



# Incremento del inhibidor de la activación del plasminógeno tisular 1 (IAP-1) como inmunomodulador en paciente con *Klebsiella* productora de betalactamasa de espectro extendido

Increased plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) like immunomodulator in a patient with extended spectrum beta-lactamase *Klebsiella* isolate

Javier Mauricio Giraldo Sánchez,\* Jesús Barranco\*

## RESUMEN

La lesión hematológica dentro del espectro de las disfunciones orgánicas durante la respuesta inflamatoria sistémica frente al inóculo circulante tiene una gran variedad en su presentación clínica; pudiendo ir desde la coagulación intravascular diseminada hasta la desregulación en la fibrinólisis, pasando por modificaciones en la activación de la plasminogénesis. Presentamos el caso clínico de una paciente en su quinta década de vida quien cursó con niveles séricos elevados de inhibidor de la actividad del plasminógeno 1 (IAP-1), ocasionando interesantes fenómenos que podrían estar relacionados directamente con el desenlace clínico.

**Palabras clave:** sepsis, hipoperfusión, plasminógeno, fibrinólisis, neutrófilo.

## ABSTRACT

Hematological injury within the spectrum of organ dysfunctions during the systemic inflammatory response to the circulating inoculum has a great variety in its clinical presentation; it can range from disseminated intravascular coagulation to dysregulation in fibrinolysis through modifications in the plasminogenesis activation. We present the clinical case of a patient in her fifth decade of life who had elevated serum levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), causing interesting phenomena that could be directly related to the clinical outcome.

**Keywords:** sepsis, hypoperfusion, plasminogen, fibrinolysis, neutrophil.

## Abreviaturas:

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = índice de presión parcial de oxígeno arterial / fracción de oxígeno inspirado

IAP-1 = inhibidor de la activación del plasminógeno 1

## INTRODUCCIÓN

El inhibidor de la activación del plasminógeno tisular resulta ser un biomarcador muy interesante pues su versatilidad en términos de hipercoagulabilidad y antiinflamación es manifiesta. Adicionalmente, tiene propiedades inmunomoduladoras que definen el curso de la enfermedad pulmonar durante los episodios de neumonías en ciertas condiciones clínicas relevantes y superlativas. Dicho biomarcador está inmerso en procesos inflamatorios generadores de la estabilidad del trombo, lo cual afecta seriamente los mecanismos fisiológicos

contrarreguladores como lo demostraron Konstantinides y colaboradores.<sup>1</sup> A su vez, Stringer y asociados documentaron que la comprensión en la resistencia a la trombólisis mediada por el inhibidor de la activación del plasminógeno tisular y su entorno biomolecular son claves en las herramientas terapéuticas de pacientes con hipercoagulabilidad.<sup>2</sup>

## PRESENTACIÓN DE CASO

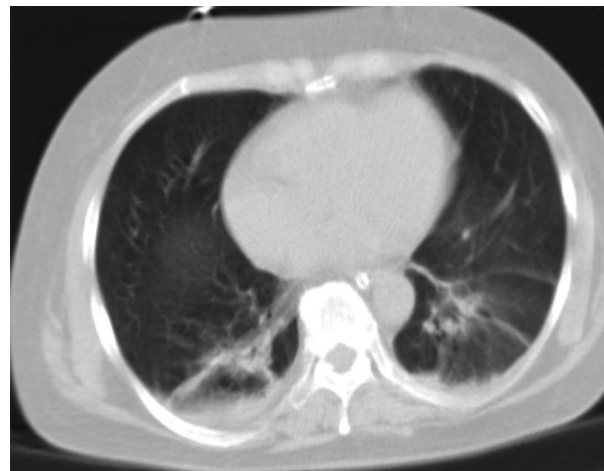
Paciente de 58 años de edad con cuadro clínico de tres días de evolución consistente en aumento de la clase funcional y del trabajo respiratorio, además fiebre cuantificada de 39 °C, por lo que acude a centro de referencia. Como únicos antecedentes clínicos se encuentran obesidad mórbida y diabetes mellitus. Ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con tensión arterial de 80/40 mmHg, frecuencia respiratoria 32 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca 120 latidos por minuto, saturación de 88% con fracción inspirada de oxígeno de 50%. Temperatura 38.5 °C. Los datos relevantes al examen físico fueron taquipnea con uso de músculos accesorios, ruidos cardíacos taquicárdicos y ruidos respiratorios con roncus generalizados. Radiografía de tórax del sitio de traslado de regular calidad rotada mal inspirada y penetrada, velamiento bibasal con signos directos de atelectasia basal derecha. Se realiza impresión diagnóstica de insuficiencia respiratoria aguda y neumonía. Previa inducción de secuencia rápida, se realiza laringoscopia directa evidenciándose Cormack-Lehane III. Se avanza tubo orotraqueal no. 7 con guía previo BURP (*Backward, Upward, Rightward Pressure*) sin eventualidad. Mecánica ventilatoria de ingreso con impedancia pulmonar afectada, distensibilidades de 35 cmH<sub>2</sub>O, presión meseta de 25 25 cmH<sub>2</sub>O y presión de conducción de 18 cmH<sub>2</sub>O.<sup>3,4</sup> Los resultados de las pruebas de laboratorio de ingreso se presentan resumidos en la *Tabla 1*. Gases de ingreso evidencian predictores de bajo gasto y de hipoperfusión tisular con cociente metabólico anaeróbico de 2 y gradiente venoarterial de CO<sub>2</sub> de 12 mmHg, injuria pulmonar moderada con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 130 mmHg y acidemia

\* Medicina Intensiva del Tolima, UCI Honda. Colombia.

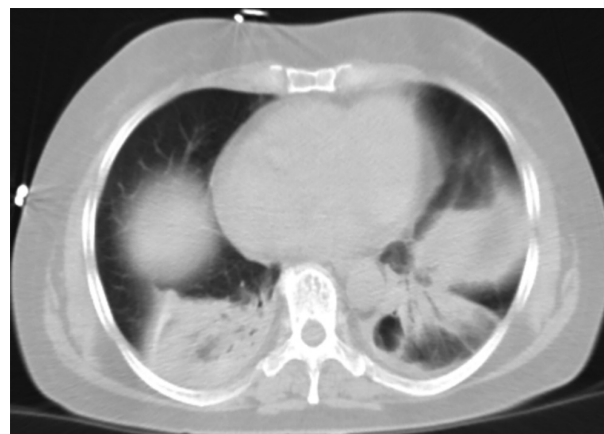
Recibido: 26/09/2025. Aceptado: 30/10/2025.

**Citar como:** Giraldo SJM, Barranco J. Incremento del inhibidor de la activación del plasminógeno tisular 1 (IAP-1) como inmunomodulador en paciente con *Klebsiella* productora de betalactamasa de espectro extendido. Med Crit. 2026;40(1):75-79. <https://dx.doi.org/10.35366/123044>

metabólica extrema.<sup>5,6</sup> Se accede vía central subclavia derecha documentándose gasto cardiaco de 6.8 L/min resistencias vasculares sistémicas de 430  $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Por lo que se despliegan terapias tempranas dirigidas por objetivos.<sup>7</sup> Es llevada a escanografía de tórax, la cual documenta atelectasias subsegmentarias con dilatación de la vía aérea con actividad inflamatoria y colecciones laminares más refuerzos pleurales (*Figura 1*). Evoluciona con mayor deterioro de la oxigenación  $\text{PaO}_2\text{FiO}_2$  de 100 mmHg y deterioro de la impedancia pulmonar con poder mecánico de 16  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{L}$ , por lo que se ajustan parámetros de ventilación mecánica para protección pulmonar.<sup>8</sup> Presenta episodio de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, por lo que requiere cardioversión farmacológica. Se realiza ecocardiograma Doppler dúplex color transtorácico, el cual documenta hipertensión pulmonar moderada sin deterioro de la contractilidad, sin enfermedad valvular y fracción de eyección normal. Ante la evolución clínica, se realiza segunda escanografía de tórax donde se evidencian colapsos posterobasales que simulan defectos de perfusión, por lo que se sospecha embolia pulmonar (*Figura 2*). Reporte de marcadores de actividad fibrinolítica > 5,000 mg/dL con técnica de látex. Es llevado a medicina nuclear para realización de gammagrafía pulmonar de perfusión, la cual confirma defectos segmentarios de distribución vascular (*Figura 3*). Por lo que se ajusta estabilidad endotelial y anticoagulación formal. Requiere escalamiento antibiótico ante los hallazgos microbiológicos de *Klebsiella* productora de betalactamasa inductora de anhidromuropéptidos.<sup>9,10</sup> Se realizan estudios de extensión para hipercoagulabilidad cuyos resultados se describen en la *Tabla 2*. Evoluciona con alteración de la mecánica ventilatoria, por lo que se realiza monitoreo de asa cerrada en asistencia proporcional con la intención de discernir compromiso real de las propiedades pulmonares mecánicas dinámicas y estáticas evidenciando distensibilidades en 55  $\text{cmH}_2\text{O}$ ,



**Figura 1:** Tomografía axial computarizada de tórax. Atelectasia subsegmentaria posterobasal. Dilatación vía aérea con actividad inflamatoria. Refuerzos pleurales.



**Figura 2:** Tomografía axial computarizada de tórax. Colapsos posterobasales que simulan defectos perfusorios.

**Tabla 1:** Reportes de laboratorios.

Hematología	Resultados
Leucocitos	29,600 $\text{cél}/\text{mm}^3$
Granulocitos	73%
Linfocitos	20%
Monocitos	7%
Tiempo de protrombina	16 s
Tiempo de tromboplastina	33 s
Química	
Nitrógeno ureico	89 mg/dL
Creatinina	2.8 mg/dL
Aspartato aminotransferasa	35 U/dL
Alanina aminotransferasa	45 U/L
Bilirrubina total	1 mg/dL
Fosfatasa alcalina	380 U/L

resistencias de 5 cm litros segundo, presión positiva al final de la espiración intrínseca de 0.8  $\text{cmH}_2\text{O}$ , trabajo respiratorio de 0.6 Joules por litro con elastancia de 18  $\text{cmH}_2\text{O}$  y adecuada relación frecuencia volumen.<sup>11,12</sup> Se realiza prueba única diaria tubo en t sin predictores de falla de extubación, por lo que se libera de manera direccionada con cánula de alto flujo ante las lecturas identificadas.<sup>13</sup> Es trasladada a pisos por hematología y medicina interna para continuar manejo médico.

## DISCUSIÓN

Durante la sepsis severa, la disfunción hematológica determina en buena parte la carga de enfermedad de los pacientes críticos bajo esta condición. La inflamación generada en estos escenarios clínicos lidera la activación en la coagulación y la disfunción de los diferentes siste-

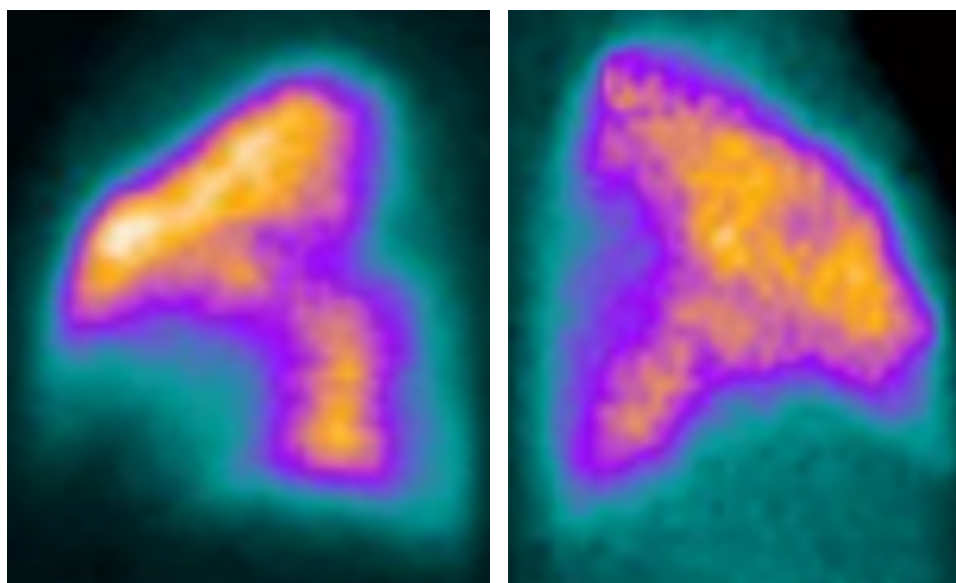
mas contra reguladores. De acuerdo con la predisposición genética, el tipo de injuria y grado de inflamación se definirá el tiempo de evolución hacia la disfunción orgánica múltiple. La activación en la coagulación seguida de la producción de trombina es causada por la expresión del factor tisular en respuesta a la marginación, diapédesis y adherencia del monocito y demás células endoteliales. Al mismo tiempo, las vías anticoagulantes asociadas al endotelio, principalmente el sistema de la proteína C y de la proteína S son alteradas por citocinas proinflamatorias que además de aumentar el riesgo de hipercoagulabilidad genera más inflamación. Por otro lado, la activación plaquetaria y la disfunción de sus gránulos inducida por interleucinas aumenta la producción de adenosín difosfato (ADP) plaquetario, 5-hidroxitriptamina, ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico y vitronectinas, lo que agrega trombo blanco y empeora el flujo capilar, el tono vascular y estabilización del trombo. Adicionalmente, la remoción de la fibrina está severamente alterada por la inactivación de sistemas endógenos fibrinolíticos mediados por el inhibidor de la activación del plasminógeno 1 (IAP-1), sobre el cual recae particular atención por su interacción con las vitronectinas. El incremento en la generación de fibrina y el depósito de coágulos en los capilares contribuyen a la hipoperfusión y la isquemia tisular, con la posterior aparición de la disfunción orgánica múltiple. Es indispensable el entendimiento amplio y profundo de los múltiples desórdenes que pueden surtir efecto durante el origen de la sepsis severa y el choque séptico, ya que, asociado al manejo antibiótico, el control del foco y las terapias tempranas dirigidas por objetivos, la estructuración de un tratamiento médico enfocado al restablecimiento de la coagulación podría mejorar su pronóstico.<sup>1,14,15</sup> Al margen de la disfunción orgánica múltiple y la isquemia tisular a raíz del fracaso

en los sistemas fibrinolíticos, al inhibidor de la activación del plasminógeno tisular se le han reconocido propiedades bacteriostáticas gracias a observaciones de modelos murinos, en los cuales se han identificado niveles elevados de este biomarcador en los compartimentos pulmonares afectados con *Klebsiella*. Renckens y colaboradores lograron demostrar de manera directa que los valores altos de IAP-1 se relacionan con un efecto quimiotáctico secundario, reflejando un influjo de neutrófilos con incremento en su reclutamiento y mejor control del foco. Estos datos demuestran, por primera vez, que el IAP-1 es un biomarcador esencial en la respuesta del huésped frente la neumonía por gramnegativos, condición clínica que presentaba nuestra paciente.<sup>16</sup> Investigaciones *in vitro* han permitido demostrar que no sólo los gramnegativos condicionan una respuesta en el huésped relacionada con un incremento en los niveles séricos de IAP-1; Shin y cols. evidenciaron que el tratamiento con agonistas del *tool like receptor 2* (TLR-2), marcados con peptidoglucano en células endoteliales humanas de cordón umbilical, células capilares de compartimentos pulmonares y células coronarias endoteliales, además de producir expresión en sus superficies de IL-6, IL-8

**Tabla 2: Resultados de hipercoagulabilidad.**

Estudios de hipercoagulabilidad	Reporte	Valores de referencia
Inhibidor de la activación del plasminógeno tisular (ng/dL)	105.5	10-25
Proteína S (%)	88.0	55-123 M 77-143 H
Proteína C (%)	90.0	70-130
Antitrombina III (%)	95.0	80-120

H = hombre. M = mujer.



**Figura 3:**

Gammagrafía pulmonar de perfusión. Dos defectos segmentarios de distribución vascular en pulmón izquierdo. Tres defectos segmentarios de distribución vascular en pulmón derecho.

y E-selectina, generaban incrementos del IAP-1 y disminución en la activación del plasminógeno tisular y de los inhibidores de la vía del factor tisular. Estos estudios demostraron que la activación del TLR-2 por estructuras bacterianas está relacionada con fuga capilar en la sepsis e íntimamente ligada con vías de coagulación y activación de células endoteliales.<sup>17</sup> Adicionalmente, se han descrito casos de mutaciones adquiridas durante el desarrollo de diferentes polimorfismos con su blanco de acción en la enzima metilentetrahidrofolato reductasa y el IAP-1, especialmente en casos de pacientes con trombosis de vena porta en pacientes con sepsis severa secundaria a *Candida parapsilosis*, como lo demostraron Giuffré y colaboradores,<sup>18</sup> poniendo en relevancia la etiología del inóculo como condicionante en el desenlace de la disfunción hematológica presentada. Otro factor de suma importancia en la presentación de este reporte es la presencia de obesidad mórbida en pacientes sépticos por gramnegativos como generador de disfunción hematológica. Duburcq y asociados documentaron mayor respuesta procoagulante, coagulación intravascular diseminada más severa y niveles séricos más altos de IAP-1 en modelos animales obesos con endotoxemia por lipopolisacáridos.<sup>19</sup> Adicionalmente, se hace necesario mencionar la estrecha relación encontrada entre el polimorfismo genético del IAP-1 (5G/4G) y nefropatía diabética documentado en un metaanálisis de Gao y su equipo; al margen de la hipercoagulabilidad del paciente diabético inmersa en el síndrome nefrótico como condicionante adicional en el deterioro de la filtración glomerular que demostró nuestro paciente, se contemplan así otras posibilidades desencadenantes de injuria renal.<sup>20</sup> Es trascendental tener en cuenta las condiciones de temperatura y de tiempo de transporte de los diferentes biomarcadores de estrés oxidativo, actividad endotelial y actividad de coagulación, para evaluar la hemostasis y la inflamación, ya que fácilmente podrían presentarse falsos positivos y datos que se marginen de la realidad, como lo demostraron Palmer y colegas, quienes definen el periodo de latencia de análisis de 24 horas a una temperatura de 4 °C.<sup>21</sup>

## CONCLUSIONES

La respuesta hematológica al inóculo circulante genera una amplia gama de manifestaciones clínicas que pueden ir desde la desregulación en la fibrinólisis hasta la disfunción de la plasminogénesis, pasando por la coagulación intravascular diseminada. Existen condiciones patológicas bien identificadas como la diabetes y la obesidad que demandan intervenciones expeditas para modificar el curso de la sepsis y de la inflamación dada la multifactorialidad inmersa en su presentación. Por otro lado, el papel inmunomodulador del IAP-1 contrasta con sus efectos procoagulantes y desafía el entendi-

miento académico durante la disfunción hematológica, por lo que se requieren estudios en humanos para su validación como antiinflamatorio.

## AGRADECIMIENTOS

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

## REFERENCIAS

1. Konstantinides S, Schafer K, Thinnis T, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 and its cofactor vitronectin stabilize arterial thrombi after vascular injury in mice. *Circulation*. 2001;103(4):576-583. doi: 10.1161/01.cir.103.4.576.
2. Stringer HA, van Swieten P, Heijnen HF, Sixma JJ, Pannekoek H. Plasminogen activator inhibitor-1 released from activated platelets plays a key role in thrombolysis resistance. Studies with thrombi generated in the Chandler loop. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(9):1452-1458. doi: 10.1161/01.atv.14.9.1452.
3. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. Airway management. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, editors. *Clinical anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 751-777.
4. Finucane BT, Tsui BCH, Santora AH. Chapter 9. The difficult airway. In: *Principles of airway management*. 4th ed. New York: Springer; 2011. pp. 361-414.
5. Vincent JL, Bakker J. Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(3):298-302.
6. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
7. 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.
8. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567-1575.
9. Hassan A, Usman J, Kaleem F, Gill MM, Khalid A, Iqbal M, et al. Evaluation of different phenotypic methods for detection of amp C Beta-lactamase producing bacteria in clinical isolates. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(9):629-632.
10. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(4):470-478.
11. Giraldo J, Badillo E, Pacheco J, Beltrán E, Barranco E. Liberación de la ventilación mecánica con sistema de asa cerrada en asistencia proporcional en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto de origen extrapulmonar. *Acta Colomb Cuid Intens*. 2015;15:132-142.
12. Giraldo J, Beltrán E, Barranco E, Badillo E, Pacheco J. Liberación de la ventilación mecánica direccionada por sistemas de asa cerrada en asistencia proporcional (PAV) en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a tuberculosis pulmonar y sida. *Acta Colomb Cuid Intens*. 2017;17:139-144.
13. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;332(6):345-350.
14. Rello J, Rodríguez A, Lisboa T, Gallego M, Luján M, Wunderink R. Puntuación PIRO para neumonía adquirida en la comunidad: una nueva regla de predicción para la evaluación de la gravedad en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con neumonía adquirida en la comunidad. *Crit Care Med*. 2009;37:456-462.

15. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.
16. Renckens R, Roelofs JJ, Bonta PI, Florquin S, de Vries CJ, Levi M, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is protective during severe Gram-negative pneumonia. *Blood.* 2007;109(4):1593-1601.
17. Shin HS, Xu F, Bagchi A, Herrup E, Prakash A, Valentine C, et al. Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol.* 2011;186(2):1119-1130.
18. Giuffré M, Verso CL, Serra G, Moceri G, Cimador M, Corsello G; Study Group of Neonatal Infectious Diseases Affiliated to the Italian Society of Neonatology. Portal vein thrombosis in a preterm newborn with mutation of the MTHFR and PAI-1 genes and sepsis by *Candida parapsilosis*. *Am J Perinatol.* 2016;33(11):1099-1103.
19. Duburcq T, Tournoys A, Gnemmi V, Hubert T, Gmyr V, Pattou F, et al. Impact of obesity on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock.* 2015;44(4):341-347.
20. Gao WF, Guo YB, Bai Y, Ding XY, Yan YJ, Wu ZQ. Association between PAI-1 4G/5G polymorphism and diabetic nephropathy: a meta-analysis in the Chinese population. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(9):1483-1489.
21. Palmer OMP, Carter M, Chang CH, Lucko N, Jackson VM, Sun Q, et al. Effects of transport temperature on the stability of inflammatory, hemostasis, endothelial function, and oxidative stress plasma biomarker concentrations. *Shock.* 2017;47(6):715-719.

*Correspondencia:*

**Javier Mauricio Giraldo Sánchez**

**E-mail:** dircientifico@ucihonda.com.co