

Antitrombina III en sepsis grave y choque séptico

Raúl Carrillo-Esper,* Fernando Neil Núñez-Monroy**

Recepción: 9 de abril de 1999

aceptación: 18 de junio de 1999

A pesar de los adelantos en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y del choque séptico, así como de los avances terapéuticos, la mortalidad no se ha modificado de manera significativa y se reporta hasta de 60%.¹

En enfermos con sepsis grave y choque séptico se presenta activación de la coagulación. En fases tempranas hay equilibrio entre el sistema de coagulación y el fibrinolítico, pero conforme la respuesta inflamatorio sistémica se acentúa, el sistema fibrinolítico se bloquea por efecto del inhibidor del activador del plasminógeno el cual es inducido por el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6.^{2,3}

El bloqueo del sistema fibrinolítico y la formación continua de trombina promueven la coagulación intravascular con la formación de microtrombos de fibrina que son depositados en la microcirculación. La obstrucción de ésta por la fibrina, además del daño y la muerte celular por hipoxia, condiciona liberación del factor activador plaquetario, interleucinas 6 y 8, lesión e incremento en la permeabilidad endotelial, así como, secuestro y activación de polimolónucleares y plaquetas, eventos que de no ser controlados amplifican el daño celular y llevan al paciente a falla orgánica múltiple.^{4,5}

La antitrombina III (AT III) es una glucoproteína sintetizada en el hígado que pertenece a la superfamilia de los inhibidores de las proteasas de serina. Su vida media es de 18 a 27 horas. Tiene dos dominios funcionales, uno que se une a las

proteasas y otro que se une a la heparina. Es un potente inhibidor fisiológico de la trombina y de otras proteasas de serina como son los factores IXa, Xa, XIa, XIIa, calicreína y tripsina, además se ha demostrado que la AT III tiene un potente efecto antiinflamatorio dado que al unirse a los glucosaminoglicanos de las células endoteliales estimula la producción de prostaciclina, la cual a su vez atenúa la respuesta a citocinas, bloquea la activación leucocitaria y el daño vascular inducido por endotoxinas.⁶⁻⁹

La AT III por su acción inhibitoria sobre la trombina así como por su efecto modulador de la respuesta inflamatoria y de protección endotelial, evita la microtrombosis generalizada y el daño endotelial, de esta manera mejora la perfusión a nivel tisular lo cual previene y revierte la disfunción orgánica.¹⁰

En diferentes estudios tanto clínicos como experimentales de sepsis y choque séptico, los niveles de AT III disminuyen hasta 20 a 40% de su actividad normal y su vida media se acorta a menos de tres horas.^{11,12}

A pesar de optimizar la terapéutica en el paciente con sepsis grave y choque séptico a base de líquidos, inotrópico, aminas presoras, antibióticos, apoyo ventilatorio mecánico, apoyo nutricional e inclusive inmunoterapia a base de anticuerpos monoclonales contra endotoxina, factor de necrosis tumoral e interleucinas, la persistencia de niveles bajos (menores de 50% de actividad) de AT III, se asocian a mortalidad elevada.^{11,13-15}

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Profesor titular de posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, UNAM.

**Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Raúl Carrillo Esper y/o Dr. Fernando Neil Núñez Monroy. Periférico Sur 4091, Fuentes del Pedregal, 14140 México DF. Tel: 5645 1684. Fax (51613).

Con base a lo anterior, se concluyó que la disminución en la actividad de la AT III (por debajo de 50%) es predictora de mal pronóstico en pacientes con sepsis, choque séptico, con sensibilidad de 96% y especificidad de 76%, lo cual también se observó en pacientes politraumatizados, en la falla hepática fulminante y en aquellos sometidos a cirugía prolongada con pérdida sanguínea importante.^{11,16}

Los mecanismos propuestos para la disminución de la AT III en las entidades ya mencionadas son: a) pérdida de la AT III durante los episodios de hemorragia; b) dilución en relación a la reanimación con líquidos; c) por formación de complejos con la trombina y d) por la acción sobre la AT III de la elastasa liberada por polimorfonucleares activa-

dos, evento que se amplifica por la presencia de heparina o moléculas semejantes a ésta.¹⁷⁻¹⁹

Tomando en cuenta los conceptos anteriores, la infusión de AT III exógena asociada al resto de la terapéutica empleada en pacientes con sepsis grave y choque séptico con bajos niveles de antitrombina III, modificaría la evolución de la enfermedad disminuyendo la incidencia de falla orgánica múltiple y la mortalidad.

Blauhut y colaboradores, fueron los primeros en utilizar infusión de AT III exógena en pacientes en estado de choque secundario a trauma, notando disminución en la mortalidad, posteriormente en un estudio con 133 pacientes se demostró disminución de la mortalidad de 30% a 14%.^{20,21}

Cuadro I. Estudios realizados con AT III en sepsis grave y choque séptico

Autor	Paciente	Dosis AT III	Tiempo	Sobrevida
Fourrier	17	Bolo: 90-120U/KG Mantenimiento 90-120U/Kg/día por 4 días	4 días	Mortalidad reducida en 42% a 28 días
Eisele	20	Carga: 3000 UI. Mantenimiento: 1500 U cada 12 hrs.	5 días	Mortalidad reducida en 39% a 30 días
Waydhas	20	20.000 UI totales	4 días	No se observó reducción en la mortalidad
Díaz	20	Inicial: 60UI/kg. Mantenimiento 10UI/K cada 6 horas	10 días	No se observó mejoría en la mortalidad (efecto de heparina)
Baudo	49	Bolo: 4000 U. mantenimiento 2000 U cada 12 hrs	5 días	Mortalidad disminuida en 50% a 30 días
Schuster	45	Bolo: 3000 UI. Mantenimiento 500 UI cada 4 hrs.	7 días	Mortalidad disminuida en 13% a 30 días
Fuse	4 (Niños)	120- 250U/Kg/día	2-3 días	Reversión de las fallas y sobrevida
Meta-análisis	122	Variable	5 a 21 días	Mortalidad disminuida en 22.9% a 30 días

Se han realizado múltiples estudios clínicos en humanos con sepsis grave y choque séptico incluyendo un meta-análisis, en los cuales se demostró reducción significativa en la mortalidad así como más rápida reversión de las fallas: hepática, pulmonar, renal y de coagulación. En el cuadro I se hace un resumen de los estudios publicados al respecto.^{16,21-26}

Es importante mencionar que niveles de actividad de AT III en el rango de 70 a 100% no son suficientes en el estado séptico grave y en el choque séptico para inhibir a la trombina y de esta manera prevenir la microtrombosis generalizada.

En los diferentes estudios publicados se recomienda usar dosis de AT III exógena lo suficientemente elevadas para mantener niveles de 140% de actividad de ATIII detectable inmunológicamente y 120% de AT III activa, algunos autores recomiendan mantener porcentajes de actividad de 150 a 200% para obtener buenos resultados terapéuticos, dado que en estos rangos de actividad el efecto antiinflamatorio de la AT III es mayor. En modelos experimentales se ha mostrado que niveles de actividad de 500 a 600% revierten rápidamente los trastornos de coagulación y el daño vascular dependiente de leucocitos y endotoxinas.²⁷

Las dosis empleadas y el tiempo de la infusión varían de acuerdo a cada protocolo de estudio, pero la finalidad terapéutica es mantener niveles de actividad de AT III por arriba de 120%, para esto se han usado dosis de 250 UI/Kg hasta 2000 UI/Kg/día con tiempos de infusión de tres hasta 21 días. La dosis y el tiempo del tratamiento dependerá de la gravedad del estado séptico y del número de fallas.

En los modelos experimentales de sepsis y choque séptico se ha demostrado que entre más temprano se utilice la AT III los resultados son mejores que cuando la infusión es tardía. Esto se ha corroborado en los estudios clínicos.²⁸

En algunos estudios se reportó que la AT III no brindó los resultados terapéuticos esperados.^{16,26} En estos protocolos además de la AT III se agregó heparina. Se ha demostrado que la inactivación de la AT III por la elastasa de neutrófilos activados se amplifica de manera considerable por la acción de la heparina, además de que ésta inhibe la unión de la AT III a los glucosaminoglicanos endoteliales bloqueando el efecto antiinflamatorio de la ATIII.^{6,9,18,29,30}

Conclusiones

El manejo de la sepsis grave y el choque séptico continúa siendo un reto para el intensivista. El conocimiento de los cambios que se presentan en la AT III y su impacto en la evolución del paciente críticamente enfermo abren una nueva brecha terapéutica la cual ha mostrado en múltiples estudios que mejora la sobrevida cuando la AT III se utiliza en forma temprana, a dosis elevadas y sin el empleo asociado de heparina.

Referencias

1. **Pugin J.** Bacteremia, sepsis and shock. *Intensive Care Med* 1994;20:92-93.
2. **tenCate H, Brandjes DPM, Wolters HJ, van Deventer SIH.** Disseminated intravascular coagulation: pathophysiology, diagnosis and treatment. *New Horizons* 1993;2:312-323.
3. **Mesters RM, Flörke N, Ostermann H, Kienast J.** Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenia patients with sepsis. *Thromb Haemostas*. 1996;75:902-907.
4. **Lorente JA, García- Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renos E.** Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*. 1993;103:1536-1542.
5. **Mammen EF.** The hematological manifestation of sepsis. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 1998;41(Suppl A):17-24.
6. **Jochum M.** Influence of high- dose antithrombin concentrate therapy on the release of cellular proteinases, cytokines, and soluble adhesion molecules in acute inflammation. *Semin Hematol*. 1995;32(Suppl 2):19-32.
7. **Bick RL.** Clinical relevance of antithrombin III. *Semin Thromb Haemost*. 1982;8:276-287.
8. **Lo SK, Lai L, Cooper JA.** Thrombin- induced generation of neutrophil activating factor in blood. *Am J Pathol*. 1988;130:22.
9. **Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T, Nawata H.** Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;29:1404-1411.
10. **Mammen EF.** Antithrombin III and sepsis. 1998;24:649-650.
11. **Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P.** Septic shock, multiorgan failure and disseminated intravascular coagulation. Compared pattern of AIII protein C, protein S deficiencies. *Chest*. 1992;101:816-823.
12. **Dickneite G.** Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24(1):61-9.
13. **Nielsen JD.** The effect of antithrombin on the systemic inflammatory response in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul fibrinolysis*. 1998; Suppl 3:SI 1-5.

14. **Fourrier F.** Therapeutic applications of antithrombin concentrates in systemic inflammatory disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; Suppl 2:S39-45.
15. **Wilson RF, Mammen EF, Tyburski JG.** Antithrombin Levels Related to Infections and Outcome. *The Journal of Trauma*. 1996;40:384-387.
16. **Waydhas C, Nast-Kolb D.** High-Dose Antithrombin III Treatment of Severely Injured Patients: Results of a Prospective Study. *The Journal of Trauma*. 1998;45:931-940.
17. **Seitz R, Wolf M, Egbring R, Havemann K.** The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol*. 1989;43:22-8.
18. **Jordan RE, Nelson RM, Kirkpatrick J, et al.** Heparin promotes the inactivation of antithrombin by elastase. *Science*. 1987;237:777.
19. **Pizzo SV.** Serpin receptor 1: a hepatic receptor that mediates the clearance of antithrombin III- proteinase complexes. *Am J Med*. 1989;87(suppl 3B):10.
20. **Blauhut B, Necek S, Vinazzer H, Bergmann H.** Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res*. 1982;27:271-278.
21. **Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J.** Double blind placebo. Controlled study of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest*. 1993;104:882-88.
22. **Eisele B, Lamy M, Thijs LG.** Antithrombin III in patients with severe sepsis. *Intensivo Caro Med*. 1998;24:663-672.
23. **Baudo F, Caimi TM, deCataldo F.** Antithrombin III replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensivo Care Med*. 1998;24(4): 336-42.
24. **Fuse F, Tomita H, Hori T, Igarashi C, Fujita S.** High dose of intravenous antithrombin III without heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation and organ failure in four children. *Am J Haematol* 1996;53:18-21.
25. **Schuster HP, Matthias FR.** Antithrombin III in severe sepsis. 15th International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, March, 21-24 y 1995.
26. **Díaz-Cremades JM, Lorenzo R, Sanchez M, Moreno MJ, Alsar MJ, Bosch JM, Fajardo L.** Use of antithrombin III in critical patients. *Intensivo Care Med*. 1994;20:577-580.
27. **Uchiba M, Okajima K, Murakami K, et al.** Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol*. 1996;270:L 931.
28. **Dickneite G, Paques EP.** Reduction of mortality with antithrombin III in septicemic rats: a study of Klebsiella pneumoniae induced sepsis. *Thromb Haemostasis*. 1993;69:98.
29. **Cohen JR, Sarfati 1, Birnbaum E, et al.** The inactivation of antithrombin III by serum elastase in patients with surgical infections. *Am Surg*. 1990;56:665- 70.
30. **Horie S, Ishii H, Kazama M.** Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin III- dependent but not for thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res*. 1990;59:895-99.