puede inducir la producción de varias citoquinas y factores de crecimiento.

La unión del complejo factor tisular -factor VIIa al PAR-2 también resulta en sobrerregulación respuestas inflamatoria (producción de especies reactantes de oxígeno y la expresión del complejo de histocompatibilidad clase II y de moléculas de adhesión) en los macrófagos y se ha demostrado que afectan la infiltración de neutrófilos y la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL-1beta)

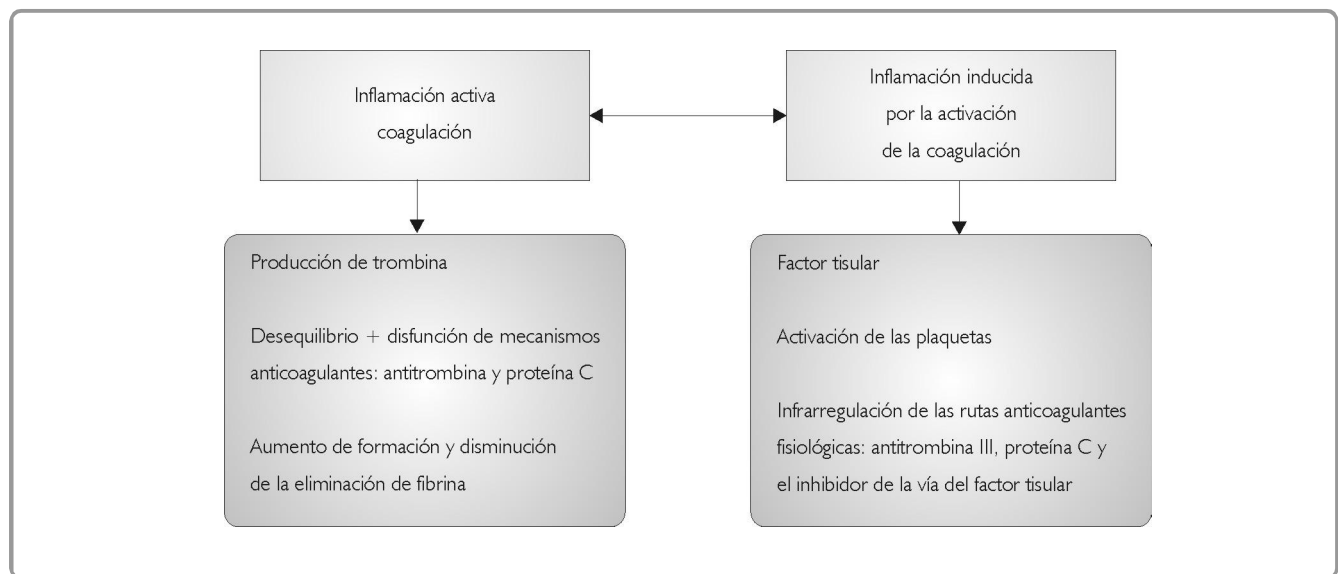


FIGURA 2: Mecanismos por los cuales la inflamación causa activación de la coagulación.

Efectos de la AT, trombomodulina, APC y EPCR de Inflamación

La antitrombina (AT) posee propiedades anti-inflamatorias, muchas de las cuales son mediadas por su acción en las vías de la coagulación. La inhibición de la activación de antitrombina embota de muchos mediadores de la inflamación. La activación de plaquetas secreta mediadores de la inflamación tales como la IL-1, que estimulan la actividad de los leucocitos. En particular el reclutamiento, y adhesión de los neutrófilos y los monolitos a los vasos sanguíneos dentro de la microcirculación promueven la inflamación.

Existe evidencia creciente que sugiere que la antitrombina posee potentes propiedades anti-inflamatorias independiente de su anticoagulante actividad. La mayoría de estos efectos se han demostrado *in vitro* o *in vivo*. Las prostaciclina inhiben la activación y agregación plaquetaria, el anclaje de neutrófilos en los vasos sanguíneos, y disminuye la producción por parte de células endoteliales de diversas citocinas y quimiocinas. Otras acciones anti-inflamatorias de AT están mediadas por la interacción directa con leucocitos y linfocitos. Antitrombina se une a los receptores, en la superficie de los neutrófilos, monocitos y linfocitos, y bloquea la interacción de estas células con las células endoteliales, proceso que puede estar mediado por la prostaciclina, el Down-regulation de la P-selectinas, o la inhibición de la activación de los leucocitos.

Además cumple un papel importante como regulador de los componentes de la actividad de la coagulación por el sistema de la proteína C, que también tiene función en la modulación de la inflamación.

APC juega un importante papel en atenuar la inflamación sistémica en respuesta en la sepsis (21). El apoyo de la idea de que APC tiene efectos antiinflamatorios proviene de las propiedades observadas *in vitro*. APC puede bloquear el factor nuclear de translocación nuclear kappa B, que es un requisito previo para el aumento de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. Es probable que los efectos de la APC en inflamación estén mediados por el EPCR. La unión de APC a las EPCR influencia la expresión génica de las células mediante la inhibición de endotoxinas inducida por flujos de calcio en la célula y al bloquear el factor nuclear kappa B de translocación nuclear.

El complejo APC-EPCR se puede trasladar de la membrana plasmática al núcleo de la célula, que puede ser otro mecanismo de modulación de la expresión génica. Algunos estudios también sugieren que unión de APC y EPCR puede resultar en la activación de PAR-1 y por lo tanto afectar a la respuesta de citoquinas.

Fibrina y el sistema plasminógeno-plasmina como mediadores de la inflamación

El fibrinógeno y la fibrina influyen directamente en la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (incluyendo TNF-alfa, IL-1beta, proteína-1 quimiotáctica de monocitos) por las células mononucleares y las células endoteliales. Los efectos de la fibrina (fibrinógeno) células mononucleares parece estar mediados por receptor-4 toll-like. Los activadores e inhibidores fibrinolíticos pueden tener un efecto en reclutamiento y la migración de células inflamatorias, con lo que la modulación la respuesta inflamatoria, en particular, u-PA y su receptor (u-PAR) están involucrados en estos procesos. Los "U" PAR median la adhesión de leucocitos a la pared vascular o componentes de la matriz extracelular (ejemplo, vitronectina). La expresión de u-PAR en los leucocitos está fuertemente asociada con su migración y el potencial invasivo del tejido. El subyacente mecanismo mediante el cual u-PAR y u-PA afectan la migración celular puede estar relacionado a la degradación de la matriz extracelular por proteasas que se activan.

Estos hechos dejan claro que los activadores e inhibidores del sistema plasminógeno-plasmina impactan en las respuestas inflamatorias, incluyendo la adhesión celular y la migración, y la producción de citoquinas.

Vías de regulación en inflamación y sepsis

La vía del factor tisular y el inhibidor de la antitrombina

TFPI, el único inhibidor natural del factor tisular, es una molécula compleja sintetizada por las células endoteliales que existe *in vivo* en tres grupos. La mayoría de estudios muestran el agotamiento de este inhibidor en la sepsis, y hemos encontrado niveles reducidos en la meningococemia, aunque otros han informado de niveles más altos asociados con no supervivencia (posiblemente a causa de la terapia de heparina en pacientes críticos). El TFPI recombinante, por lo tanto, se postula como un tratamiento en la DIC para reducir la coagula-

ción intravascular incontrolada causada por el FT. La antitrombina (AT), una glicoproteína sintetizada por el hígado y el riñón, es el principal inhibidor fisiológico irreversible de las proteasas de la coagulación, en especial la trombina y los factores Xa y IXa. La heparina cataliza por 1.000 veces la reacción que permite que una molécula de AT para inhibir una molécula de la enzima pero no se encuentra naturalmente en la sangre. Sin embargo, los glucosaminoglicanos endoteliales parecen actuar *in vivo* en forma de moléculas como la heparina. En modelos experimentales de sepsis por gram negativos, la disfunción causada por los bajos niveles de antitrombina pueden empeorar, así como la disminución de glucosaminoglicanos endoteliales.

Proteína C y la trombomodulina

La disfunción de la vía de la proteína C (PC) parece fundamental para el proceso trombótico en la coagulación intravascular diseminada y en particular en el proceso que subyace a la fisiopatología de la púrpura fulminante de meningococcemia. Deficiencias homocigótica congénita de proteína C y S causan púrpura fulminante neonatal, que es reversible con la proteína C y S en infusión. La deficiencia adquirida de proteína S se asocia con púrpura fulminante, y en modelos animales de sepsis por gram negativos, la infusión de PC mejora los efectos del shock séptico experimental. Los niveles de proteínas C y S son bajos en la sepsis. El sulfato de condroitina, es un glicosaminoglicano, componente integral de la matriz en la superficie de las células endoteliales y vital para la activación de la proteína C dependiente de la trombina. La base estructural de la interacción trombina-matriz extracelular recientemente se ha dilucidado. Se ha demostrado que no hay un cambio alostérico del sitio activo de la trombina, pero algunos sustratos se presentan de manera óptima a un sitio activo de la trombina sin alteraciones.

Trombomodulina enlaces del TFPI, PC y rutas fibrinolíticas

El complejo trombina-matriz extracelular ha demostrado ser un vínculo molecular entre la coagulación y la cascada fibrinolítica a través de la TAFI. En la sepsis, el aumento de la trombina y la reducción de la inhibición de la generación de trombina, por lo tanto, causa una mayor acción procoagulante mediante la promoción de TAFI y, por tanto, la inhibición de la fibrinólisis. Trabajos recien-

tes han demostrado que los niveles tisulares locales en la matriz extracelular pueden ser cruciales para la regulación de la TAFI. Dicha actividad se reduce (la promoción de la fibrinólisis) cuando los niveles plasmáticos de matriz extracelular se levantan y viceversa (23).

Inflamación, coagulopatía y disfunción multiorgánica

El cuidado intensivo hizo posible un espectro de trastornos que se caracterizan por su fuerte asociación con la inflamación y se describe por sus efectos sobre la función de órganos y sistemas individuales: el síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, shock séptico, y el estrés gastrointestinal con sangrado, por nombrar algunos. Sin embargo, como se destacó por lo convincente por Baue hace un cuarto de siglo, no se trata simplemente de que cualquiera de estas alteraciones de órganos y sistemas es la causa de todos los demás. Por el contrario, que todos comparten características comunes como manifestación de un proceso común - inicialmente descrito como una falla multiorgánica, y más recientemente llamado síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS). MODS es ampliamente considerado como la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes ingresados en una UCI. Sin embargo, a pesar de sus manifestaciones inmediatas y reconocible infinitamente en el paciente crítico, su caracterización como un síndrome discreto con una base patológica común. En primer lugar, los pacientes ingresados en una UCI con frecuencia tienen algún grado de deterioro fisiológico preexistentes, de modo que puede ser difícil de diferenciar alteraciones que son graves y potencialmente reversible de las que son crónicas e irreversibles. En segundo lugar, el espectro de los trastornos que conducen a la admisión en la UCI habitualmente incluye las enfermedades que causan lesiones de órganos directos, por ejemplo, la neumonía o el trauma, pueden producir lesión pulmonar aguda o isquemia mesentérica vascular causando una disfunción hepática. Por último, el reto en la caracterización de la disfunción de órganos en términos bioquímicos no ha tenido una falta de anomalías definibles. Literalmente cientos de anomalías bioquímicas y celulares han sido descritas en pacientes con MODS, y su número ha hecho difícil, por no decir imposible, definir un solo evento o proceso subyacente común como base patogénica de la enfermedad. En efecto, no es del todo claro si la MODS es un

proceso patológico individual con la expresión clínica muy variable o, simplemente, la expresión fenotípica limitada de un gran número de procesos patológicos divergentes (24).

Infección no controlada

Las primeras descripciones de MODS se hicieron en asociación al mal control de la infección, con frecuencia o peritonitis o a neumonía. Sin embargo, los informes más recientes indican que la infección, aunque es común en pacientes con MODS, no está necesariamente presente y con frecuencia sigue, más que precede, el desarrollo del síndrome. De hecho, la infección nosocomial puede ser mejor considerada como una manifestación de MODS que una causa de ella (24, 27).

Los productos microbianos tales como las endotoxinas pueden ser también una causa de MODS. Endotoxemia es mucho más común en el paciente críticamente enfermo de lo que se documenta la infección y se correlaciona mal con la infección comprobada en un cultivo, lo que sugiere un papel importante para la absorción de endotoxinas en el tracto gastrointestinal o pulmonar.

En general se acepta que la morbilidad de la infección bacteriana surge indirectamente, a través de tales efectos posteriores como la activación de una respuesta inflamatoria o la inducción de coagulación intravascular en el huésped. Sin embargo, los productos bacterianos pueden ser directamente tóxicos para las células, alterando los procesos celulares fundamentales, como en el caso de la toxina del cólera, o inducir a la apoptosis, o muerte celular programada, de los neutrófilos y células epiteliales. Aunque la infección generalmente desencadena MODS, la evidencia de que la infección juega un papel importante en la evolución del síndrome no es convincente. Un meta-análisis sobre los efectos de la profilaxis de la infección con las técnicas de descontaminación selectiva del tracto digestivo muestran una reducción notable en las tasas de infecciones como la neumonía, infección de la herida, y la bacteriemia, pero una reducción mucho más modesta, aunque estadísticamente significativa, de la mortalidad. El papel patogénico de la endotoxina es igualmente incierto: ninguno de la docena o más ensayos clínicos que han evaluado la neutralización de endotoxinas como una estrategia terapéutica han mostrado evidencia inequívoca de beneficio (24, 28).

Inflamación sistémica no controlada

La evidencia clínica de la inflamación sistémica es evidente en casi todos los pacientes que desarrollan SDMO, de hecho, la disfunción de órganos a distancia puede ser considerado como la causa funcional de la inflamación sistémica. Aunque es difícil diferenciar las manifestaciones clínicas de la inflamación de las infecciones que suelen ser su causa, se puede demostrar que la gravedad de la respuesta inflamatoria clínica, en lugar de la presencia o ausencia de infección, es el determinante más importante de la supervivencia en la UCI. Un extraordinario número de moléculas proinflamatorias mediadoras se han implicado en la expresión y la morbilidad resultante de una respuesta inflamatoria sistémica. La letalidad de la endotoxemia murina, por ejemplo, se pueden prevenir mediante la neutralización específica de más de dos docenas de mediadores inflamatorios, como la interleuquina (IL) 1, factor de necrosis tumoral (TNF), el interferón gamma, factor inhibitorio de la leucemia, los macrófagos, la IL-12, y la fosfolipasa A2. El receptor celular para el factor de necrosis tumoral es un miembro de la familia de receptores de muerte Fas que son capaces de iniciar la apoptosis o muerte celular programada en sus objetivos celulares. Sin embargo, el mismo receptor ofrece una señal inflamatoria y antiapoptótica en las células como los neutrófilos, y en la que los efectos del TNF reflejan daño celular directo tiene un mecanismo incierto. TNF y otras moléculas proinflamatorias también puede activar efectores de la inflamación aguda, que se traduce en aumento de la liberación de óxido nítrico y sus consiguientes efectos sobre la resistencia microvascular y el flujo capilar o mediante el aumento de neutrófilos. Los ensayos clínicos de una variedad de estrategias diseñadas para inhibir la inflamación en la enfermedad crítica en general han dado resultados decepcionantes, con datos agrupados de estudios de la neutralización de TNF o IL-1 en la sepsis que muestra una reducción absoluta de mortalidad pequeño pero significativo del 3,5% al 5%. Un completado recientemente, inédito estudio norteamericano de Afelimomab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF, sugirió que este beneficio en la mortalidad puede ser mayor si los pacientes con una respuesta inflamatoria exagerada refleja en elevados niveles circulantes de IL-6 son específicas y que la neutralización de TNF reduce también la severidad de la disfunción de órganos en desarrollo con posterioridad a la aparición del tratamiento.

La falta de eficacia de la terapia temprana con corticosteroides a dosis altas, las estrategias que se esperan que reduzca los niveles de una serie de mediadores de la inflamación, sugiere que esta última interpretación puede ser más precisa (24, 29).

Hipoxia de tejidos

Reducción de la entrega de oxígeno o utilización se espera que inhiban las funciones fisiológicas normales de la célula, por lo tanto, la suposición de que la hipoxia celular es la vía final común de disfunción de órganos es atractivo. A pesar de la resucitación inicial adecuada por lo general restablece el suministro de oxígeno a nivel de todo el organismo, la hipoxia local en tejidos como el tracto gastrointestinal o el cerebro es un fenómeno bien documentado. Aumento de las concentraciones circulantes de lactato también son indicativos de hipoxia tisular, y se asocian con un resultado adverso. Desafortunadamente, el entusiasmo inicial para la reanimación de los valores supranormales para corregir la hipoxia tisular oculta no ha sido apoyado por los ensayos aleatorios más recientes, de hecho, el uso de transfusiones o altas dosis de dobutamina para aumentar el aporte de oxígeno en realidad empeora los resultados y aumenta la severidad de la disfunción de órganos. En el caso de la transfusión, al menos, parece que los efectos nocivos surgen de la falta de transfusión de glóbulos rojos para llegar a los tejidos, debido a trombosis microvasculares por los glóbulos rojos viejos y poco deformables. Por otra parte, la hipoxia tisular puede ser consecuencia de alteraciones en la utilización intracelular de oxígeno. Mecanismo fisiopatológico que se ha denominado "la hipoxia citopática" (24, 30).

El concepto de que la hipoxia puede provocar la inflamación, ha ganado aceptación general a partir de estudios de la vía de señalización de la hipoxia. En las personas con mal de montaña, por ejemplo, los niveles circulantes de aumento de citoquinas proinflamatorias, y las fugas de líquido ("fuga vascular") causa edema pulmonar o cerebral. Los niveles de interleucina-6, el receptor de la interleucina-6 y proteína C-reactiva - todos marcadores de inflamación - se incrementaron en voluntarios sanos que pasaron tres noches en alturas mayores a 3.400 m. 4 en 8.400 metros.

El desarrollo de la inflamación en respuesta a la hipoxia es clínicamente relevante (25).

La isquemia en injertos de órganos aumenta el riesgo de fracaso del injerto o la inflamación. En los pacientes sometidos a trasplante renal, la expresión renal de receptores tipo Toll (TLR) 4, un receptor extracelular de lipopolisacárido bacteriano, se ha demostrado que se correlaciona con el grado de lesión isquémica. Por otra parte, el aumento de los niveles de citoquinas y la expresión de TLR pulmonar ha demostrado su correlación con una mayor lesión isquémica de los pulmones trasplantados y la pérdida de injerto funcional. En el marco de la obesidad, un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno en los adipocitos ampliada provoca hipoxia tisular y un aumento en los procesos inflamatorios. La infiltración resultante por los macrófagos promueve la resistencia a la insulina.

Trauma

La incidencia de tromboembolismo venoso en relación con el trauma y los estados postquirúrgicos varía desde 7% hasta 58%. La ausencia de tromboprolifaxis triplica el riesgo de estos eventos (12).

Los estados postquirúrgicos de la mano de los eventos traumáticos provocan inmovilización, con disminución del retorno venoso, colapso circulatorio periférico y activación del sistema de coagulación (31). Estos pacientes a su vez cursan con daño endotelial, cambios hematológicos secundarios a la inflamación y respuesta al estrés, que conlleva a trombocitosis, hiperfibrinogenemia, aumento en los niveles de los factores de la coagulación, lo cual, en asociación con niveles elevados de inhibidor del activador del plasminógeno 1, inclina la balanza a favor de la trombosis.

La cirugía, la inmovilización y el trauma se asocian a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos a causa de una combinación de estasis y la acumulación local de factor tisular. El flujo sanguíneo es relativamente estático en los bolsillos de válvulas venosas, especialmente las de las extremidades inferiores, este efecto se ve acentuado por inmovilización. La estasis local favorece diversos factores que intervienen en la activación de la hemostasia (citoquinas y otros mediadores de la inflamación), como la marginación celular y la interacción de células sanguíneas con el endotelio, y es responsable de la hipoxia local, uno de los principales mecanismos de activación endotelial (32).

Sin embargo, estudios en animales han demostrado que la inmovilización por sí sola no provoca trombosis y la acumulación local del factor tisular es necesario (33).

El factor tisular es expresado por las células del compartimiento subendotelial. Por lo tanto, la ruptura física del endotelio, como ocurre en el trauma o cirugía, puede llevar a su exposición. Sin embargo, la mayoría de los trombos venosos se producen en el contexto de un endotelio intacto. En estos casos, el factor tisular puede ser expresado en la superficie de células endoteliales activadas y/o células mononucleares que han sido estimulados por mediadores inflamatorios, como las citocinas, quimiocinas (IL-1, IL-6 e IL-8, TNF alfa, los monocitos, proteína quimiotáctica-1), factor de crecimiento del endotelio vascular, factores derivados de la activación del complemento (C5a y complejo de ataque de membrana), inmunocomplejos y anticuerpos, P-selectina, estrés hemodinámico, y la hipoxia (32, 34).

Además de que expresan el factor tisular en su superficie, las células activadas (por ejemplo, células endoteliales, los monocitos, los leucocitos y plaquetas) pueden liberar factor tisular y micropartículas ricas en fosfolípidos que circulan en el torrente sanguíneo (35).

Estas micropartículas, pueden interactuar con otras células a través de la acción de proteínas de adhesión, por ejemplo, el ligando-1 de la glicoproteína, facilitando la transferencia de P-selectina de las plaquetas o las células endoteliales a las micropartículas de origen monolitos.

Estas propiedades pueden facilitar la propagación del trombo y activar la coagulación en varios sitios (36).

Cáncer

El paciente oncológico críticamente enfermo tiene un muy alto riesgo de eventos tromboembólicos debido a las características generales de todo paciente crítico como se ha detallado durante la revisión, como también a factores propios del paciente con cáncer activo. Las bases moleculares y celulares de la asociación entre cáncer y trombosis no son completamente claras. Se proponen causas para el alto riesgo de trombosis relacionada con cáncer, entre ellas una gran cantidad de sustancias producidas por células malignas que se comportan como activadoras de la cascada de coagulación por el factor tisular, citocinas, un factor activador-X de la proteasa

cisteína, glicoproteínas mucinosas, activación del oncogén MET y derivados de tumor circulante y micropartículas de factor de soporte de tejido (36, 37).

Es notable que el crecimiento local y la diseminación metastásica de células malignas son influenciadas por el sistema de coagulación, especialmente por la formación de fibrina y su depósito y desordenes de la función plaquetaria (38).

La quimioterapia y la terapia hormonal pueden alterar el balance hemostático causando alteraciones de la pared de los vasos sanguíneos y proteínas reguladoras de la cascada de la coagulación (38). Las células tumorales logran interactuar con todos los integrantes del sistema hemostático lo cual incluye: pared vascular, mecanismos de coagulación, las plaquetas y el sistema fibrinolítico. La activación de la coagulación en pacientes con cáncer contribuye a la morbilidad y mortalidad y juega un papel importante en la respuesta del huésped al crecimiento de los tumores (38). Así que las células tumorales pueden interactuar con el sistema hemostático a través de múltiples vías. Las dos principales vías de interacción son:

- a. Capacidad de producir y liberar factores procoagulantes y fibrinolíticos, así como citoquinas inflamatorias.
- b. Interacción directa con otras células sanguíneas como por ejemplo células endoteliales, plaquetas y monocitos (38).

Las células tumorales pueden activar la cascada de la coagulación por mecanismos directos o indirectos. El mecanismo directo es debido a la acción de dos sustancias: factor tisular y el procoagulante del cáncer (39). Las propiedades procoagulantes son promover la formación de depósitos de fibrina en sitios de extravasación y en el microambiente tumoral a nivel extracelular (39).

Los pacientes con cáncer tienen claramente alto riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso, particularmente durante la quimioterapia y cirugía. Esta situación se agrava con el uso de catéteres venosos.

El cáncer puede promover estasis por compresión y la invasión de los vasos. Las células tumorales pueden promover la liberación del factor tisular de los órganos afectados durante la expansión y las metástasis. Es importante destacar que las células cancerosas pueden liberar factor tisular rico en micropartículas. Estas micropartículas,

pueden adherirse a monocitos y otras células, en particular los activados por la hipoxia, y promover la formación de fibrina.

Las citoquinas inflamatorias y proangiogénica derivada de la célula tumoral, FNT alfa, IL-1, Factor de crecimiento endotelial vascular puede inducir la expresión de factor tisular en las células endoteliales y en monocitos-macrófagos (40).

Dispositivos intravasculares

El uso de dispositivos intravasculares ocasionan alteración completa en la triada descrita por Virchow, iniciando por el daño vascular y la exposición del factor de Von Willebrand, activando el sistema de coagulación, dando como resultado vasoconstricción refleja y turbulencia de flujo. La incidencia reportada de trombosis es de 8% a 35% (41).

Además del riesgo fisiopatológico, existen reportados riesgos anatómicos dependientes del lugar de inserción, siendo el acceso vascular femoral y yugular interno los que presentan mayor riesgo para el desarrollo de trombosis; así como el tiempo de duración del acceso mayor de 6 días (42).

La evidencia que soporta el rol etiológico de los accesos venosos es clara, sin embargo, el mecanismo etiopatológico no lo es tanto. A pesar de ello, muchos son los factores asociados al inicio del trombo, estos incluyen la estasis venosa y el flujo turbulento alrededor del catéter, el daño endotelial durante la colocación del mismo y la trombogenicidad de la superficie de este (43). Se ha encontrado en catéteres retirados una actividad de trombina hasta en el 80% de estos. Además se ha encontrado formación de trombos no obstructivos hasta en el 57% de los catéteres cuando se realizó un estudio de venografía.

Para terminar, es importante tener en cuenta que existen factores comunes a todos los pacientes críticamente enfermos que condicionan un mayor riesgo de tromboembolismo, por ejemplo el flujo sanguíneo alterado es común en los pacientes en UCI. Los pacientes a menudo se encuentran inmovilizados debido a la severidad de su enfermedad de base, bajo sedación o ventilación mecánica. La hipotensión, ventilación mecánica de presión positiva (especialmente con PEEP), aumenta la presión intraabdominal, produce vasodilatación y la ele-

vación de la presión venosa secundaria a falla cardíaca derecha u obstrucción, condiciones que exacerban la estasis venosa, contribuyendo así a la formación de trombos (44-46).

Conclusión

Existen múltiples mecanismos que generan aumento del riesgo de trombosis en el paciente críticamente enfermo, que condicionan mayor morbilidad y mortalidad por tromboembolismo venoso, así como mayor riesgo de falla orgánica múltiple y mortalidad por depósitos de fibrina microvascular en relación a coagulación intravascular diseminada.

En vista del alto riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes en estado crítico, es esencial una estrategia normalizada de trombopprofilaxis, comenzando con la evaluación del riesgo de trombosis en todos los pacientes que ingresan a cuidado intensivo, teniendo en cuenta que todo paciente aplica para riesgo moderado o alto, y por tanto la trombopprofilaxis está justificada en la mayoría de los casos. Además, tener en cuenta herramientas terapéuticas como proteína C activada, luego de entender los diversos mecanismos implicados en la fisiopatología de la trombosis microvascular y el papel fundamental que juegan las vías de anticoagulación fisiológica, corroborado por ensayos clínicos, dentro del manejo del paciente con sepsis severa.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflictos de intereses.

Referencias

1. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-7.
2. Cook D, Attia J, Weaver B, et al. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2000; 15: 127-32.
3. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, et al. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1991; 99: 280-3.
4. Twigg SJ, McCrerrick A, Sanderson PM. A comparison of post mortem findings with post hoc estimated clinical diagnoses of patients who die in a United Kingdom intensive care unit. *Intensive Care Med* 2001; 27: 706-10.
5. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 11: 793-800.

6. Sylvia K. Haas. MD. Viola Hach-Wunderle, MD, et al. An Evaluation of Venous Thromboembolic Risk in Acutely Ill Medical Patients Immobilized at Home: The AT-HOME Study, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2007; 13(1): 7-13
7. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, Martzдорff AC. Virchow's triad revisited. South Med J 2004; 97: 213-14.
8. Heit J, Silverstein M, Mohr D, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb Haemost 2001; 86: 452-63
9. Marks PW. Coagulation Disorders in the ICU. Clin Chest Med 2009; 30: 123-9.
10. Kenneth G. Mann. Thrombin Formation. Chest. 2003; 124 (Suppl.): S4-S10.
11. Williams MT, et al. Venous thromboembolism in the intensive care unit. Crit Care Clin 19 (2003); 185-207
12. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al. Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome. Crit Care Med 1997; 25: 1820-6.
13. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36: 296-327.
14. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. JAMA 1993; 270(8): 975-9.
15. Levi M. Platelets. Crit Care Med 2005; 33(Suppl 12): S523-5.
16. Laporte S, Mismetti P. Epidemiology of thrombotic risk factors: The difficulty in using clinical trials to develop a risk assessment model. Crit Care Med 2010; 38(Suppl.): S10-S17.
17. Geerts W, Cook D, Selby R, et al. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. J Crit Care 2002; 17: 95-104.
18. Laurent O, Mosnier, Besirav V, Zlokovic, John H. Griffin. The cytoprotective protein C pathway. Blood 2007; 8.
19. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999; 341: 586-92.
20. Opal SM, Esmon CT. Bench-to bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. Crit Care Med 2003; 31: 23-38.
21. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. Crit Care Med 2001; 29: S28-S34.
22. Shimamura K, Oka K, Nakazawa M, et al. Distribution patterns of microthrombi in disseminated intravascular coagulation. Arch Pathol Lab Med 1983; 107:543-547
23. Faust S, Heydeman R, et al. Coagulation in Severe Sepsis. Critical Care Medicine 2000; November.
24. Satoshi Gando. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 2010; 38[Suppl.]:S35-S42
25. Djillali Annane, Eric Bellissant, Jean-Marc Cavillon. Septic shock. Lancet 2005; 365: 63-78
26. Thomas L. Ortel. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. Crit Care Med. 2010; 38 (Suppl.): S43-S50
27. Todd W. Rice and Arthur P. Wheeler. Coagulopathy in Critically Ill Patients: Part 1: Platelet Disorders. Chest 2009; 136; 1622-30
28. Marshall J. Inflammation, Coagulopathy, and the Pathogenesis of Multiple Organ Dysfunction Syndrome. Critical Care Medicine. Critical Care Medicine 2001.
29. Andrew Lever and Iain Mackenzie. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. BMJ 2007; 335: 879-83.
30. Heltzshig H, Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation. New England Journal of Medicine 2011; 364: 656-65.
31. White R, Zhou H, Romano P. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost 2003; 90: 446-55
32. Semeraro N, Colucci M: Inflammation and thrombosis. In: Thrombosis. Fundamental and clinical aspects. Arnout J, De Gaetano G, Hoylaerts M, Peerlinck K, Van Geet C, Verhaeghe R (Eds). Leuven, Leuven University Press, 2003. p. 433-59.
33. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. Blood 2005; 105: 192-8.
34. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1015-22
35. Lynch SF, Ludlam CA. Plasma microparticles and vascular disorders. Br J Haematol 2007; 137:36-4
36. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1467-71.
37. Jeffrey I. Zwicker, Barbara C. Furie, Bruce Furie. Cancer-associated thrombosis. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2007; 62: 126-36.
38. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008; 359: 938-49.
39. Mario Mandalà, Gianluigi Ferretti et al, Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old topic. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2003; 48: 65-80.
40. Caine G, Stonelakey P, Lip G, Kehoz S. The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate. Neoplasia 2002; 4(6): 465-473.
41. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A: Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol 2005; 6: 401-10
42. Hron G, Kollars M, Weber H, et al: Tissue factor-positive microparticles: Cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer. Thromb Haemost 2007; 97: 119-23.
43. Jacobs BR. Central venous catheter occlusion and thrombosis. Crit Care Clin. 2003; 19: 489- 514.
44. Burns K, McLaren A. A critical review of thromboembolic complications associated with central venous catheters. Can J Anaesth 2008; 55:532-541
45. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med 2010; 38(Suppl.): S26-S34.
46. Michael T. Williams, Natarajan Aravindan, et al. Venous thromboembolism in the intensive care unit. Crit Care Clin 2003; 19: 185-207.