

REVISIÓN DE TEMA

Anticoagulación y sepsis, ¿la oportunidad para un nuevo uso de la heparina?

Fabián Jaimes, Gisela de la Rosa

Departamento de Medicina Interna, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC) y Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo, y la magnitud del problema parece mayor en los países en desarrollo. En las últimas dos décadas, el tratamiento estándar sólo ha resultado en una disminución discreta de la mortalidad, y esa disminución ha sido opacada por un incremento de casi 300% en su incidencia.

Recientemente se ha documentado la relación estrecha entre la infección, la inflamación y la coagulación en la sepsis; y, aunque la coagulación intravascular diseminada puede ocurrir en sólo 30% a 50% de los pacientes, la activación de la cascada de la coagulación es una respuesta temprana y común ante casi cualquier reto infeccioso. Así mismo, la mayoría de las moléculas involucradas en el estado procoagulante que caracteriza la sepsis son también amplificadores o generadores de la respuesta inflamatoria. Estos hallazgos han impulsado la investigación de productos biológicos con actividad anticoagulante como terapia adicional para pacientes con los estados más graves del síndrome de sepsis.

Esta revisión explica los aspectos biológicos y moleculares que soportan el uso potencial de los tratamientos anticoagulantes en sepsis, y analiza la evidencia experimental y de estudios preclínicos que sugiere la utilidad de la heparina como un tratamiento complementario eficaz en todos los estados clínicos de la entidad.

Palabras clave: sepsis, coagulación sanguínea, inflamación, heparina, coagulación intravascular diseminada, choque séptico.

Anticoagulation and sepsis: the opportunity for a new use of heparin?

Sepsis is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, and the magnitude of the problem seems higher in developing countries. In the last two decades the accepted standard treatment has resulted in only a slight decrease in mortality, and that decrease has been overshadowed by an almost 300% increase in incidence.

Recently has been documented the close relationship between infection, inflammation and coagulation in sepsis has been documented; and although clinically overt disseminated intravascular coagulation may occur in only 30% to 50% of septic patients, the activation of the coagulation cascade is an early and common response to the infectious challenge. Moreover most of the molecules involved in the pro-coagulant state that characterizes sepsis are also powerful generators or amplifiers of the inflammatory response. These findings have fostered a comprehensive body of research regarding biological products with anticoagulant activity, as additional therapies for patients with the most severe states of the sepsis syndrome.

This review explains the biological and molecular aspects that support the potential use of anticoagulant treatments in sepsis. Furthermore, we analyze the evidence provided by experimental and pre-clinical studies, which suggest the usefulness of heparin as an effective complementary treatment throughout the clinical stages of the disease.

Keywords: sepsis, blood coagulation, inflammation, heparin, disseminated intravascular coagulation, shock, septic.

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad, con cerca de 18 millones de casos reportados anualmente en todo el mundo y una mortalidad cercana al 30% (1,2). En las últimas dos décadas, el tratamiento estándar aceptado (soporte vital básico y avanzado y erradicación del foco infeccioso) ha producido apenas una discreta disminución de la mortalidad. Esta disminución, no obstante, se ve sobrepasada con creces por un incremento de casi 300% en la incidencia y en el número absoluto de muertes atribuibles a la sepsis (3,4). Infortunadamente, la búsqueda de terapias eficaces ha sido infructuosa, y sólo algunas intervenciones recientes, como la proteína C activada recombinante (PCAr) y las dosis bajas de esteroides, han mostrado efectos en la supervivencia (5,6). Estas intervenciones, sin embargo, fueron probadas sólo en pacientes con sepsis grave o choque séptico, y aunque en éstos se observa la mayor mortalidad, representan menos del 50% de la población total afectada (7,8).

Con respecto a la patogénesis y los blancos potenciales para el tratamiento, varias investigaciones han documentado la relación estrecha entre infección, inflamación y coagulación en sepsis; y aunque la expresión clínica de la coagulación intravascular diseminada (CID) ocurre sólo en 30% a 50% de los pacientes sépticos (9), la activación de la cascada de la coagulación es una respuesta temprana y común ante casi cualquier reto infeccioso (10). Basados en estos datos, es lógico suponer que las intervenciones que controlan los efectos de la activación de la coagulación deberían ser de utilidad en el tratamiento de la sepsis. No obstante, los ensayos clínicos con inhibidores selectivos de la cascada de la coagulación no han mostrado eficacia, con excepción de la PCAr. En estudios bien diseñados y con tamaños de muestra

apropiados, los anticoagulantes naturales como la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) no mostraron un efecto significativo en la mortalidad a 28 días (11,12). Ambas intervenciones, además, se asociaron con un incremento en el riesgo de sangrado (11,12). La PCAr, otro componente de la cadena de regulación endógena, mostró una reducción en la mortalidad a los 28 días de 30,8% a 24,7% comparada con placebo en pacientes con falla multiorgánica inducida por sepsis (5). Sin embargo, el costo de un tratamiento (XIGRIS™, Compañía Eli Lilly, Indianápolis, IN) es aproximadamente de US \$7.000 por episodio, y la frecuencia de sangrado importante es casi el doble (3,5% vs. 2,0%) comparada con la de placebo (5,13).

La base teórica para el uso de estos tratamientos anticoagulantes es que la PCA, la antitrombina y el TFPI disminuyen en los pacientes con sepsis, y el uso de tecnología recombinante o de derivados purificados de plasma puede suplir esa deficiencia. En contraste, la heparina (un proteoglicano natural en los vertebrados) no actúa como un "repositorio" de factores, sino que se une a la antitrombina activándola y, por ende, reduciendo dramáticamente la formación de trombina y fibrina. Más que suministrar artificialmente un componente esencial del sistema de la coagulación, la heparina toma ventaja de una molécula existente en su ambiente natural e incrementa su actividad enzimática más de 1.000 veces con respecto a su estado inicial (14,15). Como se comentó en un editorial reciente de JAMA (16), la heparina es el anticoagulante de mayor disponibilidad y uso y el menos costoso y, aunque se ha sugerido su uso en infusión continua en dosis mínimas para el tratamiento avanzado de la CID (9,17), su utilidad potencial y atractiva como una terapia complementaria para el tratamiento de la sepsis no ha sido rigurosamente evaluada en un ensayo clínico controlado.

Biología molecular

La relación funcional entre la coagulación y la respuesta inmune innata en el contexto de la estructura patogénica de la sepsis se revisó recientemente en un artículo de Opal y Esmon

Correspondencia:

Fabián Jaimes, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, apartado aéreo 1226, Medellín, Colombia.

Teléfono y fax: 4-2637947;

fjaimes@carios.udea.edu.co; fjaimesb@jhsph.edu

Recibido: 08/11/05; aceptado: 10/02/06

(18). En la hemostasia normal, la coagulación puede dividirse en componentes primarios y secundarios y, usualmente se inicia cuando algún evento lesiona la superficie endotelial. La hemostasia primaria es el nombre dado al proceso de formación del trombo plaquetario en el sitio de la lesión y la hemostasia secundaria está compuesta de las reacciones plasmáticas del sistema de coagulación que desembocan en la formación de fibrina. Esta vía de coagulación secundaria, la cual está ahora claramente identificada como uno de los nexos en la comunicación entre infección e inflamación, puede concebirse como una serie de cuatro reacciones que culmina en la producción de suficiente trombina para convertir una pequeña cantidad de fibrinógeno del plasma en fibrina.

Un resumen simplificado del proceso es el siguiente: en la reacción 1, la fase intrínseca o de contacto de la coagulación, tres proteínas plasmáticas (factor XII, cininógeno y precalicreína) forman un complejo sobre el colágeno subendotelial vascular, el cual activa el factor XI a XIa (19). La reacción 2, fase extrínseca o del factor tisular, factor tisularproporciona otra vía para iniciar la coagulación al activar el factor VII a VIIa, formando así un complejo con el factor tisular. El factor tisular es una glicoproteína ubicua de 47 KD expresada por diferentes tipos celulares fuera del sistema endovascular, pero también inducida *de novo* por endotoxinas o citocinas en monocitos y células endoteliales. En la reacción 3, el factor X es activado por las proteasas generadas en las dos reacciones previas (XIa y VIIa), en conjunto con los factores VIII y IX. El paso final, la reacción 4, convierte la protrombina en trombina usando los factores Xa y Va, y el calcio. La fibrina, producida a partir del fibrinógeno por la trombina, se polimeriza en un gel insoluble y coagula en los vasos dañados si la lesión es localizada, o de manera generalizada en la microcirculación en los casos de CID.

La evidencia reciente sugiere un papel dominante de la vía del factor tisular, o fase extrínseca, en la activación de la coagulación en la sepsis (20). Este es el mecanismo principal a través del cual la trombina es generada, y la fase intrínseca o de contacto parece tener un papel simplemente

accesorio en la amplificación de los eventos protrombóticos que se inician en la sepsis. Además de servir en la función de la coagulación, la trombina, el factor Xa y el complejo factor tisular-factor VII activan directamente células endoteliales, plaquetas y leucocitos, induciendo así una respuesta pro-inflamatoria (9,18). En aras de mantener un equilibrio entre coagulación y anticoagulación, es necesario un mecanismo regulador. Hay cuatro sistemas principales que minimizan la formación de trombos en humanos: el sistema fibrinolítico, la antitrombina, TFPI y la vía de la proteína C activada (21).

La actividad esencial de la fibrinólisis se inicia cuando el plasminógeno es convertido en plasmina, una proteasa potente de amplio espectro. La plasmina degrada la fibrina, el fibrinógeno, los factores V y VIII y, probablemente, otras moléculas. En la mayoría de los pacientes con sépsis, la generación de plasmina disminuye de manera drástica debido al incremento simultáneo en los niveles de inhibidores de la fibrinólisis, principalmente, el inhibidor del factor activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (9).

Las acciones anticoagulantes de la antitrombina están bien documentadas y se relacionan con su capacidad de funcionar, una vez activada, como un inhibidor endógeno de proteasas de serina. Muchos de los factores de la coagulación son proteasas de serina (trombina, factor X, componentes de la fase de contacto y el complejo factor tisular-factor VIIa); este sustrato amplio de actividad enzimática permite a la antitrombina jugar un papel central en la regulación de la coagulación. Además, se ha demostrado recientemente que la antitrombina tiene efectos antiinflamatorios, mediados en parte por la inducción de la síntesis de prostaciclina por las células endoteliales y, también, por vía directa uniéndose a receptores de membrana de neutrófilos, linfocitos y monocitos (15,22). Los niveles plasmáticos de antitrombina generalmente disminuyen en pacientes con sepsis debido a la combinación de un consumo excesivo, resultado del aumento en la generación de trombina, la degradación por elastasas liberadas desde los neutrófilos y la disminución en la síntesis hepática (11).

El TFPI es una proteína anticoagulante que actúa a través de la inhibición directa del complejo factor tisular-factor VIIa, y también a través de la inhibición directa e indirecta del factor Xa. No existe evidencia clínica de que los niveles plasmáticos de TFPI disminuyan en la sepsis, pero, dado que hay diferentes sitios de "almacenamiento" en el organismo y sólo una cantidad mínima circula en la sangre, es posible que los niveles observados no reflejen exactamente la reserva funcional. Estos problemas dificultan la medición e interpretación de los niveles séricos de TFPI, y su papel en la sepsis es aún incierto (12,18,20).

Finalmente, el sistema de regulación de la PCA representa un típico sistema de retroalimentación negativa, en el cual la trombina generada en la coagulación activa, a su vez, la proteína C dependiente de la trombomodulina. Una vez activada, la proteína C ejerce una gran variedad de efectos fibrinolíticos, antitrombóticos y anti-inflamatorios. Estas propiedades, como se discutió previamente, se han aprovechado como blanco terapéutico en el tratamiento de la sepsis (5).

En resumen, la infección promueve la coagulación por medio de múltiples mecanismos moleculares y celulares. El mecanismo más directamente responsable de esta actividad procoagulante, sin embargo, parece ser la generación de citocinas proinflamatorias, especialmente IL-6, IL-1 β y el factor de necrosis tumoral (FNT). Al mismo tiempo, muchos componentes del sistema de coagulación, tales como la trombina, el factor Xa y el complejo factor tisular-factor VIIa, sumados a la disminución de los anticoagulantes endógenos (antitrombina y PCA), actúan como amplificadores de la respuesta inflamatoria sistémica en la sepsis. La figura 1 esquematiza esta relación.

Antecedentes históricos de la heparina como tratamiento para la sepsis

La primera referencia acerca del uso de la heparina en pacientes con sepsis proviene de un reporte publicado por Martínez y colaboradores hace casi 40 años (23). Los investigadores describieron su experiencia con tratamientos diferentes (metaraminol, fenoxibenzamina y heparina) en mujeres con aborto séptico. El interés principal en esa época

se centraba en la CID. Las infecciones, particularmente la sepsis bacteriana y el choque séptico, se reconocían como los principales factores en la patogénesis de la CID, y la terapia con heparina se consideró una opción lógica, dado que los anticoagulantes "han mostrado eficacia en la CID asociada con otras enfermedades en modelos humanos y animales" (24).

Algunas series e informes de casos sugirieron un beneficio aparente con el uso de heparina, particularmente en pacientes con infección obstétrica (23-25) y en niños con sepsis meningocócica (26-28). Sin embargo, sólo en 1975, Corrigan y Kiernat hicieron el primer análisis formal en un modelo experimental con conejos infectados con *Pasteurella multocida* (29). Los autores inocularon los animales con bacterias vivas por vía intraperitoneal, y evaluaron la supervivencia y los parámetros de coagulación de acuerdo con el uso o no de heparina. Aunque la CID y el consumo de fibrinógeno fueron bloqueados, la tasa de supervivencia no se vio afectada por la heparina (100% 24 horas después de la inoculación en ambos grupos).

En 1983 en Noruega, Haneberg y asociados dirigieron el primer ensayo clínico controlado en humanos (26 niños con sepsis meningocócica grave) (30). Once pacientes recibieron heparina intravenosa "lo más pronto posible luego de la admisión al hospital" continuamente durante dos días, y 15 no la recibieron. Hubo dos muertes en cada grupo y el curso clínico general no mostró diferencias significativas. El estudio no incluyó datos acerca de los antecedentes, el tiempo anterior a la admisión, las morbilidades asociadas, las intervenciones asociadas u otras posibles diferencias importantes entre los grupos.

En 1986, Onda y colaboradores evaluaron los efectos de dosis bajas de heparina en el sistema reticuloendotelial usando un modelo experimental de choque endotóxico en ratas (31). En los animales no tratados se observó degeneración y necrosis de las células de Kupfer y las células sinusoidales endoteliales cuatro horas después de la administración de endotoxina. En las ratas tratadas con heparina, el sistema reticuloendotelial y la fagocitosis no presentaron alteración entre 8 y 12 horas después del reto con endotoxina.

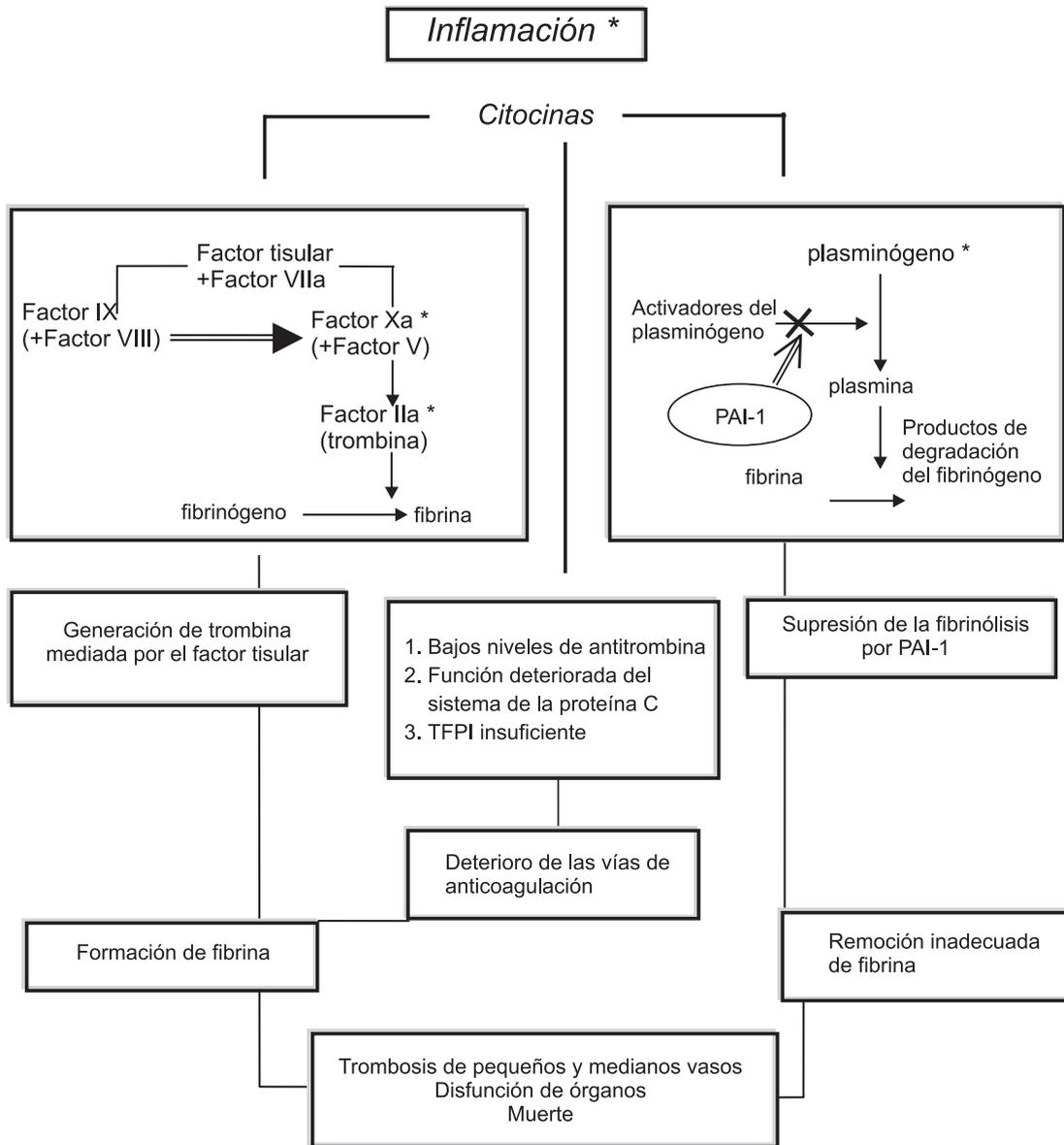


Figura 1. Coagulación e inflamación en la sepsis
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tisular de tipo 1;
 AT: antitrombina;TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular
 * Moléculas inductoras o amplificadoras de la inflamación

Pasadas 24 horas, la tasa de mortalidad del grupo tratado con heparina fue de 10% habiendo usado 7,6 mg/kg de endotoxina, y de 50% en el grupo control. Cuando la endotoxina se suministró en dosis de 30 mg/kg, la mortalidad en las ratas tratadas con heparina fue 10% mayor que la de los controles, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En 1990, Griffin y colaboradores evaluaron los efectos de la heparina sobre el choque séptico por Gram negativos usando cerdos con peritonitis fecal por *Escherichia coli* (32). Los animales tratados con heparina (infusión continua de 25 unidades/kg por hora) tuvieron una supervivencia de 18,8 horas vs. 11,9 horas en los controles ($p=0,06$). De manera independiente y en el mismo año, Tanaka y asociados demostraron un efecto protector de la heparina no fraccionada contra la trombocitopenia y la leucocitopenia, así como un efecto protector contra la elevación de la bilirrubina y la creatinina plasmáticas en conejos con sepsis, aunque los efectos en la mortalidad no se evaluaron (33).

Aunque todos los anteriores hallazgos sugerían para la heparina otros efectos, además de su propiedad anticoagulante, los estudios más significativos en modelos animales sobre estos aspectos aparecieron ya entrada la década de los 90.

Modelos animales recientes para el uso de heparina en la sepsis

En 1993, usando un modelo ovino de sepsis hiperdinámica, Meyer y asociados lanzaron la hipótesis de que la heparina podía incrementar el gasto cardíaco y la oxigenación (34). Catorce ovejas recibieron infusión continua de la endotoxina de *E. coli* (10 ng/kg por minuto) durante 24 horas. Siete animales recibieron una dosis de 5.000 unidades de heparina no fraccionada cada 4 horas inmediatamente después de comenzar la infusión de endotoxina, y los otros siete animales sirvieron como controles. Los animales que recibieron heparina mostraron una respuesta cardiovascular de tres fases, ausente en los controles, caracterizada por incremento del índice cardíaco y disminución de la resistencia vascular periférica en las primeras 2 horas, seguidas por

un regreso a los valores iniciales, aproximadamente, a las 4 horas. En la última fase (8 a 24 horas), el índice cardíaco aumentó y la resistencia vascular periférica disminuyó significativamente, y se presentó una notable mejoría en las variables de la oxigenación (presión arterial de oxígeno y saturación venosa de oxígeno).

Los mecanismos subyacentes para esta modulación cardiovascular no se exploraron en detalle, pero los autores sugieren que la heparina puede incrementar la liberación de superóxido dismutasa y actuar como un "barredor" de radicales libres, lo que aumenta los efectos del óxido nítrico y contribuye a disminuir la resistencia vascular sistémica e incrementar el gasto cardíaco (34). Igualmente, la heparina puede actuar como una sustancia que se une a la superficie celular y a la superóxido dismutasa, protegiendo así las células normales y la matriz intersticial. De este modo, la heparina puede atenuar el daño tisular producido por los radicales libres de oxígeno, y constituir una primera línea de defensa en la preservación de la función de los órganos (35,36).

Schiffer y colaboradores usaron un modelo animal de CID inducida por endotoxemia para comparar la hirudina, un inhibidor de la trombina específico y extremadamente potente, con la heparina (37). Veintidós ovejas adultas fueron distribuidas de forma aleatoria en tres grupos de tratamiento: 1) infusión continua de solución salina; 2) infusión continua de heparina no fraccionada, y 3) infusión continua de hirudina recombinante. Después de un periodo de 6 horas de evaluación inicial, la endotoxina de *E. coli* disuelta en solución salina estéril normal se suministró en infusión continua de 10 ng/kg por minuto. La infusión de endotoxina fue letal para todas las ovejas del grupo control y el de la hirudina, mientras que cuatro de las siete ovejas que recibieron la infusión continua de heparina sobrevivieron al final del estudio. En el grupo control, los animales murieron entre 6 y 44 horas después de iniciada la administración de la endotoxina, y en el grupo de la hirudina, las muertes ocurrieron entre 8 y 30 horas después. Las tres muertes en el grupo de la heparina ocurrieron entre las 48 y 56 horas, y la diferencia en la tasa de supervivencia comparada con los

otros dos tratamientos fue estadísticamente significativa.

El tratamiento con heparina previno completamente la disminución en la PaO_2 y la reducción del pH arterial observadas en los otros grupos del estudio. Inmediatamente después de la infusión de endotoxina, los animales de los grupos de control y de hirudina mostraron un aumento marcado en la producción de complejos de trombina-antitrombina, efecto que fue bloqueado en el grupo de la heparina. En contraste, la heparina y la hirudina previnieron la disminución temprana del fibrinógeno en plasma observada en el grupo de control, y el consumo de antitrombina fue significativamente más bajo en las ovejas tratadas con hirudina que en las tratadas con heparina. También se observaron diferencias a favor del grupo de heparina en la evolución de las pruebas de función renal y hepática, y también en la concentración de prostanoideos (tromboxano B_2 y 6-ceto-prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$). El hallazgo más notable en este estudio fue la incapacidad de la hirudina para proteger los animales del desarrollo de CID y prevenir la falla multiorgánica y la muerte como sí lo hace la heparina (37). Los autores ofrecieron varias explicaciones posibles a estos resultados. El patrón de producción de los complejos de trombina-antitrombina indica que la hirudina fue menos eficiente que la heparina para prevenir la acción de la trombina. Dado que la hirudina actúa directamente sobre la trombina libre, es posible que la cantidad de trombina neutralizada por la hirudina no fuera suficiente para "compensar" su producción a través del factor Xa y, eventualmente, otros cofactores como el V y el VIII. Todas estas enzimas, especialmente el factor Xa, son inhibidas por la heparina por medio de la activación de la antitrombina. Además, el complejo antitrombina-heparina reduce la generación del inhibidor del factor activador de plaminógeno tipo 1 (PAI-1) inducido por la endotoxina, favoreciendo así un efecto profibrinolítico que no se observó con la hirudina.

Aunque la acción principal de la heparina resulta de la desactivación de las proteasas por antitrombina, algunas de sus acciones inhibitorias son independientes de la coagulación y están asociadas con un espectro amplio de inhibición

enzimática no específica. Por ejemplo, la heparina inhibe el sistema del complemento por activación de la proteólisis de algunos de los componentes de la vía alternativa (15), y se ha reportado una inhibición directa inducida por heparina en la expresión de las moléculas de adhesión sobre la microvasculatura (38). Igualmente, la heparina puede suprimir el incremento de la permeabilidad vascular inducido por la histamina, la bradicinina y la prostaglandina E1, así como las acciones vasoconstrictoras del tromboxano A2 y de la endotelina 1 (39). Finalmente, la heparina y las moléculas relacionadas pueden neutralizar, por un incremento en las proteínas ligadoras, las propiedades inflamatorias del FNT (40).

En resumen, los modelos animales de sepsis confirman que la coagulación es un factor en la respuesta inflamatoria y, que algunos anticoagulantes pueden limitar la disfunción orgánica inducida por la coagulación. Estos estudios también sugieren que los beneficios de la anticoagulación con heparina están relacionados no sólo con sus efectos sobre la cascada de la coagulación, sino también con múltiples propiedades antiproteolíticas y antiinflamatorias.

Estudios en humanos

En 1999, Pernerstorfer y colaboradores usaron un modelo humano para dilucidar si la heparina no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular en dosis clínicas impiden la generación de trombina durante la endotoxemia (41). En un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, se asignaron 30 voluntarios sanos a tres grupos iguales. Todos recibieron una infusión rápida de lipopolisacárido (LPS) de 2 ng/kg. Diez minutos después, los sujetos del grupo de la heparina no fraccionada recibieron 80 UI/kg seguidos por una infusión continua de 18 UI/kg por hora durante 6 horas. Los individuos del grupo de la heparina de bajo peso molecular recibieron dalteparina 40 UI/kg seguidos por infusión continua de 15 UI/kg/hora durante 6 horas. La activación de la coagulación como consecuencia de la infusión de LPS aumentó 10 veces los niveles de fragmentos de protrombina F_{1-2} y 6 veces los valores de fibrina soluble polimerizada

en el grupo de placebo. Los niveles de dímero-D también aumentaron 5 veces con respecto al valor inicial en ese mismo grupo. En contraste, la infusión de heparina no fraccionada abolió completamente la generación de F_{1-2} y de dímero-D, mientras que en el grupo de heparina de bajo peso molecular se incrementaron esos niveles aproximadamente dos veces. Los cambios en la fibrina soluble polimerizada mostraron una tendencia similar a la anterior, con una elevación de 25 y 50% en los grupos de heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular, respectivamente.

En concordancia con el papel primario del factor tisular sobre la activación de la coagulación en la sepsis, los monocitos positivos para el factor tisular se duplicaron después de la infusión con LPS en el grupo de placebo. Así, por primera vez se reportó en la literatura la capacidad de la heparina no fraccionada de bloquear completamente el aumento de monocitos positivos para el factor tisular inducidos por LPS, efecto éste mucho menos acentuado en el grupo de heparina de bajo peso molecular.

Con el mismo diseño y población de estudio descrito por Pernerstorfer, Derhaschnig y colaboradores reportaron sus hallazgos sobre la respuesta inflamatoria temprana (42). El recuento de neutrófilos y plaquetas disminuyó en un máximo de 15% entre los 70 y 112 minutos después de la infusión de LPS, cambios que no fueron modificados por ningún tratamiento (heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular). En contraste, la linfocitopenia inducida por LPS fue significativamente menos pronunciada en el grupo de heparina no fraccionada. En concordancia con el hallazgo anterior, la expresión de L-selectina, una molécula de adhesión con un papel esencial en la circulación de linfocitos, disminuyó en 32% en el grupo del placebo, pero sólo 5% y 24% en el grupo de heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular, respectivamente. Los niveles plasmáticos de los marcadores de la activación endotelial (selectina E), los marcadores de la activación plaquetaria (selectina P) y los marcadores de la activación leucocitaria (CD11b) incrementaron de 50% a 600% en todos los grupos 6 horas después de la

infusión con LPS. Los niveles del $FNT-\alpha$ incrementaron más de 350 veces en el grupo de la heparina de bajo peso molecular y el del placebo, pero sólo 150 veces en el grupo de la heparina no fraccionada ($p=0,07$). Los niveles de proteína C reactiva (PCR) fueron de 4,5mg/dl en el grupo de placebo (rango de 2,8 a 6,1), de 3,9 mg/dl en el grupo de heparina de bajo peso molecular (rango de 1,8 a 4,0) y de 3,0 mg/dl en el grupo de la heparina no fraccionada (rango 1,8 a 4,0), pero al parecer, las diferencias no fueron estadística-mente significativas (los autores no describen los métodos ni los resultados de una prueba estadística).

En 1999, Boldt y colaboradores dirigieron una investigación para evaluar si la administración continua de heparina influenciaba los niveles plasmáticos de las moléculas de adhesión en pacientes en cuidado intensivo (43). El estudio incluyó 28 pacientes con trauma y 28 pacientes que habían desarrollado sepsis secundaria a cirugía abdominal mayor. La heparina no fraccionada se suministró por vía intravenosa (600 unidades/hora) a 14 pacientes en cada grupo, aproximadamente 24 horas después de la admisión a UCI, y los grupos de control recibieron solución salina. Las siguientes moléculas de adhesión fueron medidas diariamente: molécula soluble de adhesión leucocítica al endotelio -1 (ELAM-1), molécula de adhesión a células vasculares-1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular-1(ICAM-1) y proteína de membrana granular soluble-140 (GMP-140). Los niveles plasmáticos de ELAM-1 aumentaron significativamente en el grupo de sepsis tratados y no tratados con heparina no fraccionada, y permanecieron elevados hasta el final del estudio. El incremento de la ELAMs-1 fue menos pronunciado en los grupos con trauma y regresó a los niveles iniciales en el periodo final de la investigación. Los valores de ICAM-1 se elevaron significativamente en todos los grupos de trauma y sepsis, pero sin diferencias significativas entre ellos, y los niveles plasmáticos de VCAM-1 fueron más altos en el grupo con sepsis que en el de trauma. Hubo un incremento significativo de GMP-140 en el grupo con trauma (control) comparado con el grupo de trauma tratado con heparina.

No se investigó la presencia de disfunción orgánica o choque séptico durante el periodo de estudio, y con la excepción del conteo de plaquetas y el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ningún otro parámetro hematológico, bioquímico o inflamatorio se evaluó. Los autores reconocen que, aunque las moléculas de adhesión circulantes pueden servir como marcadores del grado de disfunción endotelial, también pueden activarse bajo condiciones fisiológicas. Así mismo, es posible que los niveles plasmáticos no reflejen exactamente la concentración o activación local de esas moléculas y, por lo tanto, pueden ser insuficientes para mostrar la lesión o la mejoría del microambiente endotelial (43).

En síntesis, los modelos experimentales de endotoxemia en humanos han demostrado la amplia variedad de formas en que la heparina puede bloquear la actividad procoagulante que caracteriza la sepsis. Sin embargo, la expresión de una inhibición similar en los mecanismos inflamatorios no ha sido tan claramente ilustrada en modelos humanos como lo ha sido en modelos animales. De otro lado, en el escenario clínico real de la sepsis, ni los efectos anticoagulantes ni los antiinflamatorios, como tampoco las propiedades catalíticas de la heparina han sido estudiados apropiadamente.

Conclusiones

La sepsis sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y, a pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y de algunos aspectos de su tratamiento, no se ha logrado una disminución significativa de la mortalidad. Dentro del espectro de la sepsis, las anormalidades de la coagulación varían en un rango amplio que va desde la trombocitopenia aislada y otros cambios subclínicos hasta la CID; estas anormalidades están ligadas estrechamente a la disfunción de órganos y a la muerte. En este escenario, un tratamiento ideal debería poder contrarrestar de manera simultánea las cascadas de la inflamación y la coagulación, y estar "disponible" en todas las fases o etapas del fenómeno de la sepsis. Además, esta terapia debería ser económica, de uso generalizado y estar relativamente libre de efectos adversos.

La heparina no fraccionada, un producto de más de 50 años de uso clínico, puede llenar todas las expectativas de la terapia complementaria ideal para la sepsis. Numerosos estudios en modelos animales y humanos de infección sustentan sus potenciales efectos sobre la inflamación y la disfunción de órganos, además de su conocido efecto antitrombina. Por todo lo anterior, es urgente evaluar rigurosamente su utilización en la práctica clínica. Sobre esta base teórica, dos grupos de investigación de la Universidad de Antioquia adelantamos un ensayo clínico controlado para evaluar los efectos de la heparina no fraccionada en bajas dosis e infusión continua (500 unidades por hora) sobre la disfunción de órganos y la mortalidad de pacientes hospitalizados con signos clínicos sugestivos de sepsis. Los resultados de este trabajo ofrecerán un extraordinario aporte a la comprensión y el manejo de una entidad de impacto mundial.

Agradecimientos

A Susana Cristina Osorno por su asistencia técnica y bibliográfica.

Conflicto de Intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses en la elaboración de este manuscrito.

Financiación

Este trabajo fue financiado parcialmente por el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología "Francisco José de Caldas", Colciencias, proyecto N° 1115-04-16347.

Referencias

1. **Slade E, Tamber PS, Vincent JL.** The surviving sepsis campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* 2003;7:1-2.
2. **Moss M, Martin GS.** A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:527-9.
3. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
4. **Gerlach H, Keh D.** Recent progress in sepsis epidemiology, have we learned enough? *Crit Care* 2003;7:333-4.
5. **Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut J-F, Lopez-Rodriguez A et al.** Efficacy

- and safety of recombinant human activated Protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
6. **Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al.** Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
 7. **Linde-Zwirble WT, Angus DC.** Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004;8:222-6.
 8. **Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A et al.** The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med* 2003;29:1368-71.
 9. **Ten Cate H.** Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:S9-S11.
 10. **Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakythinios S.** Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-57.
 11. **Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I et al.** Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
 12. **Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, López Rodríguez A et al.** Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-47.
 13. **Burchardi H, Schneider H.** Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2004;22:793-813.
 14. **Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R et al.** Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(Suppl 1):64S-94S.
 15. **Opal S, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S.** Antithrombin, heparin, and heparin sulfate. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl 5):S325-S31.
 16. **Angus DC, Crowther MA.** Unraveling severe sepsis. Why did OPTIMIST fail and what's next? *JAMA* 2003;290:256-8.
 17. **Levi M, Ten Cate H.** Current concepts. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
 18. **Opal S, Esmon CT.** Bench-to-bedside review: Functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Critical Care* 2003;7:23-38.
 19. **Handin R.** Bleeding and thrombosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001.
 20. **Amaral A, Opal SM, Vincent JL.** Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:1032-40.
 21. **Levi M, De Jonge E, Van Der Poll T, Ten Cate H.** Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl. 9):S20-S4.
 22. **Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I.** Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:271-5.
 23. **Martinez JT, Fernandez G, Vazquez-Leon H.** Clinical evaluation of new therapeutic concepts in septic shock. *Obstet Gynecol* 1966;27:296-301.
 24. **Clarkson AR, Sage RE, Lawrence JR.** Consumption coagulopathy and acute renal failure due to gram-negative septicemia after abortion. Complete recovery with heparin therapy. *Ann Intern Med* 1969;70:1191-9.
 25. **Rubenberg ML, Baker LR, McBride JA, Sevitt LH, Brain MC.** Intravascular coagulation in a case of *Clostridium perfringens* septicaemia: treatment by exchange transfusion and heparin. *Br Med J* 1967;4:271-4.
 26. **Masera G, Carnelli V.** Therapy with heparin in meningococcal sepsis. *Minerva Pediatr* 1969;21:394-401.
 27. **Corrigan JJ Jr, Jordan CM.** Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1970;283:778-82.
 28. **Manios SG, Kanakoudi F, Maniati E.** Fulminant meningococemia. Heparin therapy and survival rate. *Scand J Infect Dis* 1971;3:127-33.
 29. **Corrigan JJ Jr, Kiernat JF.** Effect of heparin in experimental gram-negative septicemia. *J Infect Dis* 1975;131:138-43.
 30. **Haneberg B, Gutteberg TJ, Moe PJ, Osterud B, Bjorvatn B, Lehmann EH.** Heparin for infants and children with meningococcal septicemia. *NIPH Ann* 1983;6:43-47.
 31. **Onda M, Toba M, Andoh T, Shiota A.** Ultrastructural studies of experimental endotoxin shock in the liver and spleen: therapeutic effects of low-dose heparin on reticuloendothelial disturbances. *Circ Shock* 1986;18:11-9.
 32. **Griffin MP, Gore DC, Zwischenberger JB, Lobe TE, Hall M, Traber DL et al.** Does heparin improve survival in experimental porcine gram-negative septic shock? *Circ Shock* 1990;31:343-9.
 33. **Tanaka T, Tsujinaka T, Kambayashi J, Higashiyama M, Yokota M, Sakon M et al.** The effect of heparin on multiple organ failure and disseminated intravascular

- coagulation in a sepsis model. *Thromb Res* 1990;60:321-30.
34. **Meyer J, Cox CS, Herndon DN, Nakazawa H, Lentz CW, Traber LD et al.** Heparin in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:84-9.
 35. **Sandstrom J, Nilsson P, Karlsson K, Marklund SL.** 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *J Biol Chem* 1994;269:19163-6.
 36. **Sandstrom J, Karlsson K, Edlund T, Marklund SL.** Heparin-affinity patterns and composition of extracellular superoxide dismutase in human plasma and tissues. *Biochem J* 1993;294:853-7.
 37. **Schiffer ER, Reber G, Moerloose P, Morel DR.** Evaluation of unfractionated heparin and recombinant hirudin on survival in a sustained ovine endotoxin shock model. *Crit Care Med* 2002;30:2689-99.
 38. **Lever R, Houtt JR, Page CP.** The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium *in vitro*. *Br J Pharmacol* 2000;129:533-40.
 39. **Tyrrell DJ, Horne AP, Holme KR, Preuss JM, Page CP.** Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999;46:151-208.
 40. **Cahalon L, Lider O, Schor H, Avron A, Gilat D, Hershkoviz R et al.** Heparin disaccharides inhibit tumor necrosis factor-alpha production by macrophages and arrest immune inflammation in rodents. *Int Immunol* 1997;9:1517-22.
 41. **Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J-B, Knechtelsdorfer M, Stohlawetz P, Graninger W.** Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Circulation* 1999;100:2485-90.
 42. **Derhaschnig U, Pernerstorfer T, Knechtelsdorfer M, Hollenstein U, Panzer S, Jilma B.** Evaluation of anti-inflammatory and antiadhesive effects of heparins in human endotoxemia. *Crit Care Med* 2003;31:1108-12.
 43. **Boldt J, Papsdorf M, Piper SK, Rothe A, Hempelmann G.** Continuous heparinization and circulating adhesion molecules in the critically ill. *Shock* 1999;11:13-8.