



Inmunosupresión e hipercoagulabilidad secundaria a deficiencia de proteína S en paciente críticamente enfermo

Immunosuppression and hypercoagulability due to protein S deficiency in critically ill patient

Imunossupressão e hipercoagulabilidade secundária à deficiência proteína S em paciente em estado crítico

Javier Mauricio Giraldo Sánchez,* Valentina Giraldo Jaramillo,† Juliana Giraldo Jaramillo‡

RESUMEN

Las deficiencias de glicoproteínas endógenas anticoagulantes se encuentran en el espectro clínico de enfermedades derivadas de deleciones cromosomales o mutaciones en la secuencia aminoácídica de su conformación, generando impacto negativo no sólo en su actividad, sino también en su funcionalidad, lo que precipita eventos trombóticos y cuadros de inmunosupresión. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que, sin tener trastornos autosómicos dominantes, presentan deficiencias de este tipo de glicoproteínas. Con base en dicho análisis, presentamos el caso clínico de un adulto mayor con alta carga de enfermedad y morbilidad relacionada con la deficiencia descrita, con el objeto de permitir al clínico el discernimiento en escenarios clínicos específicos.

Palabras clave: hipercoagulabilidad, inmunosupresión, glicoproteínas, cirrosis, falla cardíaca.

ABSTRACT

Deficiencies of endogenous anticoagulant glycoproteins are found in the clinical spectrum of disease derived from chromosomal deletions or mutations in the amino acid sequence of their conformation, generating a negative impact not only on their activity but also on their functionality, precipitating thrombotic events and immunosuppression symptoms. However, there is a group of patients who without having autosomal dominant disorders, have deficiencies of this type of glycoprotein.

Keywords: hypercoagulability, immunosuppression, glycoproteins, cirrhosis, cardiac failure.

RESUMO

Deficiências de glicoproteínas endógenas anticoagulantes são encontradas no espectro clínico de doenças derivadas de deleções ou mutações cromossômicas na sequência de aminoácidos de sua conformação, gerando impacto negativo não apenas em sua atividade, mas também em sua funcionalidade, precipitando eventos trombóticos e imunossupressão. Porém, existe um grupo de pacientes que, sem apresentar doenças autossômica dominantes, apresentam deficiências desse tipo de glicoproteínas. Com base nesta análise, apresentamos o caso clínico de um idoso com elevada carga da doença e morbidade relacionada à deficiência descrita, a fim de permitir ao clínico discernir em cenários clínicos específicos.

Palavras-chave: hipercoagulabilidade, imunossupressão, glicoproteínas, cirrose, insuficiência cardíaca.

INTRODUCCIÓN

El enfoque terapéutico de las deficiencias de glicoproteínas anticoagulantes por lo general está dirigido hacia los fenómenos protrombóticos en mayor proporción venosos que arteriales. Sin embargo, una importante carga de morbilidad es aportada por fenómenos de su-

presión inmunológica humoral y celular derivados de dichas deficiencias que generalmente no son tenidos en cuenta durante la práctica clínica diaria. Estas manifestaciones pueden constituirse como nuevos focos de fenómenos protrombóticos a partir de coinfecciones generadoras de desbalances hematológicos.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 84 años de edad que presenta incremento de la clase funcional IV/IV y aumento del trabajo respiratorio además de fiebre cuantificada en 38.9 °C, por lo que acude a centro de referencia donde evidencian deterioro de los índices de oxigenación por lo que deciden remitir a Unidad de Cuidados Intensivos. Como antecedentes de importancia se identifica hipertensión arterial, tabaquismo pesado de 10 paquetes año por cinco años, cardiomiopatía hipertensiva con fracción de eyección de 32%, hipertensión pulmonar moderada con presión sistólica en la pulmonar de 65 mmHg y cirrosis hepática. Ingres a Unidad de Cuidados Intensivos con tensión arterial de 80/45 mmHg, frecuencia respiratoria de 25 por minuto, frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, saturando 82% con fracción inspirada de oxígeno de 50%, Glasgow de 15/15, temperatura de 39 °C. El examen físico detecta ingurgitación yugular III/IV, ruidos cardíacos taquicárdicos, hipoventilación generalizada en pulmón derecho y egofonía ipsilateral. Se plantea la impresión diagnóstica de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia cardíaca y derrame pleural derecho. Resultados de laboratorios de ingreso resumidos en la *Tabla 1*. Previa inducción de secuencia rápida bajo sedación más relajación, se realiza laringoscopia directa evidenciándose Cormack-Lehane IV, por lo que se avanza tubo orotraqueal No. 7 con guía previa maniobra de BURP.^{1,2} Se accede vía central subclavia derecha; se documentan 480 dinas/superficie corporal/segundo de resistencias vasculares sistémicas con presiones de fin de lleno disminuidas, además de predictores de bajo gasto y de hipoperfusión tisular con gradiente venoarterial de dióxido de carbono (CO₂) de 12 mmHg y cociente metabólico anaeróbico de 2.5.^{3,4} Es llevado a escanografía de tórax, la cual señala cardiomegalia con derrame pleural leve bilateral mayor en

* Tolima UCI Honda. Honda, Tolima, Colombia.

† Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

Recibido: 02-04-2024. Aceptado: 23-09-2024.

Citar como: Giraldo SJM, Giraldo JV, Giraldo JJ. Inmunosupresión e hipercoagulabilidad secundaria a deficiencia de proteína S en paciente críticamente enfermo. Med Crit. 2024;38(6):520-523. <https://dx.doi.org/10.35366/119242>

Tabla 1: Reporte de laboratorio.

| Hematología | Resultados |
|--|------------|
| Leucocitos (cel/mm ³) | 19,500 |
| Neutrófilos (%) | 75 |
| Linfocitos (%) | 20 |
| Monocitos (%) | 5 |
| Glóbulos rojos (cel/mm ³) | 4'200,000 |
| Plaquetas (cel/mm ³) | 85,000 |
| T. protrombina (s) | 15 |
| T. trombolastina (s) | 32 |
| Química | |
| Nitrógeno ureico (mg/dL) | 35 |
| Creatinina (mg/dL) | 2.1 |
| Alanina aminotransferasa [ALT] (U/L) | 45 |
| Aspartato aminotransferasa [AST] (U/L) | 50 |
| Fosfatasa alcalina (mg/dL) | 75 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 3.2 |
| Bilirrubina directa (mg/dL) | 1.8 |
| Bilirrubina indirecta (mg/dL) | 1.4 |

el hemitórax derecho con colapso de los segmentos posterobasales del lóbulo inferior derecho. Se realizan cultivos de vigilancia y se despliegan terapias tempranas dirigidas por objetivos.⁵ Monitoria de la ventilación mecánica evidencia serio trastorno de la impedancia pulmonar con distensibilidad estática de 24 cmH₂O, presión meseta de 29 cmH₂O y presión de conducción de 18 cmH₂O con deterioro de la oxigenación, por lo que se ajusta protección pulmonar y presión positiva al final de la espiración direccionado por bucle de presión y de volumen de acuerdo a puntos de inflexión.⁶ Evoluciona inestable eléctricamente con fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida, por lo que requiere amiodarización formal. Se documenta enterobacteria con resistencia extendida productora de anhidromuro péptidos con resistencia nuclear por topoisomerasa IV y porción polirribosomal 50S, por lo que se continúa manejo con carbapenémicos. Persiste con injuria pulmonar severa con relación presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno de 95 con persistencia en la afectación de la impedancia pulmonar, por lo cual se decide llevar nuevamente a escáner de tórax que documenta empeoramiento del derrame pleural derecho. Requiere toracotomía cerrada; se obtienen 2,500 cm³ de material turbio hemorrágico cuyas características físico químicas fueron compatibles con exudado estéril.^{7,8} Ante el grado de injuria pulmonar, la equivalencia arritmogénica y la evolución escanográfica, se solicitan marcadores de actividad fibrinolítica con resultados mayores a 3,500 pg/dL compatibles con *pretest* clínico medio para tromboembolismo pulmonar, por lo que es llevado a medicina nuclear para perfusión pulmonar que reporta tres defectos segmentarios de distribución vascular en el pulmón derecho y dos defectos segmentarios de distribución vascular en el pulmón izquierdo (*Figura 1*). Se

inicia anticoagulación formal. Se documentan presiones transpulmonares de 25 cmH₂O con presiones pleurales de 5 a partir de monitoria de toracotomía. Se descarta disfunción de la fibrinólisis y desregulación de plasmínogénesis con niveles séricos de inhibidor del activador del plasminógeno tisular normales, por lo que se solicitan glicoproteínas endógenas ante los antecedentes médicos referidos; resultados transcritos en *Tabla 2*. Se realiza monitoria en asa cerrada con asistencia proporcional, evidenciándose distensibilidades de 65 cmH₂O, elastancia de 22 cmH₂O, resistencias de 10 cm/L/s con aumento del trabajo respiratorio de 0.7 julios por litro y relación frecuencia volumen con índice de toben de 80 sin predictores de falla de extubación, por lo que se realiza liberación direccionada con inercancia por presión y temperatura con adecuada tolerancia.⁹⁻¹¹

DISCUSIÓN

Los fenómenos de hipercoagulabilidad generados a partir de las deficiencias de glicoproteínas endógenas son conocidos desde hace décadas, pero su relación con estados de inmunosupresión es de reciente conocimiento. Diferentes estados hipercoagulantes y enfermedades trombofílicas causan hipercoagulabilidad como los descritos tempranamente en 1906 por Wasserman y colaboradores, quienes documentaron por primera vez el síndrome antifosfolípidos; en 1965, Egeberg y asociados descubrieron la deficiencia de AT III (antitrombina III); durante los 80 las deficiencias de proteína C por Griffin en 1981 y de proteína S por Comp en 1984 fueron introducidas. Sin embargo, más recientemente, finalizando el siglo XX, Dahlback descubrió la resistencia a la proteína C activada en 1993.^{12,13} La proteína S es una glicoproteína endógena producida en el hígado. Es

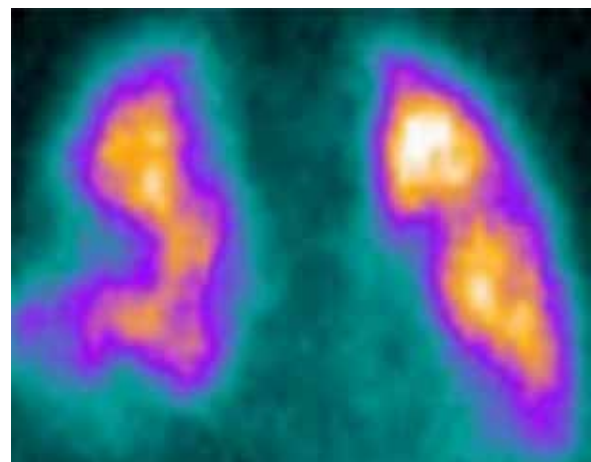


Figura 1: Perfusión pulmonar. Tres defectos segmentarios de distribución vascular en el pulmón derecho y dos defectos segmentarios de distribución vascular en el pulmón izquierdo.

un cofactor no enzimático de la proteína C y su deficiencia está relacionada con disfunciones en su activación. En términos de hipercoagulabilidad, genera adhesión plaquetaria en ciertas condiciones de flujo, pérdida en la contrarregulación del complejo protrombinasa y de las vitronectinas, así como afectación en la regulación del PAI 1 (inhibidor de la activación del plasminógeno tisular). Adicionalmente, están descritos fenómenos profundos de hipercoagulabilidad obtenidos por la hiperfunción del factor inhibidor de la fibrinólisis derivado de la trombina (TAFI) derivado de la disfunción de la proteína S.¹⁴ Esta glicoproteína obtenida por degradación del factor V y del factor VIII interviene directamente en la anticoagulación por medio del TFPI (siglas del inglés: *Tissue Factor Pathway Inhibitor* [inhibidor de la vía del factor tisular]), afectando la liberación del complejo ternario de la coagulación conformado por el factor Xa, factor tisular y el factor VIIa. Desde el punto de vista de inmunidad humoral, las desregulaciones en la proteína C generadas por compromiso en su cofactor no enzimático son proclives a

la inmunosupresión a partir de la pérdida de quelación en el péptido microbiano circulante tipo lipopolisacárido de las enterobacterias, además de afectaciones enzimáticas encargadas del mantenimiento en la barrera de contención endotelial como las presentadas en nuestro paciente (*Figura 2*).^{15,16} La proteína S junto con la vitamina K son los dos únicos ligandos antiinflamatorios del monocito a partir de una proteína GAS6 requeridos en la regulación de la molécula IRAK 4 (*interleukin-1 receptor-associated kinase 4*) de vital importancia para optimizar fenómenos de adhesión, migración, diapédesis y fagocitosis en el mononuclear. Por otro lado, la proteína S está vinculada activamente con células mieloides inflamatorias generadoras de señales intracelulares y transgénicas que estimulan los macrófagos para la fagocitosis de cuerpos apoptóticos y fosfolípidos de membrana. Dichas señales transgénicas condicionan respuestas nucleares en secuencias aminoacídicas para la producción de factor de transcripción nuclear, sistemas del TLR (*Tool like receptor*) y molécula Myd88, definiendo así a la proteína S como un recurso innato dentro de la respuesta celular y humoral del huésped frente al antígeno, lo que explica la resistencia extendida en la enterobacteria aislada de nuestro paciente (*Figura 3*).¹⁷

Tabla 2: Reporte de glicoproteínas.

| Glicoproteína | Resultado | Valor referencial |
|--------------------------|-----------|---------------------------------|
| Proteína C (%) | 74 | Mujer: 65-143 Hombre: 60-153 |
| Proteína S (%) | 14 | Mujer: 56-123 Hombre: 77-143 |
| Antitrombina III (mg/dL) | 23 | 19-31 |

CONCLUSIONES

La deficiencia en glicoproteínas endógenas, específicamente de la proteína S, condiciona una serie de

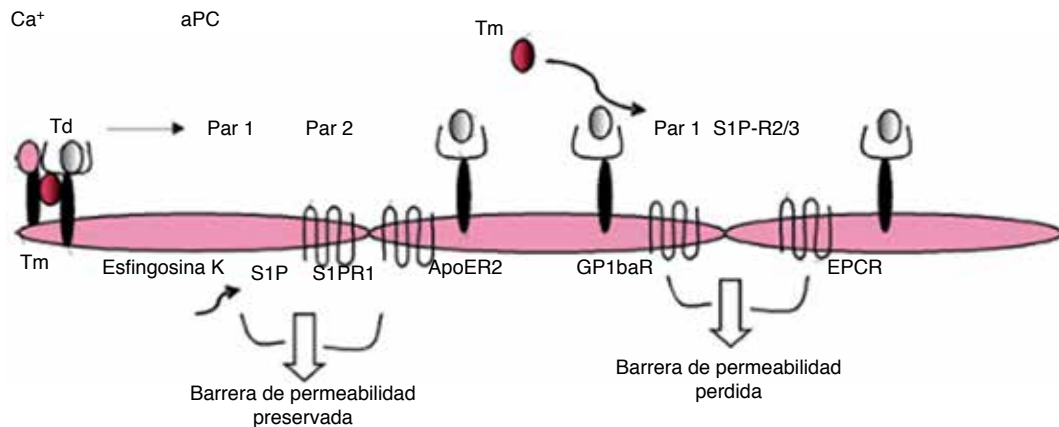


Figura 2: Regulación en la permeabilidad vascular por vía de proteína C (PC). Sale a la circulación en forma de cimógeno, modificada previamente por la vitamina K. Una vez en la circulación es activada (aPC) lentamente por la trombina (Tm) y, en presencia de la trombomodulina (Td), esta reacción se cataliza bajo el influjo del calcio. La aPC en presencia de su cofactor no enzimático se une a su receptor endotelial de proteína (EPCR). Pequeñas cantidades de trombina son captadas por la trombomodulina para convertir el complejo de PC-EPCR a su forma activada. A partir de este momento, este complejo activado estimula el receptor esfingosina cinasa 1 (S1PR1) mediante la estimulación de una esfingosina de fosfato. El complejo S1PR1 está íntimamente relacionado con la barrera de permeabilidad endotelial durante la inflamación, además de la quelación del lipopolisacárido de las enterobacterias, así como la regulación del interferón generado por los macrófagos. Mediante la interacción con el complejo Par 1 (*Protein Activated Receptor 1*), la trombina y la trombomodulina generan S1PR2,3 el cual condiciona adhesión plaquetaria mediante residuos de aPC, estimulando glicoproteínas ab1 y receptor de la apolipoproteína E2. Adicionalmente, este complejo promueve factor V, factor VIII y vitronectinas. El inhibidor de la activación del plasminógeno tisular también es promovido por este complejo. La pérdida de contención vascular durante la inflamación y los cuadros sépticos están mediados por el complejo S1PR2,3. CCM feb 2010.

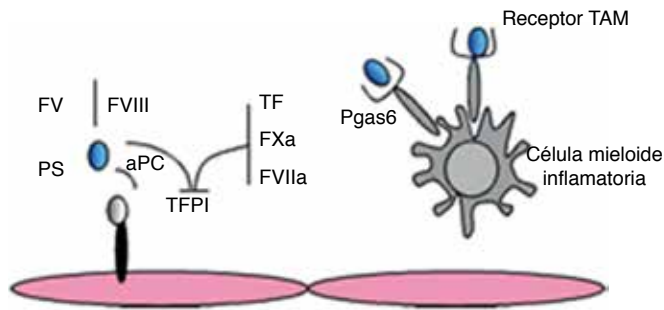


Figura 3: Inmunomodulación y anticoagulación de la proteína S. La proteína S por medio de la vía inhibitoria del factor tisular bloquea el complejo ternario de la coagulación, compuesto por el factor Xa, el factor VIIa y el factor tisular. Desde el punto de vista de inmunomodulación, la proteína S interactúa con células mieloideas inflamatorias mediante señales intracelulares, estimulando receptores tirosina cinasa Mer con lo cual promueve la fagocitosis del macrófago de los cuerpos apoptóticos y de los fosfolípidos de membrana. La proteína S, a partir de señales transgénicas, regula el factor de transcripción nuclear, los sistemas TLR (*Tool Like Receptor*) y la molécula Myd88, modulando la respuesta primaria inmunitaria humoral y celular. CCM feb 2010.

eventualidades clínicas que van mucho más allá de fenómenos de hipercoagulabilidad. Generan además profundos procesos de inmunosupresión humoral y celular que, a la postre, condicionan presencia de inóculos multidrogosresistentes, resistencias extendidas o incluso pandrogosresistencias como las documentadas en nuestro paciente, originando así verdaderas catástrofes vasculares por desregulación en la fibrinogénesis y disfunción de la plasminogénesis. Aislamientos preventivos en manejo extramural y aislamientos protectores durante la estancia intrahospitalaria deben ser tenidos en cuenta en este grupo poblacional desde el punto de vista de seguridad de paciente para optimizar los atributos de calidad. Desafortunadamente, no existen estudios recientes en técnicas recombinantes de ADN para la síntesis de glicoproteínas endógenas y no están bien referenciadas desde los resultados del estudio PROWESS-SHOCK. Por tal razón, la sospecha e identificación de deficiencia de proteína S debe ir acompañada de intervenciones expeditas para fortalecer los resultados en efectividad clínica.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos esta oportunidad como aporte a la academia y gestión del conocimiento.

REFERENCIAS

1. Rosenblatt WH, Abrons RO, Sukhupragarn W. Airway management. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan

MK, Stock MC, Ortega R, editores. Clinical anesthesia. 6ta ed. Phi ladelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 751-777.

2. Finucane B, Tsui BC, Santora A. The difficult airway. En: Principles of airway management. 4ta ed. Nueva York: Springer; 2011. p. 361-414.
3. Dimopoulos G, Sun QH, Lobo SM, De Backer D, Xiao XZ. Comparison of dobutamine under different fluids resuscitation for shock induced by ischemia/reperfusion. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005;17(2):71-75.
4. Mahajan RK, Peter JV, John G, Graham PL, Rao SV, Pinsky MR, et al. Patterns of central venous oxygen saturation, lactate and veno-arterial CO2 difference in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(10):580-586. doi: 10.4103/0972-5229.167035.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
6. Chiumello D, Marino A, Brioni M, Cigada I, Menga F, Colombo A, et al. Lung recruitment assessed by respiratory mechanics and computed tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. What is the relationship? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(11):1254-1263.
7. Magioracos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281.
8. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4): 507-513.
9. Giraldo-Sanchez JM, Badillo E, Pacheco J, Beltrán E, Barranco E. Liberación de la ventilación mecánica direccionada con sistema de asa cerrada en asistencia proporcional en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto de origen extrapulmonar. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2015;15(2):138-142.
10. Giraldo-Sanchez JM, Badillo E, Pacheco J, Rodriguez J, Giraldo R, Beltrán E, et al. Liberación de la ventilación mecánica direccionada por sistemas de asa cerrada en asistencia proporcional en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a tuberculosis pulmonar y sida. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2017;17(2):139-144.
11. Jackson M, Strang T, Rajalingam Y. A practical approach to the difficult to wean patient. *J Intensive Care Soc*. 2012;13(4):327-331.
12. Leal AA, Palmeira AC, Castro GM, Simões MO, Ramos AT, Medeiros CC. Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents? *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(6):622-628. doi: 10.1016/j.ramb.2013.05.004.
13. Senst B, Tadi P, Basit H, Jan A. Hypercoagulability. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Ortiz-Ruiz G. Cap. 1. Sepsis. Ortiz-Ruiz G, Perafan MA, Faist E, Castell CD, editores. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: Springer; 2004. p. 1-13.
15. Weiler H. Regulation of inflammation by protein C system. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S18-S25.
16. Roshal M, Reyes-Gil M. Protein S deficiency evaluation. En: Transfusion Medicine and Hemostasis. Elsevier; 2019. p. 893-897.
17. Jia YT, Ma B, Wei W, Xu Y, Wang Y, Tang HT, et al. 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):1582-1591.

Correspondencia:

Javier Mauricio Giraldo Sánchez

E-mail: dircientifico@ucihonda.com.co