



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**“MARCADORES DE ACTIVACIÓN ENDOTELIAL Y COAGULACIÓN EN PACIENTES  
CON SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA POR SEPSIS”**

**POR EL DR. JUAN PABLO MEMBREÑO MANN**  
TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER  
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
**DR. JESÚS MARTÍNEZ SÁNCHEZ**

PROFESOR ADJUNTO:  
**DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ**

ASESOR DE TESIS:  
**DR. MANUEL POBLANO MORALES**

MÉXICO D. F. FEBRERO, 2008





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ**

Jefe del Departamento de Medicina Crítica  
The ABC Medical Center

Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
División de Estudios de Postgrado  
Facultad de Medicina U. N. A. M.

---

**DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ**

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación  
The ABC Medical Center

Profesor Adjunto del Curso de Especialización  
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
División de Estudios de Postgrado  
Facultad de Medicina U. N. A. M.

---

**DR. MANUEL POBLANO MORALES**

Asesor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA**

**A mi familia por apoyarme siempre**

**A mis profesores por compartirme sus conocimientos**

**A mis compañeros por soportarnos y ayudarnos 3 años**

**A mis amigos por estar ahí en todo**

## INDICE

1. Introducción	1
2. Marco Teórico	2
3. Planteamiento del problema	24
4. Justificación	25
5. Objetivos	27
6. Hipótesis	27
7. Material y métodos	28
a. Tipo de estudio	28
b. Universo y muestra de estudio	28
c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	29
d. Método	30
e. Análisis estadístico	31
8. Aspectos éticos	32
9. Resultados	33
10. Discusión	42
11. Conclusiones	46
12. Recomendaciones	46
13. Bibliografía	47
Anexos	50

## **INTRODUCCION**

La sepsis es un problema creciente, constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva en todo el mundo. Se asocia frecuentemente a choque séptico el cual tiene una mortalidad del 30-50%.

Su sintomatología es variada e inespecífica, lo que la hace difícil de diagnosticar en algunas ocasiones y depende en gran medida de la sospecha clínica. No existen signos patognomónicos clínicos, bioquímicos o radiológicos, sin embargo, se han propuesto una serie de “marcadores de actividad endotelial y coagulación” que muestran de forma indirecta lo que sucede en todo el organismo. Estos marcadores bioquímicos son muy diversos e incluyen factores de la coagulación, plaquetas, células inmunológicas, receptores celulares, endotelio, etc.

Uno de estos marcadores es la antitrombina III, la cual tiene un papel clave dentro de la inflamación-antiinflamación y dentro de la coagulación-anticoagulación, fenómenos dinámicos que constituyen la base fisiopatológica de la sepsis. Es por esto que es de gran interés el estudio del comportamiento de esta molécula y el papel que juega como marcador diagnóstico y pronóstico en la sepsis, y específicamente como marcador de activación endotelial.

## **MARCO TEORICO**

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI), con una elevada mortalidad que va del 20 al 50% dependiendo de la patología con la que se asocie. Puede ser autolimitada o tornarse grave y desencadenar disfunción orgánica múltiple y/o choque séptico. Este último es la principal causa de mortalidad en las UTIs y la causa número 13 de mortalidad general en Estados Unidos.

La incidencia de la sepsis se ha incrementado en los últimos 20 años, con un crecimiento del 8.7% anual probablemente por que se diagnostica de forma más temprana por un incremento en la incidencia de infecciones nosocomniales, mayor esperanza de vida, más procedimientos invasivos, trasplantes, quimioterapia y radioterapia, además de la utilización indiscriminada de antibióticos de amplio espectro, que ha dado origen a cepas bacterianas multiresistentes. En Estados Unidos se presentan aproximadamente 500,000 casos de sepsis al año, de los cuales hasta el 40% llega a desarrollar choque séptico.<sup>1</sup>

La sepsis ha sido un tema controversial desde su definición hasta su tratamiento. Anteriormente se consideraba sepsis como una infección sistémica cuyo diagnóstico requería de la confirmación de un foco infeccioso. Posteriormente se observó que había pacientes que tenían características clínicas y bioquímicas similares a estos pacientes pero en los que no se lograba obtener un cultivo positivo o la evidencia de un germen causal a pesar de una adecuada respuesta al manejo

antibiótico. Con el tiempo la definición de sepsis ha cambiado hasta el concepto actual.<sup>2,3</sup> En el consenso realizado en 1992 por el Colegio Americano de Tórax (ACCP) y por la Sociedad de Medicina Crítica (SCCM) se consideraron las siguientes definiciones:

- ❖ Bacteremia: Presencia de bacterias obtenidas directamente de la sangre mediante un hemocultivo.
  
- ❖ Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS): Presencia de 2 ó más de los siguientes criterios:
  - Temperatura mayor de 38°C ó menor de 36°C.
  - Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.
  - Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto ó una PCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg al nivel del mar.
  - Leucocitos sanguíneos periféricos de más de 12,000/mm<sup>3</sup> ó menos de 4,000/mm<sup>3</sup> ó con más del 10% de formas en banda.
  
- ❖ Sepsis: SIRS de origen infeccioso.
  
- ❖ Sepsis Grave: Sepsis asociada a una falla orgánica.



- ❖ Hipotensión Asociada a Sepsis: Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg ó disminución de esta 40 mmHg por debajo de la presión basal en presencia de sepsis.
  
- ❖ Choque Séptico: Hipotensión asociada a sepsis que no responde a pesar de una adecuada reposición hídrica y requiere el uso de vasopresores.
  
- ❖ Disfunción Orgánica Múltiple: Disminución de la función de uno o más órganos vitales en pacientes con una enfermedad aguda que son incapaces de mantener su homeostasis sin apoyo médico.

En el consenso realizado en 2001 por el ACCP, SCCM, la Sociedad Europea de Medicina Crítica (ESICM), la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad de Infección Quirúrgica (SIS) se agregaron algunas consideraciones. Se incluyó el término “parece séptico” en el que se contemplan una serie de signos clínicos y de hallazgos bioquímicos que pueden hacer que el médico considere que el paciente que cursa con un SIRS de causa infecciosa. Parte de estos hallazgos pueden ser signos disfunción orgánica temprana entro de los que se incluyeron:

- ❖ Hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
- ❖ Oliguria aguda (uresis  $< 0.5 \text{ ml/Kg/hr}$ )
- ❖ Incremento de creatinina ( $> 0.5 \text{ mg/dl}$ )
- ❖ Anormalidades en la coagulación (INR  $> 1.5$  o TPT  $> 60 \text{ seg}$ )
- ❖ Trombocitopenia ( $< 100,000/\text{mm}^3$ )

- ❖ Ileo
- ❖ Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >4 mg/dl)

Ninguno de los signos mencionados es específico de sepsis y su diagnóstico temprano puede ser difícil, por lo que el médico debe de evaluar día a día la evolución del paciente y si existe la sospecha clínica de este diagnóstico se debe utilizar el término “parece séptico”. Para complementar este abordaje diagnóstico se propuso la nemotecnia “PIRO”, que significa:

- ❖ **P**redisposición (estado premórbido que hace al paciente susceptible)
- ❖ **I**nfección
- ❖ **R**espuesta (SIRS, signos de sepsis)
- ❖ **O**rganos con disfunción

Este abordaje diagnóstico ilustra la dificultad para el diagnóstico, así como lo complejo y variable que puede ser la sepsis.

Actualmente la sepsis se considera una entidad caracterizada no solamente por tener un origen infeccioso, sino por una serie de manifestaciones clínicas y bioquímicas que son determinadas por su fisiopatología. Es en este terreno en el que se han centrado las investigaciones en la última década.

En el desarrollo de la Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) intervienen múltiples factores, sin embargo, las citocinas juegan un papel primordial en este proceso. Se ha demostrado ampliamente que existe coagulopatía durante la sepsis, incluso antes de su presentación clínica. Dicha coagulopatía se evidencia por consumo de factores de la coagulación y supresión del sistema fibrinolítico, lo que

resulta en depósito de fibrina en la microcirculación, responsable del desarrollo de la DOM. El grado de activación de la cascada de la coagulación se relaciona con el pronóstico en los pacientes con sepsis y choque séptico, lo que se podría considerar como una falla hematológica. Incluso se ha propuesto desarrollar pruebas diagnósticas rápidas que sirvan como estadificadores pronósticos en pacientes con sepsis temprana.<sup>4,5</sup>

La falla orgánica múltiple se asocia a mayor mortalidad en los primeros 28 días relacionada al número de fallas orgánicas presentes dentro de las primeras 48 horas.<sup>6</sup> Los pacientes con sepsis sin fallas orgánicas tienen una mortalidad del 15% en comparación con los pacientes que tienen 3 ó más fallas que tienen una mortalidad del 70%. Las fallas orgánicas cuyos cambios tempranos (primeras 24 horas) se han asociado a la mortalidad a 28 días son la respiratoria, cardiovascular y renal.<sup>7</sup>

La identificación y el manejo temprano de la sepsis han demostrado que mejoran su pronóstico. El manejo inicial en las primeras 24-48 horas es crucial para el desenlace de estos pacientes, esto se ha demostrado con la terapia de las metas tempranas en sepsis y choque séptico publicadas por Rivers y cols.<sup>8</sup>

## FISIOPATOLOGIA DE LA SEPSIS

Tratar de abarcar todos los conceptos y avances relacionados a la fisiopatología de la sepsis es ambicioso dado el gran crecimiento en investigación en esta área en las últimas décadas. Nos centraremos en algunas generalidades y en el papel del endotelio en la inflamación-trombosis durante la sepsis, así como en los marcadores de disfunción endotelial en sepsis.

Como todo, la sepsis tiene un origen, este es un agresor, que puede ser una bacteria, hongo o virus. Por mucho, los agentes causales más frecuentes son las bacterias gram-negativas, en estas, las endotoxinas constituidas por lipopolisacáridos (LPS) son la molécula responsable de desencadenar el SIRS. Respuestas similares son desencadenadas por las exotoxinas de las bacterias gram-positivas, constituidas por peptidoglicanos, así como por ácido lipoteicoico, lipoproteínas, DNA, glucolípidos, fragmentos de pared celular, enterotoxinas, proteasas, virus y levaduras. Estas moléculas reciben el nombre de “Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)”. Estos PAMPs son ligados por receptores llamados “receptores ligados a Toll (TLR)”, de los cuales se conocen 13 tipos dependiendo del tipo de PAMP que reconocen, de estos, 9 son los más estudiados:

- TLR1-2: Peptidoglicanos de bacterias gram positivas
- TLR3: Virus RNA
- TLR4: Lipopolisacárido de bacterias gram negativas

- TLR5: Flagelina bacteriana
- TLR6-2: Lipopéptidos y peptidoglicanos derivados de mycoplasma
- TLR7: Componentes antivirales pequeños
- TLR9: DNA bacteriano

La unión de un PAMP con un TLR desencadena una serie de reacciones que fosforila al inhibidor del factor Nuclear kappa B ( $\text{NF}\kappa\text{B}$ ), lo cual libera al  $\text{NF}\kappa\text{B}$  que es el iniciador principal de la respuesta celular inflamatoria, ya que esta transloca hacia el núcleo y se une a la región promotora de los genes de respuesta inflamatoria preferentemente c-Fos y c-Jun, lo cual inicia la síntesis de citocinas y otros mediadores proinflamatorios.

Otra forma de activación de la respuesta inmune es el complemento. El complemento es un conjunto de 30 proteínas formadas por múltiples componentes. Este complejo sistema tiene 3 vías de activación, la clásica, la alterna y la del complejo MB-Lectina. La vía clásica se activa por la presencia de complejos antígeno-anticuerpo y la vía alterna se activa por los LPS. Ambas vías convergen en el “complejo de ataque de membrana”, cuya función es la de lisar células extrañas al organismo creando “agujeros” en sus membranas, además de que activa la coagulación y la inflamación. Se sabe poco de la activación de la lectina.

Cuando las bacterias se ponen en contacto con la sangre, la proteína C3 (molécula iniciadora de la vía alterna del complemento) es fragmentándola en C3a y C3b por medio de convertasas. La porción C3b se adhiere a la pared bacteriana (LPS) y promueve la quimiotaxis y fagocitosis. Esta reacción inicial recluta macrófagos e incrementa la permeabilidad endotelial.

Cuando se activan los macrófagos, monocitos y neutrófilos producen Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Esta molécula cumple con varias funciones:

- Estimula a los monolitos / macrófagos
- Liberación de Factor Tisular (TF)
- Liberación de Factor Activador de Plaquetas (PAF)
- Produce fiebre
- Disminuye el activador tisular del plasminógeno (tPA)
- Incrementa el Inhibidor del factor tisular del plasminógeno-1 (PAI-1)

El TNF $\alpha$  es la primera citocina en ser liberada en la sepsis (3-4 horas) y se relaciona con la fiebre. Para cuando el paciente presenta fiebre, los niveles de TNF $\alpha$  ya están disminuyendo, por lo que es un mal marcador diagnóstico y pronóstico.

Otra citocina liberada por estas células es la Interleucina-1 (IL-1). Su función es similar a la del TNF $\alpha$ , en estudios con animales se asocia a fiebre, hipotensión arterial e infiltrados leucocitarios pulmonares.

Los monocitos y las células endoteliales activadas producen Interleucina-6 (IL-6), la cual es un marcador de inflamación sistémica asociada a fiebre sin hipotensión. A diferencia del TNF $\alpha$  sus niveles se mantienen elevados. Tiene las siguientes funciones:

- Liberación de Factor Tisular (TF)
- Producción de Proteína C reactiva (PCR)
- Activación de linfocitos T
- Quimiotaxis de neutrófilos al sitio de la infección

Los linfocitos T colaboradores activados, linfocitos B, monocitos y macrófagos secretan Interleucina-10 (IL-10), que es la principal citocina antiinflamatoria. La IL-10 disminuye la producción de  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 por parte de los monocitos y estimula la producción de IL-1ra. También disminuye la expresión de TF por parte de los monocitos. Sus niveles séricos se relacionan con la severidad de la enfermedad. La acción inflamatoria de la IL-6 y el  $\text{TNF}\alpha$  se contraponen a la acción antiinflamatoria de la IL-10 y pueden llegar a suprimirla, perpetuando la inflamación.

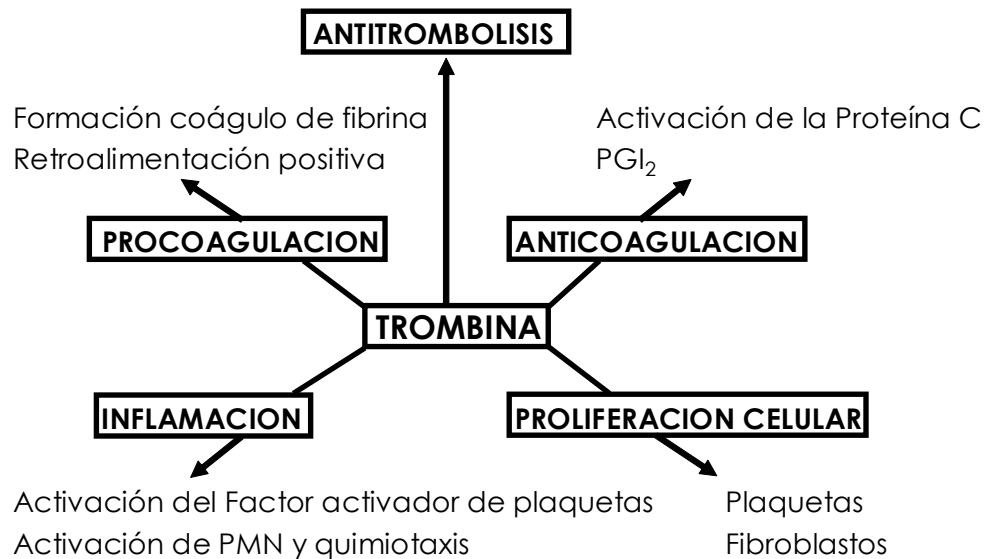
## **INFLAMACION Y COAGULACION**

La inflamación y la coagulación se suelen estudiar como 2 fenómenos independientes, sin embargo tienen una estrecha participación mutua. La sepsis es un estado en el que de forma inicial, (cuando el sistema inmunológico se encuentra intacto) existe un estado proinflamatorio y procoagulante que junto con una disminución de la fibrinólisis lleva a la formación de trombos en la microcirculación que es el origen de la Disfunción Orgánica Múltiple. A continuación mencionaremos las alteraciones fisiopatológicas que en la sepsis dan origen a la formación de estos microtrombos.

Ante la invasión de un agente patógeno la respuesta inicial local es llevada a cabo por los monocitos. La respuesta de estas células es la liberación de factor tisular, lo que origina la formación de los complejos VIIIa-IXa y Va-Xa. El factor Va (acelerina) acelera la transformación de la protrombina en trombina. El FT inicia la

cascada de la coagulación transformando la protrombina (PT) circulante en trombina (T), la cual a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina y activa la agregación plaquetaria. La trombina tiene varias acciones importantes tanto en la coagulación como en la inflamación y estas dependen de su estado, ya sea libre o en forma del complejo Trombina-Trombomodulina (T-TM).

La trombina es la molécula central que une a la coagulación con la inflamación.<sup>9</sup>



### Efectos de la Trombina en la Coagulación / Inflamación.

➤ **Acciones Procoagulantes / Proinflamatorias (forma libre):**

- ⇒ Convierte el fibrinógeno en fibrina
- ⇒ Activa el Inhibidor de la Fibrinólisis Activado por Fibrina (TAFI)
- ⇒ Activa los factores V, VIII, XI y XIII



- ⇒ Activa a las células endoteliales a través del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF)
- ⇒ Activa la quimiotaxis de los neutrófilos
- ⇒ Facilita la unión de los neutrófilos al endotelio mediante moléculas de adhesión y el Factor Activador de Plaquetas y Neutrófilos (PAF)
- ⇒ Incrementa la expresión de moléculas de adhesión: ECAM, ICAM y P-selectina
- ⇒ Induce la liberación de IL-6 e IL-8 por las células endoteliales y monocitos
- ⇒ Incrementa la liberación de IL-1 $\beta$  por los macrófagos inducida por endotoxinas
- **Acciones Anticoagulantes / Antiinflamatorias (unida a la TM)**
  - ⇒ Activa a la Proteína C (PC)
  - ⇒ Estimula la producción del receptor de la PC (EPCR)

#### **Funciones de la Trombomodulina:**

- Se une a la Trombina y la inactiva mediante la PC y la antitrombina III (ATIII)
- Activa a la PC
- Activa al TAFI
- Estimula al FN $\kappa\beta$  y a la proteína activadora de la mitosis (MAP), factores involucrados en la activación y en la disfunción endotelial.

- Incrementa la mitosis de los fibroblastos a través del Factor de Crecimiento Epidermoide (EGF), lo que sugiere un papel en la cicatrización y en la aterosclerosis.
- Efectos antiinflamatorios:
  - Disminuye la formación de citocinas
  - Disminuye la adhesión endotelial

El Tiempo de Protrombina (TP) es un marcador de la actividad de la coagulación en la sepsis y su prolongación se ha asociado a una mayor mortalidad.<sup>10</sup> Debe existir un equilibrio entre los fenómenos procoagulantes y los anticoagulantes para evitar el depósito de coágulos en la circulación y el sangrado. También debe de existir un sistema de fibrinólisis eficiente para degradar a los coágulos ya formados, ya que este estado procoagulante se asocia a un peor pronóstico por el desarrollo de DOM a partir de la formación de trombos en la microcirculación.

### **Sistemas anticoagulantes**

Los 3 sistemas anticoagulantes del organismo están constituidos por la Proteína C activada (PCa), la antitrombina III (ATIII) y el Inhibidor del Factor Tisular. Nos centraremos en la PCa y en la ATIII.

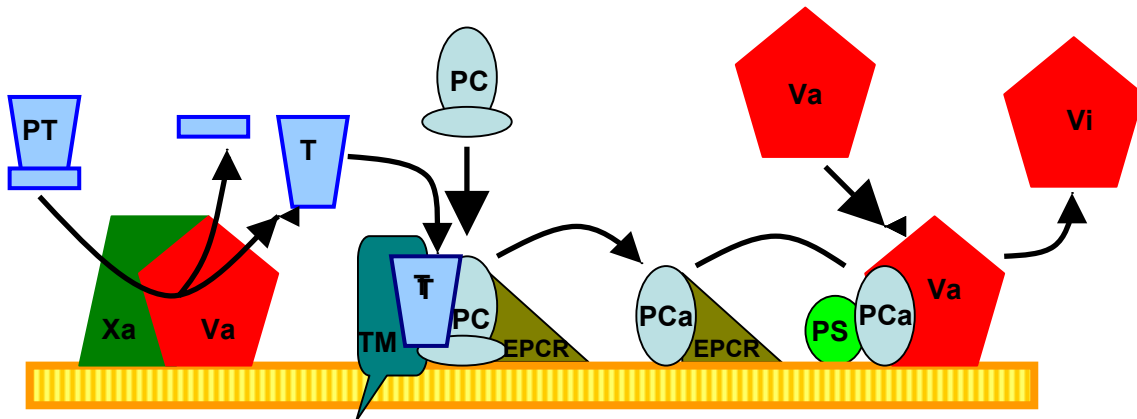
## Proteína C

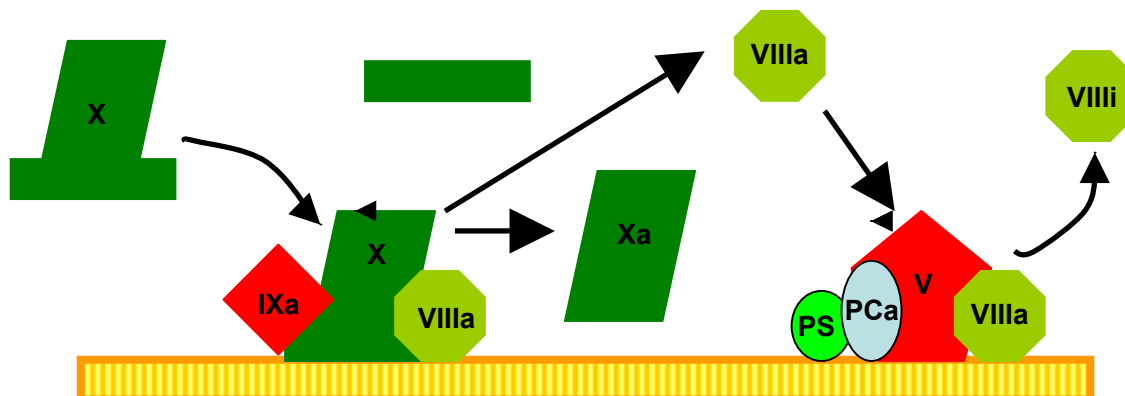
La Proteína C es un zimógeno inactivo o proenzima que se produce en el hígado y que debe de activarse para tener un efecto fisiológico. Se activa al unirse con el complejo Trombina-Trombomodulina-Proteína S en la superficie endotelial con lo que ayuda a la regulación de la cascada de la coagulación.

La trombina tiene dos caminos:

- 1) Formar fibrina y activar a las plaquetas y al endotelio
- 2) Unirse a la trombomodulina (TM) y activar a la proteína C (PC)

El factor tisular estimula la formación de los complejos VIIIa-IXa y Va-Xa. El complejo Va-Xa transforma la Protrombina (PT) en Trombina (T). El complejo T-TM activa a la PC, proceso favorecido por el EPCR. Una vez que la PC se disocia del EPCR se une a la Proteína S (PS) y este complejo (PCa-PS) es el que inactiva a los factores Va y VIIIa.<sup>11</sup>





### La PC tiene acciones anticoagulantes y antiinflamatorias:

- Acciones anticoagulantes:
  - Inhibe a los factores Va y VIIIa
  - Neutraliza al inhibidor del activador del plasminógeno
- Acciones antiinflamatorias:
  - Puede inhibir la adhesión celular mediada por la E-Selectina
  - Puede inhibir la producción de IL-1 y TNF- $\alpha$  por los monocitos
  - Puede desacoplar la interacción de los LPS con los receptores CD4<sup>+</sup>

La activación de la PC se lleva a cabo en el endotelio sano con la presencia de trombomodulina, proteína abundante en la superficie de las células endoteliales (100,000 copias por célula). En los pacientes con sepsis existe daño endotelial, con descenso significativo en la cantidad de trombomodulina, lo que limita la activación de la PC. Se ha demostrado disminución de los niveles de PC del 30-50% en los pacientes graves o con sepsis. Los niveles séricos de PC son el mejor marcador pronóstico en los pacientes transplantados de médula ósea. Por su importante papel

en la sepsis como molécula antiinflamatoria y anticoagulante, su disminución se relaciona con DOM. En el estudio PROWESS se demostró una disminución del riesgo absoluto de muerte del 6.1% ( $p=0.005$ ) en los pacientes con sepsis grave en los que se utilizó de forma temprana PCa recombinante. Esta es una de las moléculas que ha demostrado su utilidad tanto pronóstica como terapéutica en los pacientes con sepsis grave.<sup>12</sup>

### Antitrombina III

La ATIII es un polipéptido de una sola cadena que se produce en el hígado y que es miembro de la familia de las serpinas. Las serpinas son una familia de proteínas inhibitorias relacionadas (proteasas de serina inhibitorias). La ATIII es un anticoagulante natural que actúa inhibiendo principalmente a la trombina y al factor Xa y en menor grado a los factores IXa y XIa, plasmina, kalicreina y tripsina. Tiene una vida media de >48 horas y es degradada por la elastasa de los neutrófilos activados. Dada su acción sobre la trombina juega un papel primordial en la homeostasis de la coagulación y la inflamación.<sup>13</sup>

El efecto anticoagulante de la ATIII se multiplica x 1000 al unirse a la heparina no fraccionada o a otros glucosaminglicanos azufrados, como el heparan sulfato y el dermatan sulfato contenidos en el endotelio vascular. La ATIII inhibe el aumento de la permeabilidad capilar y la acumulación de leucocitos en el pulmón inducidos por endotoxinas. El efecto protector de la TM puede perderse durante la sepsis debido a

su contraregulación por medio de la elastasa de los neutrófilos activados. En consecuencia, el endotelio se puede tornar más dependiente de la ATIII y su efecto protector del incremento de la formación de Trombina durante la inflamación.

El factor Xa también es una molécula que tiene funciones pro-inflamatorias además de su papel en la coagulación; induce la síntesis y liberación de IL-6, IL-8 y de la proteína quimiotáctica de los monocitos (PQM-1) por las células endoteliales. El bloqueo de la ATIII sobre el factor Xa explica parte de sus efectos antiinflamatorios al disminuir la secreción de estas moléculas. En base a este conocimiento, en el pasado se realizaron experimentos en animales en los que se administró heparina para bloquear al factor Xa con lo que se logró prevenir las alteraciones en la coagulación, pero no el desarrollo de DOM ni mejoría en la supervivencia. Estos resultados adversos probablemente se deban a que la ATIII se debe activar por el contacto con glucosaminglicanos endoteliales y esta activación es bloqueada por la heparina.

La ATIII incrementa la liberación de prostaciclina por las células endoteliales por mecanismos desconocidos. La prostaciclina promueve la vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria, inhibe la producción de citocinas inflamatorias por los monocitos e inhibe la activación de los neutrófilos y su adhesión al endotelio.<sup>14</sup>

La deficiencia de AT III es frecuente durante la sepsis y sus niveles tienen valor pronóstico. Su administración a pacientes con choque séptico puede reducir la duración de la coagulación intravascular diseminada, mejorar la DOM y disminuir la mortalidad con dosis altas, en pacientes con sepsis grave (SAPS II de 30-60%) a 56 y 90 días.<sup>15</sup> Su eficacia para disminuir la mortalidad se ha visto reducida a este

selecto grupo de pacientes y ha sido poco reproducible, pero ha demostrado disminuir la coagulopatía con su administración prolongada (14 días) en pacientes con sepsis grave.<sup>16</sup>

### **Fibrinólisis**

Además de los fenómenos pro y anticoagulantes, en el organismo existen fenómenos fibrinolíticos e inhibidores de la fibrinólisis. Los bloqueadores de la fibrinólisis son el Inhibidor del Activador Tisular del Plasminógeno (PAI-1) y el Inhibidor de la Fibrinólisis Activado por Fibrina (TAFI). En condiciones fisiológicas normales sirven para evitar la degradación excesiva de un coágulo hemostático, sin embargo, en la sepsis las plaquetas y las células endoteliales los producen en mayor cantidad, evitando así la degradación de microtrombos que se forman en la circulación. El Dímero-D (DD) y los Productos de Degradación de la Fibrina (PDF) son indicadores de la generación de trombina y la subsiguiente degradación del coágulo. Cuando se encuentran incrementados en la sepsis, indican que estos fenómenos se están llevando a cabo de forma constante.<sup>5,10</sup>

### **Plaquetas**

Las plaquetas que circulan de forma inactiva en la sangre, son activadas por el TF y por el PAF que son secretados por los neutrófilos, basófilos y células endoteliales estimuladas por  $TNF\alpha$ . Una vez activadas, expresan receptores de adhesión, se adhieren a la trombina, a monocitos y neutrófilos y se agregan entre ellas. Esta serie de fenómenos conlleva a una cascada difícil de detener, que tiene como resultado la formación de microtrombos hasta expresar una coagulopatía por consumo. Una cuenta plaquetaria baja también se ha relacionado con una mayor mortalidad en los pacientes con sepsis.<sup>10</sup>

### **Endotelio**

El endotelio juega un papel central en la sepsis ya que las células endoteliales (CE) tienen funciones proinflamatorias, antiinflamatorias, procoagulantes, anticoagulantes y antifibrinolíticas, por lo que tienen una función en cada uno de estos fenómenos, como se ha mencionado en los párrafos anteriores.<sup>9</sup> Algunas de las sustancias producidas por el endotelio con un papel importante en la sepsis son:

- Sustancias procoagulantes:
  - Factor Tisular
  - Endotelina-1
  - Inhibidor del Activador del Plasminógeno
  - Trombina
- Sustancias anticoagulantes:



- Trombomodulina
- Antitrombina III
- Oxido nítrico
- Prostaciclina

Las CE expresan moléculas de adhesión llamadas integrinas, de las cuales existen varios tipos: ICAM, VCAM, PCAM y ECAM.

Además de las funciones en la coagulación e inflamación, el endotelio regula el tono vascular. Es en las CE donde se produce otra molécula importante en la fisiopatología de la sepsis, el óxido nítrico ( $\text{ON}^-$ ). En condiciones normales, el  $\text{ON}^-$  regula la perfusión tisular, la agregación plaquetaria y la adhesión leucocitaria. Durante la inflamación sistémica contribuye a una vasodilatación excesiva, disminución de la sensibilidad a la vasopresina y depresión miocárdica, con la subsiguiente hipoperfusión tisular. Existen 3  $\text{ON}^-$  sintetasas (ONS) que lo pueden producir, la ONS tipo I ó neuronal, la tipo II ó inducible y la tipo III ó endotelial. La inducible (ONS<sub>i</sub>) solamente se produce durante la inflamación. Esta enzima es inhibida por la trombina, glucocorticoides, IL-8 e IL-10 y es estimulada por los lipopolisacáridos (LPS), Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), IL-1 y TNF- $\alpha$ . Su estimulación excesiva durante la sepsis contribuye de forma importante al desarrollo de la coagulopatía y juega un papel central en el desarrollo del choque vasopléjico, fase final del choque séptico.

Durante la sepsis existen varios fenómenos que promueven la disfunción endotelial. Los neutrófilos liberan IL-6 y TNF- $\alpha$  al tener contacto con las CE, lo que

provoca la producción de radicales libres y apoptosis. El endotelio es el principal productor de radicales libres, dentro de estos se encuentran el anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y los radicales hidroxilo libres ( $OH^\cdot$ ). Estas moléculas ocasionan daño a las proteínas, lípidos y ADN. Las CE se pueden proteger de estos radicales por medio de moléculas que los capturan y neutralizan como son la vitamina C, vitamina E, superóxido dismutasa de zinc y de cobre, glutathion peroxidasa de selenio y catalasas; sin embargo, durante la sepsis estas moléculas neutralizadoras suelen ser insuficientes y esto conlleva a un mayor daño endotelial oxidativo y apoptosis.<sup>17</sup>

La apoptosis o muerte celular programada es iniciada por factores genéticos y ambientales y tiene como finalidad el de eliminar a las células viejas y/o disfuncionales en forma fisiológica. Durante la sepsis el  $TNF-\alpha$  y la linfotoxina actúan como señales que inducen a la apoptosis. Existen otras moléculas que inducen a la apoptosis como son la caspasa 3 y las caquectinas. Estas señales tienen como principales objetivos: linfocitos, CE, hepatocitos y células intestinales.<sup>18</sup> A su vez, la apoptosis contribuye con la inflamación sistémica y el desarrollo de la DOM que es el precursor de la muerte en la sepsis. El apoyo que se proporciona a cada órgano y/o sistema en las actuales Unidades de Terapia Intensiva contribuye de forma importante a disminuir la mortalidad por sepsis y DOM ya que con cada nueva disfunción orgánica se incrementa en un 20% la mortalidad en estos pacientes.

### **De la Inflamación a la antiinflamación**

Durante la sepsis existe una respuesta inicial de inflamación sistémica, la cual se puede tornar en una respuesta antiinflamatoria conforme la enfermedad avanza en gravedad. Algunos de los mecanismos que explican este fenómeno en pacientes con sepsis, son el cambio de respuesta inflamatoria a la antiinflamatoria por parte de los linfocitos T que finalmente lleva a la anergia, la apoptosis de células del sistema inmunológico y la pérdida de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de los macrófagos. Los linfocitos CD4 pueden producir mediadores proinflamatorios como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-1, pero también pueden producir mediadores antiinflamatorios como IL-10. Los factores que determinan que tipo y cantidad de mediadores son secretados no se conocen, pero pueden estar influenciados por la magnitud de la enfermedad, el tipo de patógeno y el sitio de infección. Se ha observado en estudios de autopsia de pacientes fallecidos por sepsis que existe una apoptosis importante de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, B y células dendríticas foliculares, mientras que este fenómeno no ocurre en linfocitos T CD8<sup>+</sup>, células asesinas naturales y macrófagos. Esta observación explica en parte el origen de una antiinflamación-inmunosupresión en etapas tardías de sepsis ya que la apoptosis de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y las células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, su procesamiento y la activación de macrófagos.<sup>19</sup>

## MARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL

Se han probado varios marcadores de daño endotelial con el fin de predecir el pronóstico en los pacientes con sepsis y choque séptico. Se ha demostrado que los niveles de antitrombina III tienen un papel importante en la limitación del daño endotelial mediado por endotoxinas, así como valor pronóstico directamente proporcional a sus niveles séricos en los pacientes con sepsis.

Existen decenas de biomarcadores derivados de la activación endotelial en la sepsis. Dentro de estos biomarcadores podemos mencionar a los más estudiados:

- Moléculas de adhesión: E selectina (ELAM-1), ICAM-1, VCAM-1
- Trombomodulina
- Factor de von Willebrand
- Factor Tisular
- Receptor de Trombina
- IL-6
- PCa
- AT III

En varios estudios se ha evaluado la asociación de estos biomarcadores con la gravedad de la inflamación sistémica, la sepsis y su pronóstico.<sup>13</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Ya se mencionó la importancia de tener un diagnóstico temprano de sepsis para iniciar de forma inmediata el manejo y con esto mejorar el pronóstico. El problema es que no existe un signo clínico o bioquímico que sea patognomónico de sepsis. Si bien, existe la procalcitonina (PCT) como indicador de infección, esta no traduce disfunción orgánica. Un marcador bioquímico que indicara de forma temprana disfunción orgánica y en específico disfunción endotelial, sería de gran utilidad para el diagnóstico temprano de sepsis y de DOM.

Dado el papel central de la Trombina y por lo tanto de la ATIII en la inflamación-coagulación, la ATIII se convierte en un buen candidato a ser estudiado como marcador de disfunción endotelial en sepsis.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cual es el comportamiento de la ATIII en los pacientes con SIRS de origen infeccioso y de otro origen?

## **JUSTIFICACIÓN**

La sepsis es un padecimiento común en las UTI's, con una mortalidad del 30-40%. Se trata de un padecimiento con elevada actividad inflamatoria, que se asocia a disfunciones orgánicas diversas. Una de las características más importantes es la presencia de hipoperfusión tisular, la cual es secundaria a un desequilibrio entre sustancias vasodilatadores y vasoconstrictoras, pero también al incremento de la actividad procoagulante a nivel microvascular, con consumo de plaquetas, factores de la coagulación y la molécula polipeptídica conocida como antitrombina III.

Debido a que la actividad procoagulante está en función de la gravedad de la sepsis, es muy importante conocer y estudiar el impacto que tienen estas sustancias anticoagulantes como la ATIII en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis.

Por lo anterior diseñamos el presente trabajo encaminado a explorar la actividad endotelial y la coagulación en sepsis por medio de la ATIII. Esto se logrará estudiando a pacientes con SIRS y utilizando a la PCT como indicador del origen infeccioso de dicho síndrome. Con esto podremos ver el comportamiento de la ATIII en pacientes con SIRS de origen infeccioso y de otro origen por la importancia que esto tiene según lo mencionado en el marco teórico.

## **OBJETIVOS**

Determinar la relación existente entre los niveles séricos de ATIII en las primeras 24 horas en el SIRS originado por sepsis o por una causa no infecciosa.

Determinar la relación existente entre los niveles séricos de ATIII en las primeras 24 horas y el número de disfunciones orgánicas en los pacientes con SIRS de origen infeccioso y no infeccioso.

Explorar la activación endotelial en el SIRS a través de la actividad de ATIII cuando el origen es infeccioso y cuando es de otro origen.

## **HIPOTESIS**

### **HIPOTESIS NULA**

No existe una mayor disminución del porcentaje de actividad de la AT III en el SIRS de origen infeccioso.

### **HIPOTESIS ALTERNA**

Existe una mayor disminución del porcentaje de actividad de la AT III en el SIRS de origen infeccioso.



## **MATERIAL Y METODO**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Este es un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, proactivo y analítico.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes que ingresan al Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro” del Centro Médico ABC con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

### **MUESTRA**

Pacientes contemplados en el Universo de Estudio que ingresaron en el periodo comprendido entre octubre de 2006 y marzo de 2007. Por lo tanto se trató de un muestreo no probabilístico, por conveniencia secuencial.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes mayores de 18 años admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva con criterios de SIRS.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con diagnóstico previo de coagulación intravascular diseminada
- Hepatopatía previa conocida
- Hepatopatía actual definida por: BT >2 mg/dl, AST y/o ALT >3 veces los valores normales de laboratorio, FA >150 mg/dl.
- Insuficiencia renal crónica previa conocida

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes en los que no se puedan coleccionar todas las variables de desenlace del estudio.

## **METODOLOGIA**

Se incluyeron a pacientes consecutivos ingresados a la UTI con SIRS. Todos los pacientes fueron manejados de acuerdo a las metas tempranas en sepsis propuestas por Rivers y cols.

Al ingreso y a las 24 horas se calcularon escalas de gravedad: SOFA APACHE II y SAPS II y se tomaron muestras de sangre para la medición de los siguientes parámetros bioquímicos:

- TP, TPT, TT, DD, plasminógeno, AT III
- Biometría hemática
- Procalcitonina
- Química sanguínea
- Pruebas de funcionamiento hepático

A los pacientes se les dio seguimiento hasta su egreso.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron descritas usando frecuencias y porcentajes, para las numéricas con media y desviación estándar o con mediana e intervalo intercuartilar. Se midió en todas las variables sesgo y curtosis para conocer la distribución de sus resultados.

Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba  $\chi^2$  o exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba  $t$  de Student o U de Mann-Whitney para variables numéricas según corresponda. Se aplicó la prueba de Levene para el cálculo de homogeneidad de varianzas. La significancia estadística se alcanzó con  $P < 0.05$ .

Se realizaron correlaciones entre los niveles de AT III y los parámetros de la coagulación con correlaciones de Pearson o Spearman para datos con curvas con distribución normal o no, respectivamente.

La presentación de los resultados se realizó mediante tablas con correlación y gráficos.

Para la asociación entre ATIII y el origen del SIRS (infeccioso y no infeccioso) se realizó una tabla de 2x2 con  $\chi^2$  y se presentaron resultados de sensibilidad y especificidad.

### **ASPECTOS ETICOS**

El presente estudio es observacional, no se realizaron intervenciones en los pacientes, las escalas utilizadas y laboratorios medidos conforman parte de los estudios que normalmente se le realizan a este tipo de pacientes. Se conservó el anonimato de los pacientes.

## **RESULTADOS**

De septiembre del 2006 a marzo del 2007 se ingresaron a la UTI 31 pacientes con sepsis o sospecha de esta, 21 fueron hombres y 10 mujeres, con una edad promedio de  $58 \pm 19$  (21-89) años.

De los pacientes ingresados 16 fueron quirúrgicos y 15 no quirúrgicos. Los diagnósticos de ingreso a la UTI fueron: probable sepsis de origen abdominal 14, insuficiencia respiratoria aguda 9, urosepsis 3, politraumatismos 1, pancreatitis 1, HTDA 1, Salmonelosis 1 y choque hipovolémico 1. Solamente fallecieron 2 pacientes.

Se crearon 2 grupos de pacientes utilizando a la PCT como Estándar de Oro para considerar el origen del SIRS infeccioso o de otra etiología. Se estableció un punto de corte de 2 para los pacientes quirúrgicos y 0.4 para los pacientes no quirúrgicos. A esta variable operacional se le nombró procalcitonina positiva (PCTpos).

Las características basales de ambos grupos fueron similares, excepto que existió un mayor número de pacientes no quirúrgicos en el grupo de PCTpos ( $p > .001$ ). Al comparar los valores de los diferentes parámetros de la coagulación, así como leucocitos, plaquetas y Proteína C reactiva, en grupos independientes en los pacientes con PCT negativa y positiva, solamente la ATIII al ingreso mostró una diferencia significativa ( $p = .038$ ).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con procalcitonina positiva**

	<b>Procalcitonina negativa (n=12)</b>	<b>Procalcitonina positiva (n=19)</b>	<b>p</b>
Edad	53+15	61+21	NS
Género masculino	8 (66%)	13 (68%)	NS
Paciente quirúrgico	11 (91%)	5 (26%)	<b>&gt;.001</b>
APACHE al ingreso	11.5+7.8	13.5+8	NS
SOFA al ingreso	6.3+4.3	7.6+4.3	NS
SOFA a las 24 hrs del ingreso	5.3+4.2	6+5	NS
Delta SOFA	-1+3.9	-1.6+4	NS
# Fallas orgánicas	1.7+1.1	2.2+1.3	NS
SAPS II al ingreso	14.3+6.5	28.6+20	NS
Creatinina al ingreso	1+0.4	1+0.4	NS
Albúmina al ingreso	2.7+0.9	2.9+0.6	NS
Prealbúmina al ingreso	12+9.8	10+5.2	NS

**Tabla 2. Comparación de parámetros de la coagulación en pacientes con PCT negativa y positiva.**

Parámetro	Procalcitonina negativa (n=12)	Procalcitonina positiva (n=19)	p
PCR al ingreso	10.4+6.9	15.5+10.7	NS
TP al ingreso	16.8+5.3	15.1+3.7	NS
TPT al ingreso	35.6+19.5	32.6+8.4	NS
TT al ingreso	34.2+68	14.5+2.2	NS
Fibrinógeno al ingreso	452+154	530+227	NS
DD al ingreso	2781+2406	4761+6390	NS
PDF al ingreso	11+9	16+15	NS
Plasminógeno al ingreso	80+14	91+38	NS
Plaquetas al ingreso	317+240	212+153	NS
Leucocitos al ingreso	12,583+6,962	10,263+6,867	NS
AT III al ingreso	60+14.6	45.8+19.4	<b>.038</b>
TP a las 24 hrs del ingreso	14.6+3.2	14.2+2.3	NS
TPT a las 24 hrs del ingreso	31+12	32+9	NS
TT a las 24 hrs del ingreso	23+29	16+3	NS
Fibrinógeno a las 24 hrs del ingreso	502+126	538+205	NS
DD a las 24 hrs del ingreso	2,614+1,852	3,922+4,410	NS
PDF a las 24 hrs del ingreso	7.8+5.6	9.9+7.4	NS
Plasminógeno a las 24 hrs del ingreso	83+16	102+37	NS
Plaquetas a las 24 hrs del ingreso	331+247	212+146	NS
Leucocitos a las 24 hrs del ingreso	13,717+6,403	12,053+6,427	NS
ATIII a las 24 hrs del ingreso	61.3+13	56.3+20.9	NS



Se compararon los niveles de AT III con los parámetros de la coagulación tanto al ingreso como a las 24 hrs de este. Solamente las plaquetas tanto al ingreso como a las 24 hrs del ingreso se relacionaron con los niveles de ATIII al ingreso de forma significativa.

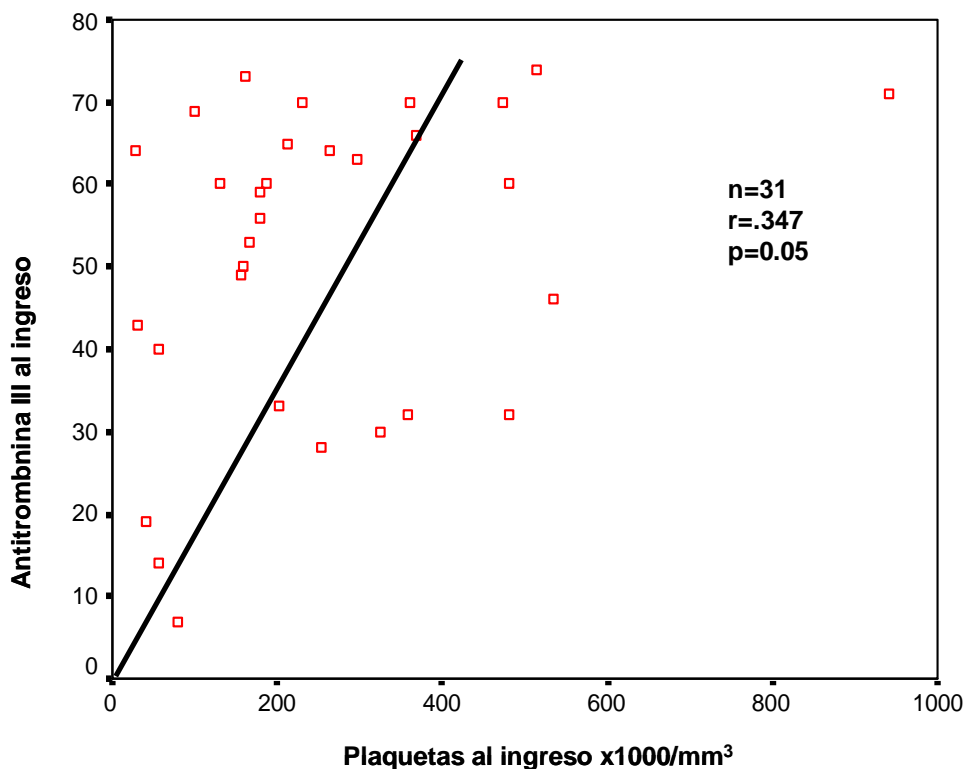
**Tabla 3. Correlación de parámetros de la coagulación con AT III al ingreso.**

Parámetro de la coagulación	Correlación con AT III	P
TP al ingreso	-.152	NS
TPT al ingreso	-.300	NS
TT al ingreso	.046	NS
DD al ingreso	.017	NS
PDF al ingreso	.026	NS
Fibrinógeno al ingreso	-.050	NS
Plasminógeno al ingreso	.334	NS
Plaquetas	.304	NS
Leucocitos al ingreso	-.009	NS
TP a las 24 hrs del ingreso	-.188	NS
TPT a las 24 hrs del ingreso	-.208	NS
TT a las 24 hrs del ingreso	-.001	NS
DD a las 24 hrs del ingreso	-.030	NS
PDF a las 24 hrs del ingreso	.096	NS
Fibrinógeno a las 24 hrs del ingreso	.003	NS
Plasminógeno a las 24 hrs del ingreso	.212	NS
Plaquetas a las 24 hrs del ingreso	.347	<b>.05</b>
Leucocitos a las 24 hrs del ingreso	-.011	NS

**Tabla 4. Correlación de parámetros de la coagulación con AT III a las 24 hrs del ingreso.**

<b>Parámetro de la coagulación</b>	<b>Correlación con AT III</b>	<b>P</b>
TP al ingreso	-.208	NS
TPT al ingreso	-.238	NS
TT al ingreso	-.190	NS
DD al ingreso	.133	NS
PDF al ingreso	.186	NS
Fibrinógeno al ingreso	-.081	NS
Plasminógeno al ingreso	.416	NS
Plaquetas	.062	NS
Leucocitos al ingreso	-.222	NS
TP a las 24 hrs del ingreso	-.252	NS
TPT a las 24 hrs del ingreso	-.243	NS
TT a las 24 hrs del ingreso	-.229	NS
DD a las 24 hrs del ingreso	.069	NS
PDF a las 24 hrs del ingreso	.030	NS
Fibrinógeno a las 24 hrs del ingreso	.026	NS
Plasminógeno a las 24 hrs del ingreso	.389	NS
Plaquetas a las 24 hrs del ingreso	-.014	<b>.05</b>
Leucocitos a las 24 hrs del ingreso	.221	NS

**Gráfico1. Correlación entre la cuenta plaquetaria y los niveles de AT III al ingreso.**



Se compararon los valores de los parámetros de la coagulación, leucocitos y plaquetas de forma pareada al ingreso y a las 24 hrs en dos grupos: pacientes con procalcitonina negativa y pacientes con procalcitonina positiva. Esta comparación se realizó con el fin de valorar el cambio en dichas variables durante las primeras 24 horas de estancia en la UTI.

En los pacientes con procalcitonina negativa no existió un cambio significativo durante las primeras 24 horas de estancia en la UTI.

En los pacientes con procalcitonina positiva se observó un cambio significativo en tres variables. Presentaron elevación tanto el TT ( $p=.01$ ), como el plasminógeno ( $P=.039$ ) y la ATIII ( $p=.009$ ).

**Tabla 5. Comparación de los parámetros de coagulación al ingreso y a las 24 hrs en los pacientes con procalcitonina positiva.**

<b>Parámetro</b>	<b>Valores</b>	<b>P</b>
TP al ingreso	15+3.7	
TP a las 24 hrs del ingreso	14.2+2.3	NS
TPT al ingreso	31.9+8.1	
TPT a las 24 hrs del ingreso	32+9	NS
TT al ingreso	14.3+1.9	
TT a las 24 hrs del ingreso	16+3	<b>.01</b>
Fibrinógeno al ingreso	529+233	
Fibrinógeno a las 24 hrs del ingreso	538+205	NS
DD al ingreso	4,761+6,390	
DD a las 24 hrs del ingreso	3,922+4,410	NS
PDF al ingreso	13+10	
PDF a las 24 hrs del ingreso	10+7.4	NS
Plasminógeno al ingreso	95+36	
Plasminógeno a las 24 hrs del ingreso	102+37	<b>.039</b>
Plaquetas al ingreso	212+153	
Plaquetas a las 24 hrs del ingreso	212+146	NS
Leucocitos al ingreso	10,263+6,867	
Leucocitos a las 24 hrs del ingreso	12,052+6,427	NS
ATIII al ingreso	45.8+19.4	
ATIII a las 24 hrs del ingreso	56.3+20.9	<b>.009</b>

**Tabla 6. Comparación de los parámetros de coagulación al ingreso y a las 24 hrs en los pacientes con procalcitonina negativa.**

<b>Parámetro</b>	<b>Valores</b>	<b>p</b>
TP al ingreso	16.8+5.3	
TP a las 24 hrs del ingreso	14.6+3.2	NS
TPT al ingreso	35.6+19	
TPT a las 24 hrs del ingreso	31+12	NS
TT al ingreso	34+68	
TT a las 24 hrs del ingreso	23+29	NS
Fibrinógeno al ingreso	452+154	
Fibrinógeno a las 24 hrs del ingreso	502+126	NS
DD al ingreso	2781+2406	
DD a las 24 hrs del ingreso	2614+1852	NS
PDF al ingreso	10.8+8.7	
PDF a las 24 hrs del ingreso	7.8+5.6	NS
Plasminógeno al ingreso	80+14.2	
Plasminógeno a las 24 hrs del ingreso	83+15.6	NS
Plaquetas al ingreso	317+240	
Plaquetas a las 24 hrs del ingreso	331+247	NS
Leucocitos al ingreso	12,583+6962	
Leucocitos a las 24 hrs del ingreso	13717+6403	NS
ATIII al ingreso	60+14.6	
ATIII a las 24 hrs del ingreso	61+13	NS

Se compararon los niveles de AT III al ingreso con los niveles de procalcitonina positiva (PCTpos). Estableciendo un punto de corte para la AT III en 50, esta mostró una sensibilidad del 52% y especificidad de 83% ( $p=.04$ ) para determinar si el SIRS tenía como origen infección bacteriana. Cuando se utilizó un punto de corte para la AT III de 65, la sensibilidad se incrementó a 78% pero la especificidad disminuyó a 41% ( $p=.218$ ).

## **DISCUSIÓN**

En el presente estudio mostramos un comportamiento diferente de la antitrombina III en pacientes con SIRS cuando el origen es infeccioso bacteriano en comparación con los pacientes con un SIRS de otro origen. La antitrombina III mostró niveles menores al ingreso en pacientes con niveles de procalcitonina que indicaba infección (procalcitonina positiva). Para determinar la presencia de infección bacteriana con procalcitonina se utilizó como punto de corte 2 pg/ml para los pacientes quirúrgicos y 0.4 pg/ml para los pacientes no quirúrgicos, parámetros que se han referido en la literatura. Se utilizaron dos puntos ya que la mitad de los pacientes incluidos fueron quirúrgicos.<sup>20</sup>

La razón que proponemos para explicar el por que disminuye más la AT III en los pacientes con un SIRS de origen infeccioso, es que durante la infección existe un mayor número de vías de estimulación para la producción de la Trombina (molécula central en la inflamación y coagulación) que en los pacientes con otra génesis de este síndrome. En el marco teórico se han explicado estas vías. Estos hallazgos van de la mano con estudios previos en los que se ha demostrado un papel diagnóstico y pronóstico de la AT III en los pacientes con sospecha de sepsis<sup>21,22,23</sup> y proponen una explicación fisiopatológica al por que de este mayor consumo (o insuficiencia, como se ha llamado en algunos artículos) de AT III en la sepsis.<sup>14</sup>

Dentro de los marcadores de activación endotelial que se han mencionado en la literatura existe una gran variedad, unos más accesibles que otros. Nosotros evaluamos algunos de los marcadores de activación endotelial y de la coagulación que ya se han propuesto y evaluado en la literatura y que son más accesibles en la práctica médica cotidiana como son los tiempos de coagulación, las plaquetas, los leucocitos y la Proteína C reactiva. Al igual que en la literatura, únicamente la disminución de las plaquetas a las 24 hrs del ingreso se relacionó con los niveles de AT III al ingreso y a las 24 hrs, pero al comparar las cifras de plaquetas con análisis de grupos independientes en pacientes con PCT negativa y PCT positiva, no existió significancia estadística.<sup>24</sup> Ninguno de los demás marcadores ha demostrado tener un papel diagnóstico o pronóstico útil en los pacientes con SIRS y sepsis, nosotros no encontramos diferencia significativa de sus valores al ingreso o a las 24 hrs en los pacientes con SIRS de origen infeccioso o no infeccioso. Estos hallazgos en los marcadores mencionados se han explicado por que sus vías de activación son inespecíficas. Las vías de activación de la Trombina y por lo tanto de la AT III también son poco específicas, sin embargo son más variadas, abundantes y con una situación intermedia clave entre la coagulación y la inflamación, que aparentemente logra una estimulación con una mayor intensidad cuando existe un sustrato inmunológico-infeccioso.



Al analizar de forma pareada a cada variable (parámetros de la coagulación, leucocitos y plaquetas) en el grupo de los pacientes con PCTpos, la elevación significativa del TT, plasminógeno y ATIII indica una disminución en la trombosis y un incremento de la fibrinólisis, que en un paciente con sepsis traduciría una disminución en la intensidad de su respuesta inflamatoria sistémica con una adecuada reserva hepática. Esto es, para que se de un incremento en el TT y en la ATIII debe de existir una adecuada reserva hepática ya que los factores involucrados en estos dos marcadores son producidos en su gran mayoría en el hígado. Por otro lado, debe de haber una disminución en la actividad endotelial que permita que un endotelio relativamente íntegro en sus funciones pueda participar en la fibrinólisis.

En nuestro estudio, los pacientes con PCTpos en los que se asume que el origen del SIRS es infeccioso, existió una respuesta favorable en las primeras 24 hrs de la coagulación. Esta respuesta tan favorable tiene como traducción clínica un pronóstico favorable, lo que va de la mano con la mortalidad de esta serie. Es posible que al realizar estudios en donde se estatifiquen a los pacientes según su gravedad se puedan observar diferentes respuestas en los “marcadores de activación endotelial” dependiendo de la gravedad.

Es notable como en esta pequeña serie de pacientes se demuestran las diferencias en la coagulación-inflamación (y por lo tanto en la fibrinólisis-trombosis) en los pacientes con un SIRS de origen infeccioso en comparación con otras etiologías. Esto se demuestra de forma indirecta por los marcadores de función endotelial que demuestran ser sensibles, en especial la antitrombina III, además de ser accesibles a la práctica médica cotidiana.

Aunque no fue el propósito de este estudio, se analizó a la AT III como prueba diagnóstica-pronóstica, utilizando a la PCT como Estándar de Oro y encontramos una elevada sensibilidad con un punto de corte de 65, misma que disminuyó al utilizar un punto de corte de 50. Estos puntos de corte ya han sido utilizados en la literatura para predecir sepsis, sin embargo, es posible que por nuestro reducido número de pacientes no hallamos encontrado sensibilidad y especificidad elevadas en un solo punto de corte.<sup>21,22</sup>

Nuestro estudio tiene limitaciones por el tamaño de la muestra sin poder suficiente para obtener conclusiones de mayor peso estadístico que las mencionadas. La población que se estudió fue heterogénea aunque con un porcentaje importante de pacientes con sepsis de origen abdominal y neumónico. Al igual que en otros estudios similares encontrados en la literatura, utilizamos la definición internacionalmente aceptada de SIRS y sepsis según el consenso de 2001; sin embargo, este concepto tiene sus limitaciones y ya se ha demostrado que tiene un gran margen de error. Sería interesante realizar más estudios con una mayor muestra, más homogénea y con un diseño de cohorte que permita evaluar con más detalle el comportamiento de los marcadores de función endotelial y en especial la antitrombina III, tratando de explorar la función endotelial en la sepsis.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio confirmamos que la antitrombina III tiene un comportamiento diferente en los pacientes con un SIRS dependiendo del origen de este. Dada la cantidad de vías que activan a la trombina y en consecuencia a la antitrombina tanto en la inflamación como en la coagulación e incluso en la regulación del tono vascular, sus modificaciones son reflejo de un comportamiento sistémico que antecede incluso a las manifestaciones clínicas de la sepsis.

## **RECOMENDACIONES**

Los datos encontrados en la literatura y los resultados encontrados en este estudio nos estimulan para realizar nuevos estudios con mejores diseños que definan mejor el papel de la AT III en la sepsis tanto como molécula diagnóstica, como pronóstica y terapéutica. Probablemente en el futuro la utilicemos para evaluar el estado de activación endotelial a lado de la cama del paciente así como hoy en día utilizamos pruebas cuantitativas de diagnóstico rápido para determinar enzimas cardiacas en pacientes con infarto agudo del miocardio.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 2003;348:1546-1554
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitios for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *CHEST* 1992;101:1644
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256
4. Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W. A rapid assay for the detection of circulation D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1054-1060
5. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D-dimer correlates with proinflamatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1262-1268
6. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-1758
7. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early Changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005 ;33 :2194-2201
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 2001;344:699-709
9. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Critical Care* 2001;5(suppl 2):S1-S5

10. Macias W, Derchak PA. Coagulopathy may occur before the clinical diagnosis of organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003;30[12 suppl]: A 100
11. Esmon CT. The Protein C Pathway. *CHEST* 2003;124:26S-32S
12. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
13. Reinhart K, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of Endotelial Damage in Organ Dysfunction and Sepsis. *Crit Care Med* 2002;30[Suppl]:S302-S312
14. White B, Perry D. Acquired Antithrombin Deficiency in Sepsis. *British Journal of Haematology* 2001;112:26-31
15. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006;34:285-291
16. Hoffmann JN, Mühlbayer D, Jochum M, et al. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:1851-1859
17. Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2002;11:543-551
18. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Endotelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:S225-S228.
19. Hotchkiss RS, Karl KE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;248(2):138-150

20. Clec'h C, Fosse J-P, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit care Med* 2006;34:102-107
21. Wilson RF, Mammen EF, Tyburski JG, et al. Antithrombin levels related to infections and outcome. *J Trauma* 1996; 40: 384–387.
22. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992; 101: 816–823.
23. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, et al. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:271-275
24. Aird W. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:869-881

**ANEXOS**

**GLOSARIO:**

Tiempo de Protrombina.....TP  
Tiempo Parcial de Tramboplastina.....TPT  
Tiempo de Trombina.....TT  
Dímero D.....DD  
Productos de degradación de la fibrina.....PDF