



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

Investigación Aplicada y Formulación de Proyectos

Alumno:

Guridi Alan Ezequiel

alanezequiel.guridi@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Aníbal Farias

adfarias@hotmail.com.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

En homenaje a la memoria de mi madre María Flavia Núñez.

El uso de Trombomodulina Humana recombinante en pacientes con CID en contexto de Sepsis

The use of recombinant Human Thrombomodulin in CID patients in the context of Sepsis

Resumen

Autores: 1 ° Guridi A 2 ° Farias A

Antecedentes: La coagulación intravascular diseminada (CID) es una entidad patológica siempre asociada a otra causa subyacente, en pacientes con sepsis siempre está la posibilidad que se desencadene este síndrome. La CID se caracteriza por trombosis microvascular generalizada simultánea y sangrado profuso de varios sitios, generando activación de factores de la coagulación que posteriormente se consumirán, llevando al paciente a un estado pro hemorrágico. La trombomodulina soluble humana recombinante (rhTM) se une a la trombina para inactivar la coagulación y el complejo trombina-rhTM activa la proteína C para producir la proteína C activada.

El objetivo de este estudio, fue realizar una revisión sistemática de la literatura con los artículos buscados en la base de datos "Pub Méd" acerca del uso de la Trombomodulina Humana recombinante en el tratamiento de los pacientes con CID asociado a Sepsis. Se analizaron un total de 8 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda en base a la pregunta de investigación. Los autores son de exclusivamente de procedencia japonesa.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en la biblioteca internacional "Pub Méd", con los términos mesh sugestivos en base a la pregunta de investigación formulada. El buscador arrojó 61 resultados según los términos Mesh utilizados en los criterios de búsqueda (entre estudios publicados desde el año 1994 y 2020). Se generó aplicación de filtros para hacer más acotada la búsqueda y la selección de artículos, se analizaron los resúmenes de los artículos seleccionados. Posteriormente se seleccionaron de acuerdo al título del artículo, el resumen y las conclusiones los artículos que sean pertinentes para responder a la pregunta de investigación formulada.

Resultados: se analizaron un total de 8 artículos de autores japoneses, en total 1851 pacientes intervenidos, 722 pacientes de los trabajos publicados se les aplicó rhTM, mientras que 1129 fueron pacientes grupo control. Se detallaron el nombre de artículo, tipo de trabajo realizado, se evaluó y comparó la baja de mortalidad a los 28 días con el uso de rhTM, en comparación con el grupo control, se agregó la conclusión final acerca del uso de rhTM en pacientes con CID y sepsis. Además, se extrajeron los datos de los pacientes que murieron usando de igual manera la rhTM como así también el Grupo control.

Conclusión: Si bien se documentaron efectos adversos como la hemorragia cerebral, en sistema digestivo y respiratorio. Las conclusiones de los autores fueron positivas en el uso de la rhTM salvo el trabajo del autor Hagiwara donde las conclusiones son negativas. No obstante, se debería investigar más sobre el uso de rhTM en esta población de pacientes y en otras áreas geográficas.

Palabras Clave: (coagulación intravascular diseminada; sepsis; trombomodulina humana; trombosis; hemorragia).

Abstract

Background: Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a pathological entity always associated with another underlying cause, in patients with sepsis there is always the possibility of triggering this syndrome. DIC is characterized by simultaneous generalized microvascular thrombosis and profuse bleeding from various sites, by activating coagulation factors that will subsequently be consumed, leading the patient to a pro-hemorrhagic state. Recombinant human soluble thrombomodulin (rhTM) is bound to thrombin to inactivate coagulation and the thrombin-rhTM complex activates protein C to produce activated protein C.

The objective of this study was to carry out a systematic review of the literature with the articles searched in the database "Pub Méd" on the use of recombinant Human Thrombomodulin in the treatment of patients with DIC associated with Sepsis. A total of 8 articles that met the search criteria were analyzed based on the research question. The authors are exclusively of Japanese origin.

Material and methods: A search was carried out in the international library "Pub Méd", with the terms mesh suggestive based on the research question posed. The search engine yielded 61 results according to the Mesh terms used in the search criteria (between studies published since 1994 and 2020). Filtering was generated to make the search and selection of articles tighter; the summaries of the selected articles were analyzed. Subsequently, articles relevant to the answer to the investigation question were selected in accordance with the title of the article, summary and conclusions.

Results: a total of 8 articles by Japanese authors were analyzed, a total of 1,851 patients involved, 722 patients from the published papers were applied rhTM, while 1,129 patients control group detailed the name of article, type of work performed, evaluated and compared the mortality drop at 28 days with the use of rhTM, compared to the control group, the final conclusion about the use of rhTM in patients with CID and sepsis was added. In addition, data were extracted from patients who died using rhTM as well as the control group.

Conclusion: Although adverse effects such as cerebral hemorrhage, in the digestive and respiratory systems were documented. The authors' conclusions were positive in the use of rhTM except for the work of author Hagiwara where the conclusions are negative. However, more research should be done on the use of rhTM in this patient population and in other geographical areas.

Keywords: (disseminated intravascular coagulation; sepsis; human thrombomodulin; thrombosis; hemorrhagic).

Abreviaturas: rhTM (Trombomodulina humana recombinante); CID (coagulación intravascular diseminada); SOFA (Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica); JAAM (Asociación Japonesa de Medicina Aguda) ;Sirs (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) ; TM (Trombomodulina); APC (proteína C activada)

INTRODUCCIÓN

La sepsis grave sigue siendo una causa importante de muerte en la unidad de cuidados intensivos (UCI).²

Ya que en mucho de los casos esta entidad termina conllevando consigo la coagulación intravascular diseminada (CID).² La coagulación intravascular diseminada (CID) es un tipo de trastorno de la coagulación que produce oclusión trombótica en micro vasos por la activación generalizada y excesiva de la coagulación dentro de los vasos sanguíneos, dando como resultado la oclusión trombótica.^{1;4;5} La CID es una complicación frecuente de la sepsis grave y se asocia con una mayor tasa de mortalidad en estos pacientes .^{2;3}

CID es una complicación de muchas enfermedades que incluyen sepsis, cáncer y traumatismos. Varios factores contribuyen al desarrollo de la CID incluidas las aberraciones en el endotelio y los niveles alterados de diversos factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos endógenos. La generación excesiva de trombina o la imposibilidad de detener la producción local de trombina es característica de este síndrome y puede conducir a una degradación de la fibrina alterada que conduce a un depósito de fibrina intravascular la producción de micro trombos produce hipoperfusión hística y por ende falla multiorgánica en el paciente.^{3;5}

La trombomodulina (TM) es una proteína transmembrana en la superficie de las células endoteliales que desempeña un papel importante en la regulación de la coagulación intravascular.⁴ La TM actúa como un regulador negativo del sistema del complemento, que se activa en la sepsis grave y que contribuye a la insuficiencia orgánica múltiple y la muerte. La trombomodulina soluble humana recombinante (rhTM) se une a la trombina para inactivar la coagulación, y el complejo trombina-rhTM activa la proteína C para producir proteína C activada (APC) que en presencia de proteína S, inactiva los factores VIIIa y Va, inhibiendo así aún más formación de trombina. Además, el dominio similar a lectina N-terminal de rhTM es una estructura única que muestra actividad antiinflamatoria, disminuye los niveles de proteína HMGB1 ("High mobility group box 1") y lipopolisacárido en el plasma en la Endo toxemia experimental. Por lo tanto, rhTM podría ser apropiado para el tratamiento de pacientes sépticos con TM endotelial reducida.^{4;5}

La trombomodulina juega un papel central en la patogenia de la sepsis. Ya que, esta es esencial para la activación de la proteína C a la proteína C activada, como tal, la trombomodulina juega un papel clave en las propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias del sistema de proteína C. Además, la trombomodulina se une a la trombina, lo que evita

que ejerza efectos protrombóticos y proinflamatorios.⁵

La trombomodulina soluble humana recombinante (rhTM) se ha aplicado en muchas enfermedades, como aneurisma aórtico, enfermedad hematológica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y CID. Un número cada vez mayor de estudios se centra en la rhTM en pacientes con CID inducida por infección. Por un lado, la trombomodulina desempeñó un papel como factor anticoagulante al promover la activación de la proteína C mediada por trombina, por otro lado, participó como anti inflamatorio a través del secuestro y degradación de la HMGB1 ("High mobility group box 1") siendo este un importante mediador inflamatorio. Estos mecanismos demostraron que la rhTM podría ser un objetivo de tratamiento potencialmente eficaz para los pacientes con infección complicada por CID.¹

El propósito de esta investigación es mediante la lectura de trabajos publicados y revisados evaluar el uso de la Trombomodulina humana en pacientes con CID en contexto de Sepsis. En los trabajos publicados se evaluaron pacientes con CID por sepsis y se hizo comparación con grupos control. Se seleccionaron los pacientes basados en el Score SOFA de disfunción multiorgánica y los criterios de CID según la JAAM (Asociación Japonesa de medicina aguda).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Revisión sistemática de la literatura en la Biblioteca Internacional "PubMed"
En base a la pregunta de investigación: **¿Es eficaz el uso de Trombomodulina humana recombinante en el paciente con CID en el contexto de sepsis?**

Se recurrió a la biblioteca internacional Pub Med y se introdujeron los siguientes términos Mesh:

"Intravascular coagulation Disseminated" and "sepsis" and "Thrombomodulin".

El buscador arrojó los siguientes números de resultados:

61 resultados según los términos Mesh utilizados en los criterios de búsqueda (entre estudios publicados desde el año 1994 hasta 2020)

- Se aplicaron los siguientes filtros para acortar la selección de artículos disponibles.

Se aplicaron los siguientes filtros:

- Ensayos clínicos
- Estudios observacionales
- Estudios randomizados controlados
- Revisiones sistemáticas
- Estudios publicados en idioma ingles
- Estudios realizados en Humanos
- Estudios comparativos

Teniendo en cuenta que no se aplicaron limites de edad en los pacientes estudiados ni tampoco se acorto la brecha de año en estudios publicados, la

aplicación de los filtros arrojó los siguientes resultados entre 1999 y 2020. Fueron decantados 15 resultados que posteriormente se seleccionaron de acuerdo al título del artículo y el resumen. A continuación, se seleccionaron de acuerdo al título del artículo, el resumen, los artículos que sean pertinentes para responder a la pregunta de investigación formulada y poder generar una revisión del tema.

Criterios de inclusión: Artículos de investigación hecho en pacientes, no se registrarán límites de edad, artículos que tengan en contexto la CID vinculado a la sepsis, se incluyeron además artículos con pacientes en asistencia respiratoria mecánica, CID y sepsis

Criterios de exclusión: Se excluyeron artículos que tengan como estudios experimentales en animales, reportes de casos de un solo paciente, ensayos de laboratorio in vitro. Artículos que tengan la CID vinculada a otra entidad desencadenante que no sea sepsis, como trauma, problemas obstétricos, neoplasias. Cualquier otro tipo de estudio que no sean estudios primarios.

Cabe destacar que la mayoría de la bibliografía investigada sobre el uso de este fármaco es de procedencia japonesa. Del total de los 15 artículos se descartaron 7 quedando un total de 8 artículos el cual se leyeron por completo.

Se analizaron un total de N=8 artículos que fueron leídos en su totalidad se encontraron
N= 2 estudios multicéntricos
N=2 estudios observacionales
N= 2 estudios control
N=1 ensayo controlador aleatorizado de un solo centro
N=1 estudio retrospectivo
(En todos los trabajos publicados hay un total de 1851 pacientes intervenidos de los cuales 722 fueron sometidos al tratamiento con rhTM y 1129 pacientes fueron el grupo control)

Figura 2 Numero de artículos seleccionados

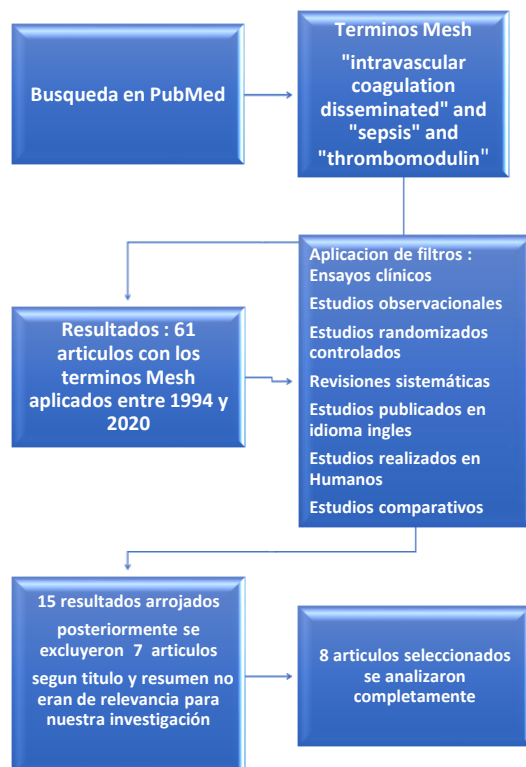


Figura 1 Diagrama de flujo de búsqueda

RESULTADOS

Autor/a ño	Título	Tipo de estudio	Objetivo	Pacientes	Con rhTM	Grupo control	Variables	conclusiones
Yamakawa a 2011	“Efectos del tratamiento de la trombomodulina soluble humana recombinante en pacientes con sepsis grave”.	Estudio de control histórico	El propósito de este fue examinar la eficacia de rhTM para el tratamiento de pacientes con CID inducida por sepsis en términos de mortalidad y efectos fisiológico	65 pacientes	20 fueron intervenidos con 0.06 mg/kg/día de trombo modulina humana recombinante (rhTM) durante 6 días. El grupo control fue de	45 pacientes tratados con heparina como anticoagulante	Recuento de plaquetas, niveles de proteína C reactiva (PCR) y productos de degradación del fibrinógeno (FDP) en días secuenciales, se observó como efecto adverso el sangrado.	La administración de rhTM puede mejorar la disfunción orgánica en pacientes con CID inducida por sepsis. Se concluyó que se necesitan más investigaciones clínicas para evaluar el efecto de rhTM en la fisiopatología de la CID inducida por sepsis
Norihisa Yasuda (2016)	Eficacia y seguridad de la terapia combinada de antitrombina y trombomodulina humana recombinante en pacientes con sepsis grave y coagulación intravascular diseminada	estudio observacional	Objetivo investigar la eficacia y seguridad de la terapia combinada AT + rhTM.	El total de pacientes intervenidos fue de 129 pacientes con sepsis grave y CID participaron	78 paciente s fueron tratados con ATrhTM (grupo AT + rhTM	51 solamente fueron tratados con AT.	Las variables utilizadas en este trabajo fueron en el día 0 y el día 7: recuentos de plaquetas, tiempo de protrombina - índice internacional normalizado (PT-INR), niveles de dímero D	Concluyeron: que la terapia combinada con AT y rhTM puede ser más eficaz para mejorar el recuento de plaquetas y los niveles de dímero D, así como para reducir la mortalidad, en pacientes con CID asociada a sepsis grave.
Akiyoshi Hagiwara 2016	Trombomodulina aumenta la supervivencia entre los pacientes con enfermedad intravascular diseminada”	Ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta de un solo centro.	Determinar si el tratamiento con trombomodulina humana recombinante (rhTM) aumenta la supervivencia entre pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) grave inducida por sepsis	En los 92 pacientes con CID grave inducida por sepsis Recolectados los días 0 (ingreso), 1, 2, 3, 5, 7 y 10, el resultado primario fue la supervivencia a los 28 y 90 días.	47 paciente s recibieron (rhTM),	grupo control (n = 45) no recibió ningún anticoagulante, excepto en casos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.	Los criterios de valoración secundarios comprendieron cambios en las puntuaciones CID, recuentos de plaquetas, dímero-D, niveles de proteína reactiva de antitrombina III y C, y puntuaciones de la Evaluación de Falla Secuencial de Órganos (SOFA).El estudio no especifica la dosis que recibieron de rhTM.	Los niveles de dímeros fueron significativamente más bajos en el grupo rhTM que en el grupo de control, los días 3 y 5. Las tasas de supervivencia a 28 días fueron del 84% y 83% en los grupos de control y rhTM, respectivamente. El ensayo controlado aleatorizado de un solo centro encontró que el tratamiento con rhTM, no aumentó la tasa de supervivencia a 72 horas, 28 o 90 días entre los pacientes con CID grave inducida por sepsis.
Yoshihito Ogawa , 2012	La trombomodulina soluble humana recombinante mejora la mortalidad y disfunción respiratoria en pacientes con sepsis grave.	Estudio de control histórico en un solo centro, se incluyeron en este estudio pacientes con CID inducida por sepsis que requirieron manejo de ventilador en la UCI del “Centro Médico	2006 hasta enero de 2011. Tuvieron como propósito de estudio examinar la eficacia de la trombomodulina soluble humana recombinante (rhTM), para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) inducida por sepsis en términos de mortalidad y	86 pacientes consecutivos con CID inducida por sepsis requirieron tratamiento con asistencia respiratoria mecánica (ARM),	41 paciente s recibieron rhTM (0.06 mg / kg / d) durante 6 días (grupo rhTM). Los paciente s fueron seguidos durante 90 días después del	45 pacientes iniciales fueron tratados sin rhTM. ⁹ Se documentó la mortalidad a los 28 días, 60 días y 90 días por todas las causas y variables fisiológicas, la puntuación	componentes: respiratorio ,cardiovascular ,hepático, renal y de coagulación. ⁹ La característica inicial de la gravedad de la enfermedad fue significativamente más alta en el grupo de rhTM que en el grupo de control, sin embargo, la tasa de mortalidad a los 90 días en el grupo de rhTM fue significativamente más baja que en el grupo de control.	concluyen que La rhTM puede tener un efecto beneficioso significativo sobre la mortalidad y la disfunción respiratoria

		General de Osaka”,	disfunción respiratoria.		ingreso al estudio, en tanto el grupo control 45 pacientes iniciales fueron tratados sin rhTM. ⁹ Se documentó la mortalidad a los 28 días, 60 días y 90 días por todas las causas y variables fisiológicas, la puntuación SOFA y la puntuación de la lesión pulmonar se registraron	SOFA y la puntuación de la lesión pulmonar se registraron cada día los días 0 a 7 después de la entrada al estudio. La puntuación SOFA se evaluó para los siguientes		
Takahiro Kato en 2018	Trombomodulina soluble recombinante humana mejora la mortalidad en pacientes con sepsis, especialmente para la coagulopatía grave.	estudio retrospectivo	Evaluar la eficacia de rhTM en pacientes con coagulopatía leve en comparación con aquellos que tenían coagulopatía grave.	Los 69 pacientes fueron diagnosticados con sepsis, cumplieron con los criterios de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda para CID	69 pacientes fueron tratados con rhTM 0,06 mg / kg / día, la rhTM se administró durante 30 días	No hubo grupo control	Variables utilizadas en este estudio presencia de CID según lo definido por los criterios de CID abiertos de ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis). Ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal, uso de vasopresores, presencia de cáncer, índice de tiempo de protrombina (PT), actividad de antitrombina III (AT III), nivel de dímero D, recuento de plaquetas, nivel de fibrinógeno y nivel de lactato. La puntuación SOFA se registró los días 1, 3, 5, 7 y 28 después de la administración de rhTM. Evaluaron aproximadamente la mortalidad a los 90 días y la puntuación SOFA en los días 1, 3, 5, 7 y 28. Los autores concluyeron que la	concluyeron que la administración de rhTM puede reducir la mortalidad al mejorar la disfunción orgánica, especialmente en pacientes sépticos

							administración de rhTM puede reducir la mortalidad al mejorar la disfunción orgánica, especialmente en pacientes sépticos	
Takeshi Ogura: 2019 .	Experiencia clínica multicéntrica con trombomodulina soluble recombinante para la coagulación intravascular diseminada asociada con colecistitis aguda grave”.	Estudio multicéntrico	Determinar el impacto clínico de la rhTM en la CID inducida por sepsis causada por colecistitis aguda. Estudio	Estudio 68 pacientes consecutivos y se desarrolló entre julio de 2014 y diciembre de 2017 Trataron la CID usando Recomodulin® Inyección (rhTM) a dosis de 130 o 380 U / kg / día	68 pacientes	25 pacientes como grupo control		La rhTM puede mejorar la tasa de resolución de la CID inducida por sepsis debido a una CA grave. Los estudios futuros deberían incluir más pacientes para validar descubrimientos. ⁵
Jumpei Yoshimura 2015	Perfil de beneficios de la trombomodulina soluble humana recombinante en la coagulación intravascular diseminada inducida por sepsis	Un análisis de puntuación de propensión multicéntrico	El objetivo fue evaluar si los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad, determinada a la evaluación (SOFA), se beneficiarían del tratamiento con la administración de rhTM. Analizaron subgrupos de un estudio de cohorte retrospectivo en tres hospitales de referencia en Japón entre 2006 y junio de 2011, tuvieron como criterios de inclusión, infección conocida o	162 pacientes con CID inducida por sepsis	68 de estos pacientes recibieron rhTM por vía intravenosa a una dosis de 0,06 mg / kg / día y la infusión continuó durante 6 días	Los 94 pacientes restantes no recibieron.	infección conocida o sospechada sobre la base de los datos clínicos en el momento del ingreso al estudio, dos o más signos de inflamación sistémica con la presencia de disfunción orgánica inducida por sepsis, disfunción hematológica (recuento de plaquetas <80.000 / mm ³) y la necesidad de ventilación mecánica para estabilizar al paciente. En tanto tuvieron como criterios de exclusión pacientes con hemorragia potencialmente mortal, embarazo, lactancia o antecedentes recientes de accidente cerebrovascular, hepatitis fulminante y cirrosis hepática	La administración de rhTM se asoció significativamente con una reducción de la mortalidad en pacientes de alto riesgo según puntuación SOFA
Shodai Yoshihiro 2019	CONTRIBUYE LA TROMBODULINA HUMANA-SOLUBLE RECOMBINANTE PARA REDUCIR LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA GRAVE: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO	Estudio observacional retrospectivo	Implicaba el uso de trombomodulina humana recombinante para reducir la mortalidad en pacientes con sepsis e insuficiencia respiratoria.	Entraron en el estudio 3195 pacientes de 42 Unidad de cuidados intensivos de todo Japón De los cuales 1180 tenían falla respiratoria CID y sepsis. De estos pacientes 356 pacientes se trataron con trombomodulina a la misma se administró por vía intravenosa 380U / kg / día a los pacientes Con CID, pero sin disfunción	824 pacientes de los 1180	1180 grupo control	Variables clínicamente relevantes: edad, sexo, peso corporal, trastornos hemostáticos preexistentes, puntuación APACHE II, puntuación SOFA inicial de cada sistema de órganos (excepto coagulación), puntuación SIRS inicial, puntuación CID inicial, infección respiratoria y mecanismos responsables de la sepsis.	Concluyeron que la administración de rhTM se correlacionó positivamente con una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis con insuficiencia respiratoria grave

				renal grave. En pacientes con CID y disfunción renal grave, la dosis de rhTM fue de 130 U / kg / d. La administración de rhTM usualmente continuó durante 6 días o hasta que la CID				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Muertes con rhTM y grupo control

Autor	Grupo rhTM	Grupo control
Yamakawa 2011	25 %	47 %
Akiyoshi Hagiwara 2016	83 %	84%
Yoshihito Ogawa , 2012	37 %	58 %
Takahiro Kato en 2018	No especifica cantidad	No especifica cantidad
Norihisa Yasuda (2016)	15,29 %	29,4%
Takeshi Ogura: 2019	Dos pacientes de cada grupo murieron de CID inducida por sepsis asociada	No especifica cantidad en porcentajes
Jumpei Yoshimura 2015	No especifica cantidad	No especifica cantidad
Shodai Yoshihiro 2019	22,1%	36,2 %

DISCUSIÓN

El análisis final comprendió la lectura y análisis de 8 artículos publicados en la biblioteca internacional “PubMed”. Todos de autores de procedencia japonesa, en base a lo escrito y publicado por los autores se hizo relevancia en los datos obtenidos a través de la cantidad de pacientes intervenidos y las conclusiones finales de cada uno de ellos. Yamakawa y Ogawa en la puntuación SOFA de disfunción multiorgánica la rhTM mostro disminución en la mortalidad en ambos trabajos. El grupo control no fue tratado con placebos sino con heparinas. El recuento de plaquetas estadísticamente no fue significativamente relevante. Otro de los factores en estudio de animales inducidos a sepsis demostró disminución de la mortalidad con rhTM. Se informó también que la rhTM en ratones disminuyó la producción de citoquinas inflamatorias.^{4;10} Estos resultados sugieren que la rhTM juega un papel central en la regulación no solo de la coagulación sino también de la inflamación en la sepsis, pero el mecanismo de acción clínico responsable de estos efectos de la rhTM no se ha aclarado por completo. Se han descrito dos mecanismos diferentes para los efectos anticoagulantes de rhTM.^{4;10} Una es una vía a través de la producción de APC y la otra es mediante la unión directa de rhTM a la trombina

para interrumpirla, produciendo así un efecto antitrombina. TM es una proteína transmembrana en la superficie de la célula endotelial, y el complejo trombina-TM activa la proteína C para producir APC. En presencia de proteína S, APC inactiva los factores VIIIa y Va, inhibiendo así la formación adicional de trombina. Además, la MT tiene el efecto de combinarse directamente con la trombina y resolverla. Sin embargo, no se puede esperar el fuerte efecto antitrombina de rhTM a través de este último mecanismo a partir de la dosis clínica habitual.^{4;10} Los efectos adversos documentados fueron el sangrado en ambos estudios .

Takahiro Kato también sacó conclusiones positivas en el uso del rhTM en pacientes con CID y sepsis. Además, hace hincapié en la mejora de la disfunción respiratoria el uso de rhTM, en pacientes ventilados con respirador, aunque la puntuación SOFA no disminuyó en el grupo de coagulopatía, sino que en el grupo de coagulopatía grave en los días 7 y 28.⁸ Otros parámetros bioquímicos como tiempo de protombina y dímero-D también mejoraron frente al uso de rhTM. No así en los niveles de fibrinógeno prácticamente no hubo relevancia en documentar ese parámetro ya que no vieron cambios en el mismo. Sacaron como determinación que el uso

de rhTM puede ser más beneficioso en pacientes con coagulopatía grave que en la coagulopatía leve y esto se debe a hallazgos fisiopatológicos sobre la respuesta inmune innata. En pacientes con coagulopatía leve la rhTM podría haber inhibido la trombosis defensiva del huésped que inhibe la captura de los patógenos que circulan en sangre por lo tanto no logró mejorar la mortalidad. No así en los casos graves donde la activación aberrante de los factores pro trombóticos resultaron perjudicial para el huésped en pacientes en estado de grave de coagulopatía lo que puede haber mejorado la mortalidad.⁸

En el estudio de Takeshi Ogura si bien la causa de la sepsis se enfocó en pacientes con colecistitis aguda grave y los tratamientos son destinados a intentar resolver la causa de forma quirúrgica, el trabajo muestra positividad en sus conclusiones acerca del uso de rhTM. No obstante, Ogura y colaboradores refieren hacer más estudios en mayor cantidad de pacientes con CID y sepsis.⁶

Shodai Yoshihiro y colaboradores, identificaron que la administración de rhTM se relacionó con una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis, CID y disfunción respiratoria grave que necesitaron del apoyo de un respirador.⁹ Las complicaciones hemorrágicas no aumentaron con la administración de rhTM. La inhibición de la lesión vascular pulmonar por la rhTM se relacionó con la activación de la proteína C que tenía efectos anti inflamatorios en lugar de efectos anticoagulantes. Se cree que la rhTM disminuye las citoquinas inflamatorias que producen lesión pulmonar a nivel alveolar. Sin embargo, también se vio que otros estudios en pacientes con CID y sepsis hayan tenido efecto beneficioso con el uso de rhTM y que no disminuyó la mortalidad en algunos pacientes. Shodai Yoshihiro también describe sus limitaciones en su trabajo realizado. No pudieron identificar el momento exacto de las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, la administración de rhTM ocurrió generalmente en el momento de la admisión de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos. Otras intervenciones terapéuticas no se vieron afectadas por la administración de rhTM. Por ello, asumimos que los pacientes recibieron la dosis y la duración aprobadas en Japón.⁹ Por último, no pudieron hacer un análisis de los pacientes posterior a el alta médica. Como conclusión identifican que la administración de rhTM se relacionó con una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis con insuficiencia respiratoria grave independientemente de la complicación de la CID.⁹

Jumpei Yoshimura: si bien su estudio se enfocó en estudiar si la rhTM podría disminuir la mortalidad en pacientes con alta gravedad de CID según el score SOFA y la puntuación APACHE 2, registraron efectos adversos e indeseables como la hemorragia cerebral, en tracto digestivo, respiratorio y urinario,

necesidad de transfusiones de hemoderivados para aplacar estos efectos.¹¹

Obtienen como conclusión final el beneficio del uso de rhTM en pacientes con CID severa y sepsis, basándose en la teoría que explica la fisiopatología relacionados con la respuesta inmune innata. En determinadas circunstancias, consideran que la trombosis desempeña una función denominada Inmuno trombosis es decir que la activación excesiva o incontrolada constituya el evento clave en el desarrollo de trastornos trombóticos. En pacientes de riesgo moderado la rhTM podría haber inhibido la trombosis defensiva del huésped lo que haría que la misma trombosis no logre capturar patógenos que circulan en sangre teniendo como consecuencia no lograr mejorar la mortalidad. Por el contrario, la Inmuno trombosis podría haberse activado de forma aberrante y resultar perjudicial para el huésped en pacientes de los subgrupos de riesgo alto y muy alto, lo que puede haber mejorado la mortalidad.¹¹

El estudio de Hagiwara no llegó a una conclusión positiva acerca del uso de rhTM en pacientes con sepsis y CID. No se observaron diferencias de la mortalidad en pacientes tratados con rhTM como en el grupo control ni a 72 horas ni a 28 días. El efecto adverso visto de uso de rhTM documentado fue sangrado cerebral bajo diagnostico tomográfico y no hubo diferencias en la puntuación SOFA. Por el contrario, el uso de albúmina y heparina fue menor en el grupo rhTM, aunque el pequeño número de pacientes impide cualquier conclusión definitiva.⁷

La mayoría de los artículos que se leyeron y compararon arrojan que están de acuerdo con el uso de rhTM en pacientes con CID en contexto de sepsis. La mortalidad es menor en los pacientes a los 28 días del uso de rhTM a comparación de la otra población de pacientes que tuvieron como grupo control. En la tabla detallada en el apartado de resultados se plasmaron los porcentajes de muertes que hubo con la administración de rhTM comparada el grupo control y se evidencio claramente salvo 3 autores (Kato, Yoshimura y Ogura)que el porcentaje de mortalidad es mucho menor en los pacientes a los que se trató con rhTM en comparación al grupo control. Los efectos adversos documentados que provocaron muerte con el uso de rhTM fue el sangrado cerebral, digestivo y respiratorio. Es por eso que los autores, sugieren investigar más sobre el uso y hacer estudios en mayor cantidad de pacientes. Los autores de los trabajos analizados en este artículo en sus conclusiones finales demostraron efectos positivos acerca del uso de rhTM en pacientes con CID por sepsis a excepción del trabajo publicado por el autor Hagiwara en el cual se mencionó en las citas correspondientes sobre las conclusiones negativas acerca de su uso. Como conclusión es eficaz el uso de rhTM en pacientes con CID en contexto de sepsis, no obstante, se deberían hacer más investigaciones al respecto y también en otras zonas geográficas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los Autores declaran no tener conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Zhang, C., Wang, H., Yang, H., & Tong, Z. (2016). Recombinant human soluble thrombomodulin and short-term mortality of infection patients with DIC: a meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 34(9), 1876–1882. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.001>
- 2.Yasuda, N., Voto, K., Ohchi, Y., Abe, T., Koga, H., & Kitano, T. (2016). The efficacy and safety of antithrombin and recombinant human thrombomodulin combination therapy in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Critical Care*, 36, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.008>
- 3.Hoppensteadt, D., Tsuruta, K., Cunanan, J., Hirman, J., Kaul, I., Osawa, Y., & Fareed, J. (2014). Thrombin generation mediators and markers in sepsis-associated coagulopathy and their modulation by recombinant thrombomodulin. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(2), 129–135. <https://doi.org/10.1177/1076029613492875>
- 4.Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, Nakamori Y, Hirose T, et al. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: A historical control study. *Crit Care*. 2011;15(3):1–10.
- 5.thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Critic Care* 19, 78 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0810-3> Levi, M., and T. Van Der Poll. 2013. “Thrombomodulin in Sepsis.” *Minerva Anesthesiologic* 79(3): 294–98.
- 6.Ogura T, Eguchi T, Amano M, Sano T, Nishioka N, Miyano A, et al. Multicenter clinical experience with recombinant soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation associated with severe acute cholecystitis. *Thromb Res*. 2019;176:74–8.
- 7.Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, Matsuda W, Kimura A. entre los pacientes con enfermedad intravascular diseminada coagulación : un ensayo controlado aleatorio , de etiqueta. 2016;(Cid):1–9
- 8. Kato T, Matsuura K. Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality in patients with sepsis especially for severe coagulopathy: A retrospective study. *Thromb J*. 2018;16(1):1–8.
- 9. Yoshihiro, S., Sakuraya, M., Hayakawa, M., Ono, K., Yoshida, K., & Hashimoto, Y. (2019).
- 10 Ogawa, Y., Yamakawa, K., Ogura, H., Kiguchi, T., Mohri, T., Nakamori, Y., Kuwagata, Y., Shimazu, T., Hamasaki, T., & Fujimi, S. (2012). Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(5), 1150–1157. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182516ab5>
- 11 Yoshimura, J., Yamakawa, K., Ogura, H. et al. Benefit profile of recombinant human soluble