

Antitrombina en pacientes quemados

Rita Galeiras Vázquez

Facultativo Especialista de Área de Medicina Intensiva
Unidad de Quemados. Servicio de Medicina Intensiva
Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. A Coruña. España
e-mail: ritagaleiras@hotmail.es

La antitrombina (AT) es un anticoagulante natural con propiedades antiinflamatorias que ha demostrado importancia en la sepsis, en la coagulación intravascular diseminada (CID), en la quemadura y en el daño por inhalación. Los pacientes con síndrome de inhalación y quemadura tienen diversos grados de CID, hipercoagulabilidad con tromboembolismo, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Hay dos formas de AT: la derivada del plasma (phAT) y la recombinante (rhAT).

El objetivo de esta revisión es examinar la utilidad de AT como anticoagulante natural y agente anti-inflamatorio en el tratamiento de quemaduras $\geq 25\%$ de la superficie corporal total (SCT) y lesiones por inhalación.

La AT es una glicoproteína de 58kD y 432 aminoácidos, pertenece a la superfamilia de las serpinas (inhibidoras de la serinproteasa). Es uno de los inhibidores naturales más importantes de la coagulación sanguínea. Inhibe la trombina y factor Xa, pero también factores de activación por contacto, sistema intrínseco y el complejo factor VIIa/factor tisular. La actividad de antitrombina se potencia, en gran medida, por la heparina y los efectos anticoagulantes de la heparina dependen de la presencia de antitrombina (Vídeo 1).

La antitrombina contiene dos dominios funcionales importantes. El primero contiene el centro reactivo y es un lugar de fijación para las proteinasas tales como la trombina, un requisito previo para formar un complejo proteinasa-



Vídeo 1: Grifols. Mecanismo de Acción de la AT [Vídeo]. Los Angeles. USA. 2014

inhibidor estable. El segundo es un dominio de unión de glicosaminoglicano, responsable de la interacción con heparina y sustancias relacionadas, que acelera la inhibición de la trombina. Los complejos inhibidor-enzima de coagulación se eliminan por el sistema retículo-endotelial.

La antitrombina plasmática también tiene propiedades antiinflamatorias disminuyendo la producción del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) cuyo papel es importante en el síndrome de respuesta inflamatoria. Asimismo, podría mejorar la cicatrización de las heridas reduciendo la trombosis y manteniendo un tejido subcutáneo más vascularizado.

La rhAT es un polvo liofilizado estéril, sin los riesgos relacionados con los patógenos transmitidos por la sangre, y es menos costoso que phAT. Tiene mayor afinidad por la heparina y vida media más corta que phAT, por lo que se administra habitualmente en perfusión continua.

La actividad de AT en adultos es de 80-120%. En sujetos sanos los niveles están relacionados con la edad y el sexo. Varios investigadores recomiendan que la administración de AT sea para objetivos de >200% para una anticoagulación y actividad antiinflamatoria adecuada. La rhAT ha sido utilizada en investigación básica y experimental mientras que phAT se ha utilizado en estudios clínicos.

Estudios con phAT en trauma por quemadura

Cinco de seis estudios con diseños diferentes publicaron beneficios para el paciente en términos de función pulmonar, curación de las heridas o mortalidad. En el estudio de Niedermayr *et al.* el desarrollo del déficit de AT es un evento frecuente después de la quemadura con una correlación significativa con la SCT e inhalación, con aumento de las tasas de mortalidad y estancias hospitalarias más prolongadas. Lavrentieva *et al.* publicaron un estudio randomizado de 31 pacientes quemados,

comparando pacientes tratados con phAT con controles. Los pacientes tratados con AT tuvieron una reducción absoluta de la mortalidad del 25% a los 28 días comparado con el grupo control y no se observaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento. El tratamiento con AT parece afectar al estado de la coagulación y reduce la incidencia de disfunción de órganos y la mortalidad en el período postrauma precoz. Kowal-Vern *et al.* estudiaron 18 pacientes (9 casos y 9 controles, no aleatorizado) con superficie quemada $\geq 20\%$ con o sin lesión por inhalación. En el grupo tratado con AT, el tiempo para la curación de heridas fue más corto. Comparado con el grupo control, los pacientes tratados con AT tuvieron pérdida sanguínea similar por área injertada. La administración de AT fue un procedimiento seguro, y podría acortar la duración de la hospitalización y facilitar la viabilidad del injerto y la supervivencia.

Sin embargo, el estudio de Danielsson *et al.* no mostró beneficio en la administración de phAT a pacientes con trauma térmico, pero el número de enfermos era escaso, los niveles de AT bajos y la evidencia sobre su beneficio no fue concluyente.

Estudios clínicos y experimentales con AT para daño pulmonar en lesión por quemadura

Kowal-Vern *et al.* estudiaron el impacto de la administración de AT en la función pulmonar en la fase aguda de la lesión térmica, mostrando que hay una tendencia a una reducción de la resistencia en la vía aérea durante la administración de AT y una mejor oxigenación. Los pacientes tratados con AT tuvieron menos episodios de neumonía comparados con los controles. Concluye que la administración de AT puede modificar el impacto de la trombina en la inflamación aguda y mejorar la función respiratoria en la fase aguda de la lesión térmica. Estudios experimentales de fisiología pulmonar en el trauma térmico y lesiones por inhalación de humo han demostrado beneficios terapéuticos en la administración de rhAT en la lesión por quemadura y la función pulmonar en modelos ovinos. Murakami *et al.* investigaron el impacto del tratamiento de rhAT en sepsis después de la inhalación de humo en las ovejas y encontraron que rhAT atenuó el shock séptico y la lesión pulmonar aguda y mantuvo el recuento de plaquetas basal. Enkhbaatar *et al.* fueron capaces de prevenir la formación de coágulos de fibrina de las vías respiratorias que

causan obstrucción de las vías respiratorias y la lesión pulmonar aguda y SDRA, en forma de aerosol con anticoagulantes (heparina y rhAT) y atenuar la fisiopatología pulmonar esperada. Otros trabajos han descrito que el fenómeno de activación leucocitaria contribuye a la permeabilidad vascular pulmonar y el edema junto a agentes inflamatorios tales como la trombina que promueve la fuga capilar sistémica y el edema intersticial.

CID

La lesión térmica aguda inicia una activación de la coagulación y la fibrinólisis, pudiendo dar lugar a una CID manifiesta o no manifiesta, con mayor gravedad a mayor lesión (%SCT/Inhalación). Las anomalías hemostáticas son el resultado de un mayor consumo de factores fibrinolíticos y de coagulación, la dilución por fluidos de resucitación y la pérdida de plasma y fluidos a través de la insuficiencia cutánea. Diversos autores han estudiado el impacto de la lesión térmica en los parámetros de coagulación. Se ha demostrado un descenso significativo de la AT desde el primer día del trauma, que se correlacionó con el grado de lesión, y vuelve a niveles normales hacia el día 5 post-trauma. Estas anomalías causan un estado de mayor fibrinólisis y trombogenicidad en los

pacientes, lo que se confirma por marcadores específicos de activación tales como dímeros-D, complejo TAT, inhibidor del activador del plasminógeno-1, y el activador del plasminógeno tisular.

Existe un importante cuerpo de literatura en que se correlacionan bajos niveles de AT tras una lesión grave y trauma, con una mayor disfunción de órganos y muerte. La administración de AT podría mejorar el pronóstico en estos contextos.

SRIS

Un insulto tal como quemaduras graves, inhalación, infección, sepsis, induce un SRIS para controlar y curar el daño. La cascada de citoquinas inicia la inflamación pulmonar, incluso en ausencia de inhalación de humo. AT es un protagonista clave que afecta no sólo a la cascada de coagulación, sino también a la modulación de la liberación de citoquinas y es un agente anti-inflamatorio importante en plasma, contrarrestando la respuesta inflamatoria ilimitada. AT promueve la liberación de prostaciclina en la superficie endotelial que, como un agente anti-inflamatorio, contrarresta la producción de monocitos e inhibe la liberación de citoquinas tales como TNF- α .

Hur *et al.* evaluaron 67 pacientes quemados

con 27 citoquinas y se encontró que la IL-1RA, IL-6, y MCP-1 son útiles para predecir la mortalidad. Parece que la presencia y la intensidad de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento en los bronquios y alvéolos pulmonares se corresponde con la gravedad de la lesión por inhalación.

Trombosis y tromboembolismo

Existe una interrelación entre el grado de quemadura y la extensión de la trombosis en el tejido quemado. Una quemadura de segundo grado tiene trombos en las vénulas, y una quemadura de tercer grado tiene trombos en las vénulas y arteriolas. Cotran *et al.* han demostrado mediante microscopía electrónica, en un modelo de rata, que después de una lesión térmica leve y en la periferia de quemaduras más graves, hay un aumento en la permeabilidad vascular producida por gaps en el endotelio sin demostración de daño endotelial. Cuando el daño térmico es mayor, arteriolas, vasos pequeños, y capilares sufren necrosis endotelial o estasis. Cuando se produce estasis, un material amorfo, quilomicrones o trombos de plaquetas y restos necróticos obstruyen la luz vascular. Los estudios en animales han demostrado que la presencia de la infección y la sepsis induce un aumento significativo de la

trombosis y abscesos piógenos a distancia.

Función cardíaca

Los pacientes con quemaduras extensas se sabe que tienen disfunción miocárdica que es peor si hay algunas comorbilidades cardíacas presentes. Rehberg *et al.* han encontrado, con un modelo ovino, que la infusión después de la lesión de rhAT durante 48 h mejoró la contractilidad miocárdica y disminuyó el consumo de oxígeno miocárdico.

Translocación bacteriana

Algunas infecciones en pacientes quemados proceden de bacterias transferidas desde el intestino a la circulación sistémica. Utilizando un modelo de ratas, Herek *et al.* concluyeron que la administración de AT puede ser útil para proteger del daño de la mucosa intestinal y prevenir la translocación bacteriana, especialmente en el período postrauma precoz.

Conclusión

El uso de AT en la CID y en la sepsis ha sido evaluado pero no hay evidencia suficiente de su beneficio. Todavía vale la pena perseguir AT como un tratamiento potencial de quemaduras y lesiones por inhalación. AT podría ser útil en un porcentaje de los pacientes con quemaduras con $\geq 25\%$ de SCT, así como en la lesión por inhalación. La gran mayoría de los productos

en desarrollo para el tratamiento de quemaduras y lesiones por inhalación no se ocupan de la lesión sistémica y pertenecen a una de las siguientes categorías: formulaciones tópicas para curación de la herida, productos de piel artificial y apósitos para heridas temporales, productos para el control de la colonización bacteriana en la herida, cultivo de piel y células para reparación, y enzimas proteolíticas. En la actualidad, no existen ensayos clínicos definitivos para agentes que reviertan o mejoren la respuesta inflamatoria, la liberación de citoquinas, la fuga capilar, el edema pulmonar, y el flujo celular en el parénquima pulmonar en los pacientes con síndrome de inhalación.

Con altas dosis, la AT puede disminuir el sangrado tras la escarectomía, reduciendo los requerimientos transfusionales. Los estudios en humanos y animales ovinos han mostrado que AT puede tener un impacto en la morbilidad y la mortalidad asociada con el daño por quemadura. Sin embargo, en la actualidad, faltan estudios clínicos bien diseñados que confirmen su beneficio.

Más información en:

Kowal-Vern A, Orkin BA. Antithrombin in the treatment of burn trauma. *World J Crit Care Med*. 2016;5:17-26.

Rehberg S, Maybauer MO, Enkhbaatar P, et al. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3:283-97.

Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:505-20.

Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 8;2:CD005370. doi: 10.1002/14651858.