

REPORTE DE CASO



Ventilación mecánica protectora más insuflación de gas traqueal en paciente con tromboembolismo pulmonar masivo secundario a deficiencia de proteína C, S y de antitrombina III (AT III)

Protective mechanical ventilation plus tracheal gas insufflation in a patient with massive pulmonary embolism due to combined deficiency of proteins C and S and antithrombin III

Javier Mauricio Giraldo⁽¹⁾; Fernando Vargas⁽²⁾; Gustavo Adolfo Cantillo⁽³⁾

Resumen

Durante el tromboembolismo se compromete de manera importante la fisiología de la ventilación y de la perfusión pulmonar, lo cual desencadena abruptamente en un masivo incremento del shunt intrapulmonar si no están dadas las condiciones de regulación de este proceso inflamatorio, por lo cual la ventilación mecánica protectora más la insuflación de gas traqueal resultan ser una herramienta muy útil como moduladores de la injuria.

De acuerdo con la etiología del fenómeno de hipercoagulabilidad existirá mayor fuga intersticial, mayor daño en los tejidos, mayor inducción de apoptosis en aquellas situaciones clínicas donde su causa genere más disfunción endotelial e inflamación, como es el caso de la deficiencia de proteínas C, S y/o antitrombina III.

Palabras clave: condensación, turbulencias, gas traqueal, serinproteasas, glicoproteínas, receptor activador de la proteasa 1, proteína C, proteína S, antitrombina III, complejo trombina/trombomodulina.

Abstract

During pulmonary embolism, the physiology of ventilation and perfusion is jeopardized. A sudden, massive increase of the intrapulmonary shunt is caused if the clinical setting is not adequate for modifying the inflammatory process. For this reason, protective mechanical ventilation and tracheal gas insufflation are useful tools in modulating the injury. Hypercoagulability caused by Protein C, S and/or Antithrombin III deficiency causes damage of the endothelial barrier, which gives origin to interstitial leakage, tissue damage, inflammation, and apoptosis.

Key words: Condensation, swing, tracheal gas insufflation, serin proteases, glycoprotein, protease activated receptor 1, Protein C, Protein S, Antithrombin III, thrombin/thrombomodulin complex.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 10(2): 136-142.

Reporte de caso

Presentamos el caso de un paciente de género femenino de 17 años de edad quien es remitida a UCI Honda por presentar cuadro clínico de 24 horas de evolución consistente en disnea, dolor pleurítico y

alteración de la oxigenación, sin antecedentes de importancia. Ingresa con T.A. 140/100, F.C. 145 por minuto, F.R. 36 por minuto, saturación 76% FIO_2 50% por sistema de oxigenación de alto flujo y concentración variable, afebril, Glasgow 15/15. Como hallazgos de importancia al examen

(1) Jefe UCI Honda, Medicina Intensiva del Tolima. MD. Interna Cuidado Crítico; Miembro de Número Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos. Honda, Tolima, Colombia.

(2) Internista. Intensivista UCI Honda, Medicina Intensiva del Tolima. Honda, Tolima, Colombia. Cirugía General. Cuidado Crítico, UCI Honda, Medicina Intensiva del Tolima. Honda, Tolima, Colombia.

Correspondencia: Dr. Javier Mauricio Giraldo
javiers315@hotmail.com

Recibido: 13/04/2010.
Aceptado: 20/05/2010.





físico se documentó galope S3 a expensas de cavidades derechas con reforzamiento de S2 foco pulmonar, impulso para esternal izquierdo y soplo diastólico tricuspídeo. Rx de tórax de sitio de remisión evidencia velamiento de los 2/3 inferiores del pulmón derecho, hipertensión pulmonar pre capilar, hilio mal definido y discreta redistribución apical; gases arteriales de ingreso PaFIO_2 de 88 con presión arterial de oxígeno de 44 mm Hg, acidosis metabólica con consumo leve de base exceso y presión arterial de CO_2 de 33 mm Hg, gradiente alveolo arterial de oxígeno en 179, lactato en 2.9; el EKG documentó taquicardia sinusal 150 por minuto, complejo de Mc Ginn White; S v5 y v6 (Figura 1), hemograma de ingreso sin leucocitosis y sin neutrofilia, Hb 10 y 180.000 plaquetas, tiempo de protrombina en 15 y tiempo de tromboplastina en 33; se realizó intubación oro traqueal por insuficiencia respiratoria aguda mixta secundaria a posible trombo embolismo pulmonar con un pre test clínico bajo. Se inició ventilación mecánica protectora en asistido controlado con volumen corriente de 6 ml/Kg, FIO_2 de 1, PEEP (positive end expiration pressure) 8 cm H_2O , velocidad de flujo 70, IMV (intermittent mandatory ventilation) de 15, pausa inspiratoria de 0,1, curva desacelerada. Se realizó tac de tórax simple y contrastado (Figura 2) cuyo informe radiológico reportó densidad de tejidos blandos en arteria pulmonar izquierda compatible con

trombo, zona de consolidación que comprometía lóbulo inferior derecho, asociado a importante derrame pleural derecho y atelectasia basal izquierda con broncograma aéreo, granuloma calcificado, segmento paracardiaco lóbulo medio, se realizó ecografía de tórax la cual descartó derrame pleural y documentó hepatización pulmonar derecha generalizada, reporte de gram directo, koh, bk de lavado bronco alveolar negativo y reporte de dímero D 7.833 ng/ml; se considera que la imagen de escanografía corresponde a condensación pulmonar derecha por embolismo masivo. Evoluciona tórpidamente con deterioro de la mecánica ventilatoria con distensibilidad estática de 33 y distensibilidad dinámica de 25 asociado a hipo ventilación alveolar e índice de oxigenación aumentado en 52 por lo que se inicia insuflación de gas traqueal a 5 litros por minuto; con el ánimo de evitar empeoramiento de la condensación mediante ahorro de presión positiva y de volumen corriente. Reporte de perfil autoinmune negativo (ANAS y ENAS), cultivo de lavado broncoalveolar y baciloscopias negativas; se solicitó porcentaje funcional de proteína C y proteína S, así como de antitrombina III más carga antigénica de proteína C y S, cuyos resultados se mencionan en la tabla 1. Evoluciona satisfactoriamente con recuperación de la oxigenación, ventilación y del índice de oxigenación (Tabla 2). Escanografía de tórax de control (Figura 3) demuestra remisión absolu-

Tabla 1. Valores de referencia y resultados validados de proteína C, S y antitrombina III (ATIII).

| Glicoproteína/rango | Rango referencia | Resultado |
|-----------------------|------------------|-----------|
| Proteína C funcional | 71% - 176% | 6,4% |
| Proteína C antigénica | 65% -140% | 47% |
| Proteína S funcional | 76% - 178% | 45% |
| Proteína S antigénica | 50% - 130% | 30% |
| AT III funcional | 84% - 123% | 65% |

Tabla 2. Relación gasimétrica en ventilación mecánica convencional e insuflación de gas traqueal.

| Relación gases/VMC /lgT | V. protectora | VMP más lgT | |
|-------------------------|---------------|-------------|---------|
| PaFIO_2 | 88 | 378 | 313 |
| Ventilación | 33mmhg | 37mm Hg | 31mm Hg |
| Índice de oxigenación | 52 | 6 | 4 |



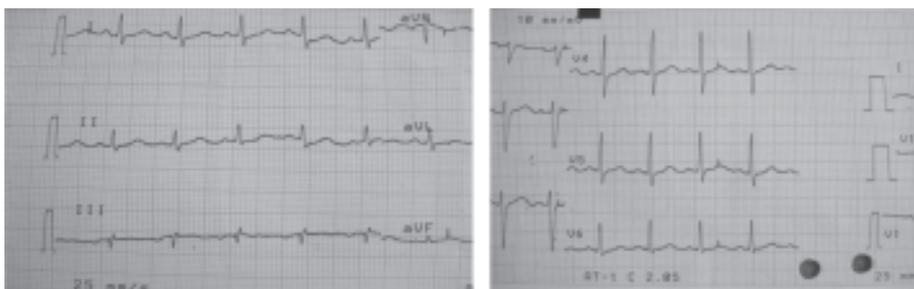


Figura 1. Complejo Mc Ginn White. S DI, Q DIII – T DIII; se insinúa S V5 – V6, taquicardia sinusal.

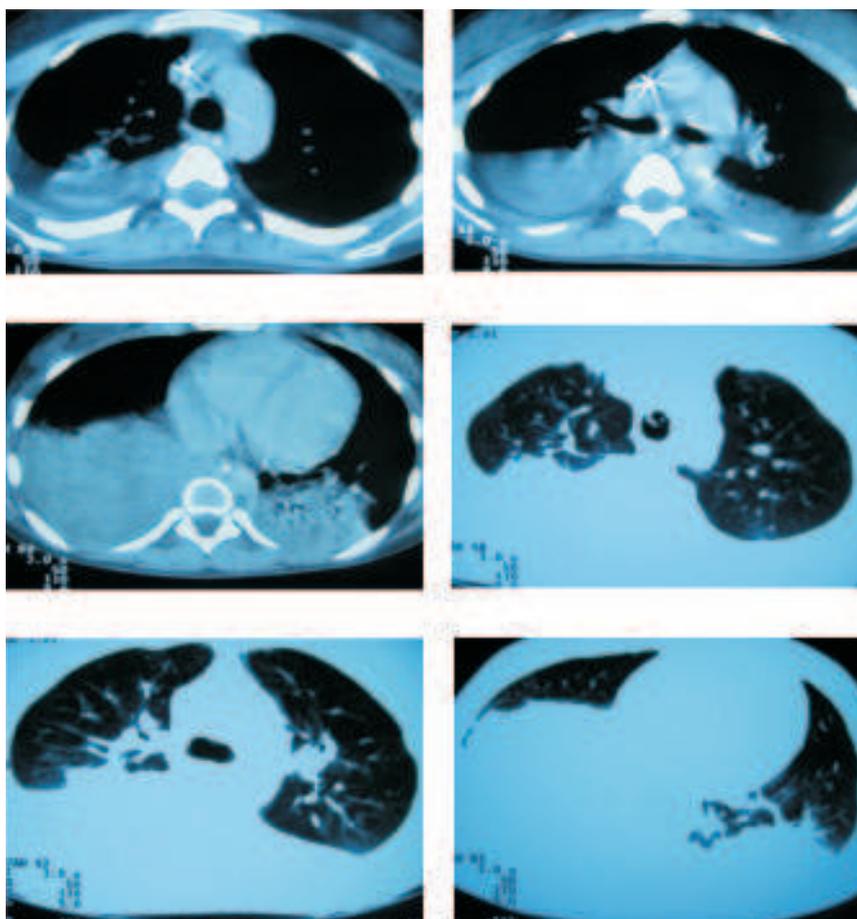


Figura 2. Escanografía de tórax simple y contrastada. Condensación lóbulo medio y lóbulo inferior derecho; atelectasia segmento posterobasal lóbulo inferior izquierdo.

ta de la condensación, presencia de oligohemia segmento lateral lóbulo medio y atelectasias segmentarias posterobasales lóbulo inferior derecho, remisión total del compromiso pulmonar izquierdo. Se inicia proceso de weaning con adecuada tolerancia al SBT (spontaneous breath trial) así como al tubo en T por lo que se procede a extubar, tolerando sistema de

oxigenación de bajo flujo y de baja concentración. Se difiere uso de coumarínicos por condición de base, continua anti-coagulación con heparina de bajo peso molecular y se inicia el trámite para la consecución de inhibidores directos de la trombina, captadores de la antitrombina o glucosaminoglicanos mixtos de acción anti Xa.



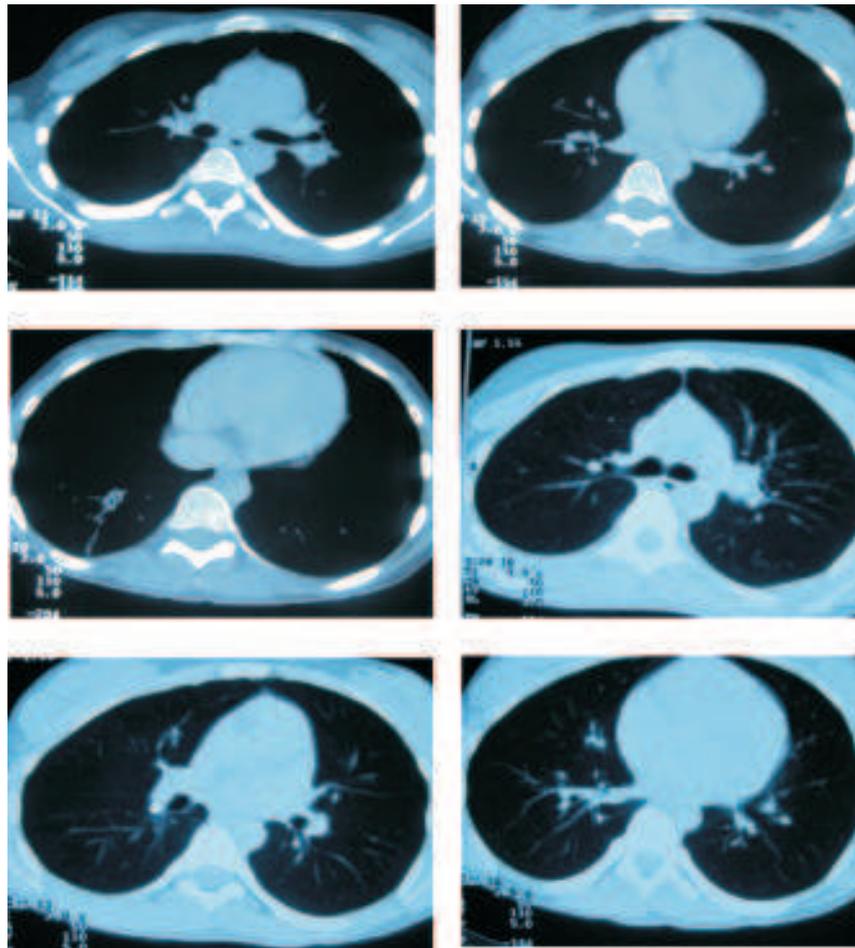


Figura 3. Escanografía de tórax simple. Remisión absoluta de la condensación; atelectasia segmentaria posterobasal derecha; oligohemia segmento lateral y en lóbulo medio.

Discusión

En el tromboembolismo pulmonar hay una secuencia de efectos deletéreos que a la postre desencadena alteración del intercambio gaseoso y compromiso de la estructura pulmonar. A raíz de la pérdida generada de neumocitos tipo II se presenta compromiso en la producción del surfactante con la aparición de atelectasias, colapso pulmonar total o segmentario de acuerdo a la severidad de la trombosis y bajo el influjo neuro-hormonal mediado por la serotonina se modifica el flujo sanguíneo pulmonar regional con aumento del agua pulmonar total dando origen a la aparición de condensaciones, siendo estas las causantes directas de la injuria pulmonar muchas veces irreversible (1, 2, 13).

Con la administración de PEEP se redistribuye el flujo vascular hacia las zonas mal perfundidas lo

cual mejora la integridad alveolo capilar y se disminuye la presencia de shunt, sin embargo puede desencadenar empeoramiento de la condensación a partir de la modificación del volumen sanguíneo pulmonar (3, 4). Con la implementación de gas traqueal mediante la mezcla de flujos se logran turbulencias en los compartimientos pulmonares de la vía aérea intermedia desencadenando freno espiratorio, PEEP no mecánico y reclutamiento sin modificar la distribución vascular pulmonar (5).

Para el adecuado entendimiento de la presentación clínica del tromboembolismo pulmonar por deficiencia de proteína C, S, AT III se debe tener en cuenta una serie de conceptos que ponen de manifiesto una franca respuesta inflamatoria con importante disfunción endotelial a nivel pulmonar durante la trombosis. La antitrombina III es una glicoproteína de la familia de las serpinas producida en el hígado cuya acción



anticoagulante se deriva del efecto inhibitorio de las serinproteasas X, VII, XII, IX, y trombina. Forma un complejo ternario sustrato-ATIII-heparina, por lo que la molécula posee dos sitios activos bien separados; uno de ellos para la unión con la heparina, la cual induce un cambio conformacional en la molécula de AT III que hace más accesible el segundo centro activo para el sustrato, en ausencia de heparina la reacción es más lenta. Su deficiencia es un trastorno autosómico dominante que se asocia a deleciones cromosomales C1q 23-25 o alteraciones en la secuencia aminoacídica de la glicoproteína. Puede generar síntomas graves cuando su concentración es menor al 50%, sin embargo con disminución del 70% ya se experimentan fenómenos trombóticos. Entre los 10 y 35 años de edad la presencia de trombosis se asocia hasta en 10% y por encima de los 50 años hasta 85% de los pacientes ya han presentado hipercoagulabilidad. La presentación de trombosis venosa profunda se asocia hasta en un 40% con tromboembolismo pulmonar (6).

Tipos de deficiencia: la deficiencia de antitrombina III tipo I se relaciona con disminución de la capacidad funcional de la glicoproteína producto de deleciones cromosomales. La deficiencia tipo II se asocia con alteración en la calidad de la AT III, expresándose en conservación o pérdida de la afinidad a la molécula de la heparina o conservación o pérdida de la actividad proteolítica de las serinproteasas dentro del grupo de las aminoacidopatías (6)

La proteína C es una glicoproteína producida en el hígado que bajo la acción de la vitamina K origina una carboxilación del residuo amino de la lisina con lo que sale a la circulación en forma de zimógeno donde es activada (aPC) lentamente por la trombina (Tm) la cual mediante disrupción de la arginina y de la leucina expresan su centro activo localizado en la porción amino-terminal de la cadena pesada; dicha reacción se cataliza por la trombomodulina (Trd) en presencia de calcio (6, 7). La proteína C además de intervenir inhibiendo el FVIII y el FV mediante su marginación del receptor endotelial de proteína C (EPCR), también actúa condicionando adhesividad plaquetaria en ciertas condiciones de flujo por medio de receptor 2 de apolipoproteína E (apoER2) y glicoproteína 1b α (GP1b α) (7). Adicionalmente a la proteína C activada (aPC) se le atribuyen propiedades antiinflamatorias y se le reconoce su relación directa con la preservación en la integridad de la barre-

ra vascular mediante la activación del receptor activado de la proteasa (par 1) (Figura 4), lo cual resulta sumamente interesante en el entendimiento de la presentación clínica del tromboembolismo pulmonar en pacientes con deficiencia de proteína C, S; teniendo en cuenta que la cantidad de receptores para trombomodulina y proteína C varía de acuerdo al tipo de glicoproteína. La trombomodulina presenta mayor cantidad de receptores en sitios de flujo turbulento, válvulas capilares, vasculatura pulmonar y arterias/venas cortas en tanto que los receptores para proteína C se encuentran en mayor cantidad en arterias y venas de gran longitud (7-9). La deficiencia de proteína C es un trastorno que se transmite de manera autosómica, se ha identificado de manera aleatoria en individuos con un primer evento trombogénico hasta en 3%, en tanto que los pacientes que han presentado eventos embólicos relacionados con tromboembolismos pulmonares severos su presencia se relaciona hasta en 8%.

Tipos de deficiencia: la deficiencia de proteína C tipo I se relaciona con pérdida de la capacidad funcional pero preservación de la carga antigénica de la proteína y la tipo II en donde se preserva su capacidad funcional pero con pérdida de la carga antigénica. Se observan fenómenos trombogénicos con consumo menor a 50% y en las formas más severas se encuentra actividad menor a 5% (6). Es importante tener en cuenta que la deficiencia de proteína C no sólo genera hipercoagulabilidad, también serios trastornos inflamatorios mediados por el complejo trombina/trombomodulina que se derivan de dicha situación, desencadenando inhibición de la fibrinólisis y alteración en la vía del complemento (Figura 5). La proteína S es una glicoproteína producida en el hígado que actúa como cofactor no enzimático de la proteína C, se produce mediante degradación del factor VIII y del factor V, por medio de esta se logra la activación de la proteína C (aPC), generando adicionalmente inactivación del complejo ternario de la coagulación conformado por factor tisular, factor Xa y factor VIIa; por medio de la vía inhibitoria del factor tisular (7, 8). A la proteína S se le reconocen también propiedades antiinflamatorias y moduladora de señales intracelulares (Figura 6). Dichas propiedades se relacionan directamente con el proceso de apoptosis y su injerencia en la codificación genética para la respuesta del huésped frente a la infección y frente a la injuria tisular (10-12).



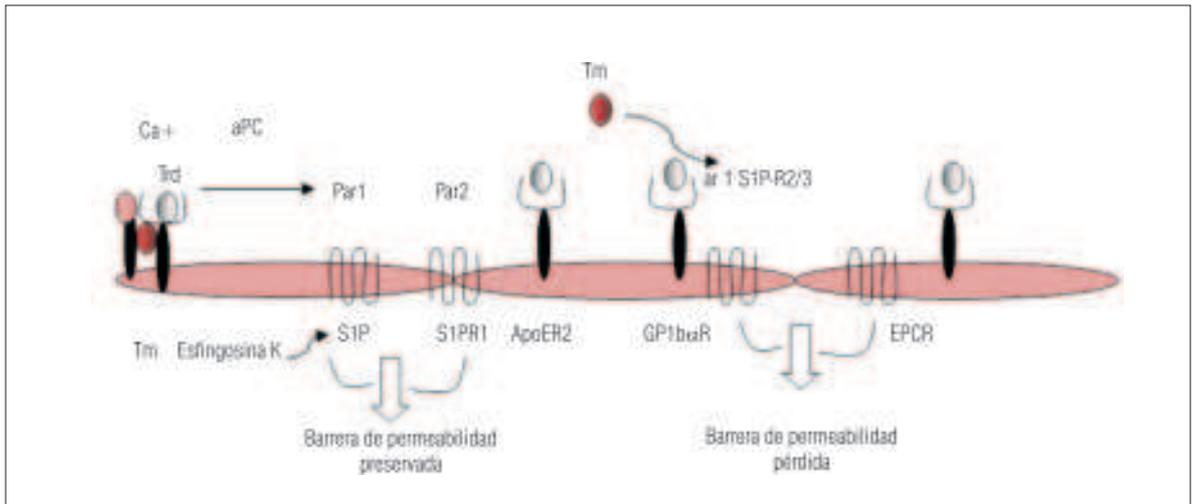


Figura 4. Regulación de la permeabilidad vascular por la aPC y trombina. La proteína C (PC) sale a la circulación en forma de zimógeno, modificada previamente por la vitamina K; una vez en la circulación es activada (aPC) lentamente por la trombina (Tm) y en presencia de la trombomodulina (Trd) se cataliza dicha reacción bajo el influjo de calcio. La proteína C se une a su receptor endotelial de proteína (EPCR Endothelial PC Receptor); pequeñas cantidades de trombina son captadas por la trombomodulina para convertir eficientemente el complejo PC-EPCR a la forma aPC-EPCR con lo cual se da inicio al receptor activado de la proteasa (par 1 protease activated receptor 1) por medio de la esfingosina 1 fosfato a partir de la esfingosina kinasa; de esta manera se activan señales endoteliales con el complejo S1P1 el cual preserva la barrera de permeabilidad vascular bajo condiciones de inflamación, además de regular *in vivo* la acción del lipopolisacárido y modular el interferon inducido por los macrófagos. La molécula de trombina interactúa con Par 1 y condiciona señales endoteliales por medio del complejo S1P-R2/3 el cual ocasiona pérdida de la barrera de permeabilidad. La contra regulación del sistema de la proteína C a partir del complejo trombinasa, vitronectinas, inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI1), factor plaquetario 4 (PAF 4) actúan inhibiendo la fibrinólisis y con ella el complejo aPC, pero no su habilidad para activar Par 1. Los residuos superficiales de proteína C tienen ligandos endoteliales denominados Receptor 2 de la apolipoproteína (ApoER2 Apolipoprotein E Receptor 2) y glicoproteína 1bá, a partir de los cuales se inhibe adhesividad plaquetaria en ciertas condiciones de flujo. CCM Feb.2010

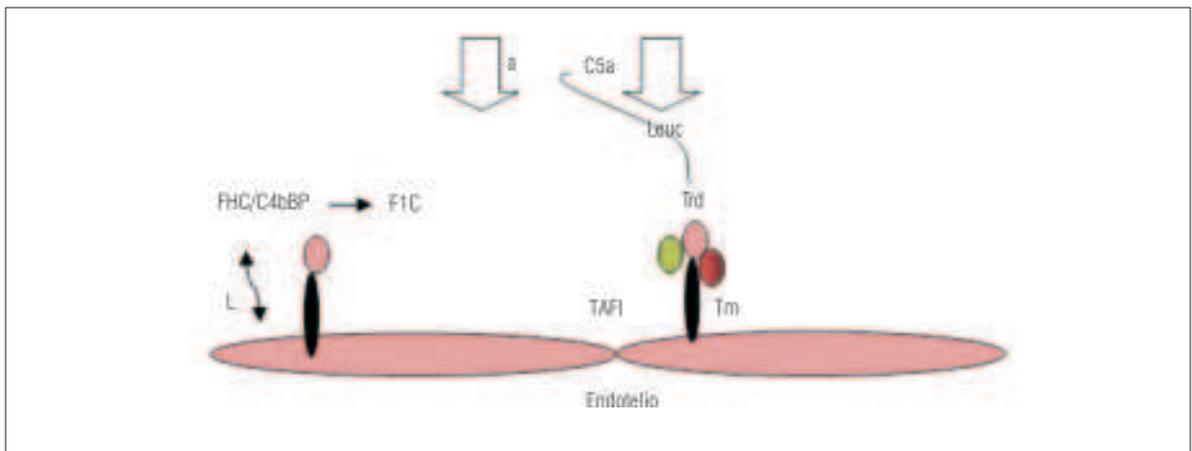


Figura 5. Efectos inflamatorios del complejo trombina/trombomodulina. El complejo trombina/trombomodulina es un potente inhibidor de la fibrinólisis mediante la activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) el cual suprime la producción de plasmina por las células superficiales asociadas a la matriz de fibrina. El complejo trombina/trombomodulina mediante disrupción de la arginina y de la leucina inhibe las anafilotoxinas C3a y C5a con lo que se disminuye la opsonificación bacteriana, la quimiotaxis, la properidina y ácido sialico en las plaquetas. La trombomodulina (Trd) mediante un residuo de leucina extracelular interactúa con el factor H del complemento y la porción 4b de la proteína ligadora del complemento (C4bBP Complement 4b binding protein) para la producción del factor 1 del complemento-mediando inactivación del C3b. CCM Feb.2010



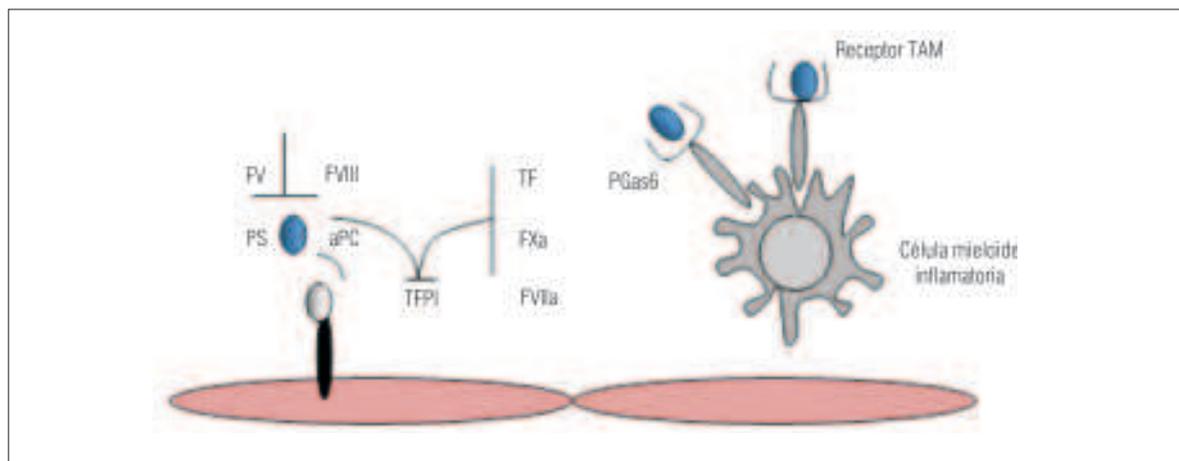


Figura 6. Regulación de la inflamación y de la anti-coagulación por vías dependientes de la Proteína S. Por degradación del factor V y del factor VIII, la proteína s activa a la proteína c (aPC) y mediante la vía inhibitoria del factor tisular (TFPI tissue factor pathway inhibitor) suprime el complejo ternario de la coagulación compuesto por el factor tisular, el factor VIIa y el factor Xa. La proteína s y la vitamina k son los únicos 2 ligandos antiinflamatorios de los monocitos a partir de una proteína Gas6. A su vez la proteína s a través de una tyrosin kinase mer estimula un receptor de la familia tyro/axl/mer en las células mieloides inflamatorias originando señales intracelulares y transgénicas con las cuales promueve la fagocitosis en los macrófagos de los restos celulares apopticos, aumenta la fagocitosis de los fosfolipidos de membrana durante la apoptosis que a su vez son marcadores inflamatorios, principalmente el fosfatidil serina; y contraregula gracias a dichas señales las vías dependientes del factor nuclear kappa beta, sistema del tool like receptor y de la molécula myD88. CCM Feb.2010.

Conclusión

Gracias a los recientes avances en la comprensión del sistema de la proteína C como regulador de la inflamación se logra un mejor entendimiento en la presentación clínica e imagenológica de eventos tromboembólicos principalmente a nivel pulmonar. La deficiencia de proteína C, S es una entidad clínica bastante infrecuente, sin embargo, el entendimiento de cada una de sus funciones relacionadas con la inflamación ha permitido el desarrollo investigativo de intervenciones terapéuticas para la aplicación médica, como es el caso de Drotrecogin á (aPC) la cual además de tener efectos anticoagulantes se le reconocen propiedades para la estabilidad endotelial y potente antiinflamatorio. Posiblemente a corto plazo la regulación en la apoptosis y la respuesta del huésped frente a la injuria, también se puedan condicionar con el entendimiento de dichos sistemas.

Bibliografía

1. Deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. In: Harrison's principles of internal medicine, 17 Edition. 2008. p. 1651-58.
2. Terapia intensiva. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. 3ª edición, 2000. p. 746-52.
3. Dueñas, Ortiz, González. Ventilación mecánica aplicación paciente crítico. Editorial Tribuna 2004. p. 67- 78.
4. Cressoni M, Caironi P, Polli F, Carlesso E, Chiumello D, Cadringer P, et al. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. CCM; 2008; 36: 669-75.
5. Mentzelopoulos, Roussos C, Koutsoukou A, Sourlas S, Malachias S, Lachana A, et al. Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome. CCM 2007; 35: 1500-8.
6. Cuker A, Pollak ES. Coagulation, Hemostasis, and Disorders: Protein C Deficiency. Hospital of the University of Pennsylvania Hematology/Oncology. Coagulation, Hemostasis, and Disorders: Protein C Deficiency, June 2009.
7. Weiler H. Regulation of inflammation by protein C system. CCM 2010; 38: S18-S25.
8. Baue AE, Faist E, Fry DE. Multiple organ failure Pathophysiology, prevention and therapy. Springer 2000; 438-446.
9. Ortiz-Ruiz, G, Perafan M, Faist E. Sepsis. 1-13 Springer 2004.
10. Jia YT, Ma B, Wei W, Xu Y, Wang Y, Tang HT, Xia ZF. Sustained activation of nuclear factor-kappaB by reactive oxygen species is involved in the pathogenesis of stress-induced gastric damage in rats. Crit Care Med 2007;35(6):1582-91.
11. Edward A, Mervyn S. Mechanisms of Sepsis-Induced Organ Dysfunction and Recovery. Springer, 2007.
12. Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello JF, Laffey JG. Hypercapnic acidosis attenuates severe acute bacterial pneumonia-induced lung injury by a neutrophil-independent mechanism. Crit Care Med 2008;36(12):3135-44.
13. Tapson V. The Hearth. Pulmonary embolism. Chapter 53. Hurst 2002; II: 1679-92.