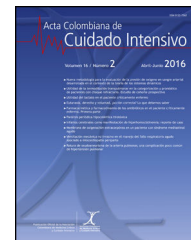




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REPORTE DE CASO

Incremento del inhibidor de la actividad del plasminógeno como biomarcador en la desregulación de la fibrinólisis en paciente críticamente enfermo con sepsis severa por enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido



Javier Mauricio Giraldo Sanchez^{a,*} y Leonardo Rojas^b

^a *Medicina Intensiva del Tolima, Honda Tolima, Colombia*

^b *Residencia Medicina Crítica Cuidado intensivo FUCS, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia*

Recibido el 1 de enero de 2017; aceptado el 24 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 7 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Hipoperfusión;
Plasminógeno;
Fibrinólisis;
Coagulación

KEYWORDS

Sepsis;
Hypoperfusion;
Plasminogen;
Fibrinolysis;
Coagulation

Resumen En el escenario clínico de la sepsis y de la disfunción orgánica múltiple, la lesión hematológica tiene una relevancia importante. Sus presentaciones tienen un espectro amplio y complejo relacionado con la coagulación intravascular diseminada, la activación de la plasminogénesis y la desregulación de la fibrinólisis. Presentamos el caso clínico de una paciente en su séptima década de vida quien cursó con niveles séricos elevados de inhibidor de la actividad del plasminógeno 1 (IAP1), ocasionando interesantes fenómenos que podrían estar relacionados directamente con el desenlace clínico.

© 2017 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Plasminogen activator inhibitor-1 increase as a biomarker in fibrinolysis dysregulation in severe sepsis in the critically ill patient due extended broad spectrum beta lactamase Enterobacteriaceae

Abstract In the clinical setting of sepsis and multiple organic dysfunction; the hematologic injury has a relevant major. Their presentations have a broad and complex spectrum related with the disseminated intravascular coagulation, the activation of the plasminogenesis and the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: JAVIERGS315UCI@HOTMAIL.COM (J.M. Giraldo Sanchez).

fibrinolysis dysregulation. We present the case report of a patient in its seventh decade of life who course with plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) serum levels high causing interesting phenomena that could be related directly with the clinically outcome.

© 2017 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Presentación de caso

Paciente de 72 años de edad con cuadro clínico de 12 h de evolución consistente en incremento del trabajo respiratorio y aumento de la clase funcional asociado a somnolencia y fiebre no cuantificada. Acude al centro de referencia, donde documentan infección de vías urinarias. Evoluciona con deterioro de las escalas pronósticas neurológicas y deciden remitir a UCI. Antecedentes de importancia: procedente de asilo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, nefropatía multifactorial, secuelas de enfermedad cerebrovascular hace 6 meses. Ingresó en la UCI con presión arterial de 70/30, frecuencia cardíaca de 99 por minuto, frecuencia respiratoria 30 por minuto, temperatura 38 °C, Glasgow de 7/15, saturación 91% con fracción inspirada de oxígeno del 50%, índice de masa corporal de 31. Como datos positivos en el examen físico: roncus diseminados en ambos campos pulmonares, ruidos cardíacos taquicárdicos a pulso periférico, entre la somnolencia y el estupor se plantea impresión diagnóstica: insuficiencia respiratoria aguda, sepsis de origen genitourinario, diabetes mellitus e hipertensión arterial por historia clínica. Radiografía de tórax de sitio de referencia: índice cardiotorácico aumentado de tamaño. Se realiza inducción de secuencia rápida con sedación y relajación; se procede a laringoscopia directa documentándose Cormack-Lehane IV; se avanza el tubo orotraqueal con guía, sin eventualidad^{1,2}. La información cardioscópica y gasimétrica documenta bajo gasto, con saturación venosa del 44%, extracción tisular de oxígeno del 45%, aumento en el consumo de oxígeno venoso, gradiente venoarterial de CO₂ de 20 mmHg con severa hipoperfusión tisular con lactato de 8 y presión de fin de lleno en 1 mmHg, motivo por el cual se despliegan terapias tempranas dirigidas por objetivos^{3,4}. Se realizan cultivos de vigilancia incluyendo hisopado rectal ante la deuda de oxígeno, bajo gasto, sufrimiento mitocondrial y riesgo de translocación, además de la predicción para multifármaco resistencia⁵. Los resultados de laboratorio al ingreso están resumidos en la [tabla 1](#). Evoluciona tórpidamente, con inestabilidad hemodinámica, vasoplejía a pesar del alto aporte de cristaloides, compromiso de los índices globales y regionales de perfusión, con disminución de la diferencia de iones fuertes, por lo que se decide escalamiento a carbapenémicos bajo la sospecha de betalactamasas de espectro extendido tipo AmpC e inductoras de muropéptidos, y cambio a cristaloides tipo Ringer^{6,7}; adicionalmente, presenta taquiflaxia por el uso de norepinefrina, requiriendo tempranamente dosis importantes de vasopresina⁸. Se evidencia un descenso abrupto en los conteos plaquetarios, sin modificación mayor en los tiempos

Tabla 1 Laboratorios de ingreso

Hematología	Resultado	Química	Resultado
Leucocitos	26.630/mm ³	Aspartato T.	19 U/l
Granulocitos	94%	Alanino T.	12 U/l
Linfocitos	5%	F. alcalina	883 U/l
Monocitos	1%	Amilasa	10 U/l
Plaquetas	190.000/mm ³	B. directa.	2,36 U/l
T. protrombina	16 s	B. indirecta.	0,53 U./l
T. trombotoplastina	30 s	N. ureico	89 mg/dl
		Creatinina	2,8 mg/dl

de coagulación en un lapso corto de 36 h, descartándose púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, hiperesplenisismos o anafilaxia, razón por la cual se sospecha de disfunción hematológica en el escenario de sepsis severa y choque séptico. Durante la estancia se solicita niveles séricos del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (IAP1) para discernir en el tipo de disfunción hematológica abordada. Evoluciona con recuperación de la perfusión tisular y de los índices de perfusión, tolerando destete de soporte vasoactivos e inotrópicos. Presenta alteración mental, inatención, pensamiento desorganizado con Predeliric Model del 95%, requiriendo control frontal y límbico^{9,10}. Se inicia protocolo institucional de liberación de la ventilación mecánica en el sistema de asa abierta con asistencia proporcional, documentándose trabajo respiratorio impuesto de 0,5 joules por litro, compliancia pulmonar de 85 cm de agua, resistencias de 5 cm litro/s, presión elástica alveolar de fin de espiración normal, sin marcadores de sobredistensión ni hiperinsuflación y adecuada relación frecuencia-volumen, por lo que se realiza una prueba de liberación de ventilación única diaria en tubo en t sin predictores de falla, por lo que se procede a extubar¹¹⁻¹³. Los resultados de los niveles séricos de IAP1 están registrados en la [tabla 2](#) y los resultados de microbiología se resumen en la [tabla 3](#). Evoluciona satisfactoriamente y es trasladada a piso para continuar manejo por Medicina Interna.

Tabla 2 Estudio de fibrinólisis

Examen	Resultado	Referencia
Inhibidor 1 del activador del plasminógeno	> 85,6 ng/ml	1,0-25 ng/ml
Método: cromogénico		

Tabla 3 Reporte de microbiología

Reporte de hisopado rectal	
<i>Crecimiento de Klebsiella pneumoniae</i>	
Amikacina	Sensible 16
Cefalotina	Resistente ≥ 64
Cefotaxima	Resistente ≥ 64
Cefuroxima	Resistente ≥ 64
Ciprofloxacino	Resistente ≥ 4
Gentamicina	Resistente ≥ 16
Meropenem	Sensible $\leq 0,25$
Trimetoprima/sulfametoxazol	Resistente ≥ 320
Reporte de hemocultivos	
<i>Crecimiento de Klebsiella pneumoniae</i>	
Amikacina	Sensible 4
Cefalotina	Resistente ≥ 64
Cefotaxima	Resistente ≥ 64
Cefuroxima	Resistente ≥ 64
Ciprofloxacino	Resistente ≥ 4
Gentamicina	Resistente ≥ 16
Meropenem	Sensible $\leq 0,25$
Trimetoprima/sulfametoxazol	Resistente ≥ 320

CMI: cociente mínimo inhibitorio.

Discusión

La sepsis severa está casi siempre de manera invariable asociada a la activación de la coagulación. Existe una amplia evidencia que soporta una relación existente entre inflamación y hemostasis, la cual está probablemente implicada en la patogénesis de la disfunción orgánica múltiple en los pacientes con sepsis. La inflamación lidera la iniciación y la propagación de la actividad de la coagulación y a su vez está íntimamente influida por la respuesta del huésped. Mecanismos biomoleculares desempeñan un papel importante en los efectos de la inflamación sobre la coagulación y han sido reconocidos con detalles. Células proinflamatorias, citocinas y quimocinas pueden activar el sistema de la coagulación y contrarregular mecanismos cruciales fisiológicos anticoagulantes. La iniciación en la actividad de la coagulación seguida de la producción de trombina es causada por la expresión del factor tisular en la activación de los monocitos y de las células endoteliales. Al mismo tiempo, las vías anticoagulantes asociadas al endotelio, principalmente el sistema de la proteína C, son alteradas por citocinas proinflamatorias; adicionalmente, la remoción de la fibrina está severamente alterada por la inactivación de sistemas endógenos fibrinolíticos, principalmente como resultado de una regulación en ascenso de su principal inhibidor, el IAP1. El incremento en la generación de fibrina y el depósito de coágulos en los capilares contribuyen a la hipoperfusión y la isquemia tisular, con la posterior aparición de la disfunción orgánica múltiple. Es indispensable el entendimiento amplio y profundo de los múltiples desórdenes que pueden surtir efecto durante la génesis y el curso de la sepsis severa y el choque séptico, ya que asociado al manejo antibiótico, el control del foco y las terapias tempranas de reanimación, la fundamentación en el tratamiento médico de este tipo de

pacientes podría verse beneficiada de estrategias enfocadas al restablecimiento de la coagulación¹⁴.

Al margen de la disfunción orgánica múltiple y la isquemia tisular a raíz del fracaso en los sistemas fibrinolíticos, se han descubierto del IAP1 propiedades bacteriostáticas gracias a observaciones de modelos murinos, en los cuales se han identificado niveles elevados de este biomarcador en los compartimentos pulmonares afectados con *Klebsiella*. Renckens et al. lograron demostrar de manera directa que los valores altos de IAP1 se relacionan con un efecto quimiotáctico secundario, reflejando un influxo de neutrófilos con un incremento en su reclutamiento y un mejor control del foco; estos datos demuestran por primera vez que el IAP1 es un biomarcador esencial en la respuesta del huésped frente a la neumonía por gramnegativos, condición clínica esta que presentaba nuestra paciente¹⁵. Investigaciones in vitro han permitido demostrar que no solo los gramnegativos condicionan una respuesta en el huésped relacionada con un incremento en los niveles séricos de IAP1; Shin et al. evidenciaron que el tratamiento con agonistas del tool like receptor 2 (TLR 2), marcados con peptidoglicano en células endoteliales humanas de cordón umbilical, células capilares de compartimentos pulmonares y células coronarias endoteliales, además de producir expresión en sus superficies de IL-6, IL-8 y E-selectina, generaban incrementos del IAP1 y disminución en la activación del plasminógeno tisular y de los inhibidores de la vía del factor tisular. Estos estudios demostraron que la activación del TLR 2 por estructuras bacterianas está relacionada con fuga capilar en la sepsis e íntimamente ligada con vías de coagulación y activación de células endoteliales¹⁶. Adicionalmente, se han descrito casos de mutaciones adquiridas durante el desarrollo de diferentes polimorfismos con su blanco de acción en la metileno tetrahidroxifolato reductasa y el IAP1, especialmente en casos de pacientes con trombosis de vena porta en pacientes con sepsis severa secundaria a *Candida parapsopolis*, como lo demostraron Giuffrè et al.¹⁷, poniendo en relevancia la etiología del inóculo como condicionante en el desenlace de la disfunción hematológica presentada. Otro factor de suma importancia en la presentación de este reporte es la presencia de obesidad mórbida en pacientes sépticos por gramnegativos como generador de disfunción hematológica. Duburcq et al. documentaron mayor respuesta procoagulante, coagulación intravascular diseminada más severa y niveles séricos más altos de PAI -1 en modelos animales obesos con endotoxemia por lipopolisacaridos¹⁸. Adicionalmente, se hace necesario mencionar la estrecha relación encontrada entre el polimorfismo genético del IAP1 (5G/4G) y nefropatía diabética documentado en un metaanálisis de Gao et al.; al margen de la hipercoagulabilidad del paciente diabético inmersa en el síndrome nefrótico como condicionante adicional en el deterioro de la filtración glomerular que demostró nuestro paciente, se contemplan así otras posibilidades desencadenantes de injuria renal¹⁹. Es trascendental tener en cuenta las condiciones de temperatura y de tiempo de transporte de los diferentes biomarcadores de estrés oxidativo, actividad endotelial y actividad de coagulación para evaluar la hemostasis y la inflamación, ya que fácilmente podrían presentarse falsos positivos y datos que se marginen de la realidad, como lo demostraron Palmer et al., quienes definen el periodo de latencia de análisis de 24 h a una temperatura de 4 °C²⁰.

Conclusiones

La disfunción orgánica múltiple presentada durante la sepsis severa y el choque séptico aporta altos índices de morbimortalidad en pacientes críticamente enfermos. Especial atención debe recibir la disfunción hematológica, puesto que la activación endotelial, el estrés oxidativo y la activación en la coagulación están íntimamente ligadas con dicha lesión y su presentación clínica requiere un acompañamiento y entendimiento estricto para poder discernir en la activación de la plasminogénesis, la desregulación de la fibrinólisis o la coagulación intravascular diseminada como elementos incluyentes durante las fases de la disfunción. Desafortunadamente, la sospecha clínica en estos escenarios está sujeta a pequeñas y sutiles variaciones en los conteos plaquetarios o leves prolongaciones de los tiempos de coagulación, poniendo en riesgo la viabilidad celular y en la mayoría de las veces lograr revertir estos fenómenos se hace infructuoso; es por esto por lo que se requieren nuevos modelos de predicción que permitan impactar favorablemente en los desenlaces de nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Paul Barash G, Bruce Cullen F, Robert Stoelting K, Michael Cahalan K, Christine Stock M. *Airway management*. En: *Clinical anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Ed Ed wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 751–77.
- Finucane BT, Tsui BCH, Santora AH. *The difficult airway*. En: *Principle of airway management*. Capítulo 9. 4th ed New York: Ed Springer; 2011. p. 361–414.
- Vincent JL. Veno arterial Pco₂ gradient. En: *The sepsis text*. Chapter 19. Massachusetts: Ed. Kluwer academic publishers; 2002. p. 339–352.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al., for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
- Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Diseases*. 2012;54:470–8.
- Van Regenmortel N, Verbrugge W, van den Wyngaert T, Jorens PG. Impact of chloride and strong ion difference on ICU and hospital mortality in a mixed intensive care population. *Ann Intensive Care*. 2016;6, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0193-x>, 91.
- Hassan A, Usman J, Kaleem FD, Mushtaq Gill M, Khalid A, Iqbal M, et al. Evaluation of different phenotypic methods for detection of amp C Beta-lactamase producing bacteria in clinical isolates. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23:629–32, doi: 09.2013/JCPSP. 629632.
- Mehta S, Granton J, Gordon AC, Cook DJ, Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Investigators. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. *Crit Care*. 2013;17:R117, <http://dx.doi.org/10.1186/cc12789>, 20.
- Oxenbøll-Collet M, Egerod I, Christensen V, Jensen J, Thomsen T. Nurses and physicians perceptions of confusion assessment method for the intensive care unit for delirium detection: Focus group study. *Nurs Crit Care*. 2016;5, <http://dx.doi.org/10.1111/nicc.12254>. Epub ahead of print.
- Van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PHJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicenter study. *BMJ*. 2012;344:e420.
- Esteban A, Frutos F, Tobin M, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1995;332:345–50.
- Giraldo J, Badillo E, Pacheco J, Beltran E, Barranco E. Liberación de la ventilación mecánica con sistema de asa cerrada en asistencia proporcional en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto de origen extrapulmonar. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2015;15:132–42.
- Giraldo J, Beltran E, Barranco E, Badillo E, Pacheco J. Liberación de la ventilación mecánica direccionada por sistemas de asa cerrada en asistencia proporcional (p.a.v.) en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a tuberculosis pulmonar y sida. ACCI-D-15-00005. En prensa.
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2016;149:38–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007> [Epub ahead of print].
- Renckens R, Roelofs JJTH, Bonta PI, Florquin S, de Vries CJM, Levi M, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is protective during severe Gram-negative pneumonia. *Blood*. 2007;109:1593–601. Epub 2006 Oct 10.
- Shin HS, Xu F, Bagchi A, Herrup E, Prakash A, Valentine C, et al. Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *J Immunol*. 2011;186:1119–30, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1001647>. Epub 2010 Dec 17.
- Giuffrè M, Lo Verso C, Serra G, Mocerri G, Cimador M, Corsello G, et al. Portal vein thrombosis in a preterm newborn with mutation of the MTHFR and PAI-1 genes and sepsis by *Candida parapsilosis*. *Am J Perinatol*. 2016;33:1099–103, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586102>. Epub 2016 Sep 7.
- Duburcq T, Tournoy A, Gnemmi V, Hubert T, Gmyr V, Pattou F, et al. impact of obesity on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock*. 2015;44:341–7, <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000428>.
- Gao WF, Guo YB, Bai Y, Ding XY, Yan YJ, Wu ZQ. Association between PAI-1 4G/5G polymorphism and diabetic nephropathy: A meta-analysis in the Chinese population. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:1483–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-016-1333-9>. Epub 2016 Jun 6.
- Palmer OM, Carter M, Chang CH, Lucko N, Jackson VM, Sun Q, et al. Effects of transport temperature on the stability of inflammatory, hemostasis endothelial function and oxidative stress plasma biomarker concentrations. *Shock*. 2016;22:715–9.